

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 4 月 8 日 第 24 卷 第 10 期 (Volume 24 Number 10)



10/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年4月8日 第24卷 第10期 (总第522期)

述评

- 1469 食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进展
陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武
- 1477 HBx在肿瘤微环境中的作用及其对肝癌发生发展的影响
付沙, 范学工

基础研究

- 1485 内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响
董凯楠, 黄忻, 邢文英, 郭文文, 冯若
- 1492 沉默MCM7基因后肝癌SMMC-7721细胞差异表达基因的筛选
罗旺, 曹骥, 杨香娣, 邓玲, 王谷洋, 杨春, 李科志, 李瑗
- 1501 溴结构域蛋白4抑制剂JQ1对肝癌细胞活性的影响
张婷, 乔雪, 杨纯

临床研究

- 1511 胃癌组织中HER2基因扩增与化疗药物敏感性标志物的联合检测及意义
朱超亚, 王仰坤, 李芳, 王苏南, 李滢滢, 负田, 潘治宇
- 1520 miR-143在胰腺癌组织中的表达及临床意义
王志红, 周琳, 王春峰, 张连峰

文献综述

- 1526 胃肠道菌群与慢性萎缩性胃炎的关系概述
王圆圆, 刘雅楠, 唐天瀛, 祁琴, 吴焕淦, 黄任佳, 王晓梅
- 1532 肝纤维化的影像学评价方法及研究进展
袁宇
- 1539 肝癌射频消融术后残余癌影像学评估的研究进展
栾新伟, 马秀现, 朱荣涛, 李健
- 1545 粪菌移植治疗炎症性肠病的现状
温红珠, 郝微微, 刘玉婷, 邵兰君

研究快报

- 1552 艾灸足三里穴对孤束核损毁术后大鼠胃黏膜损伤修复作用的影响
向娟, 陈果, 欧阳里知, 李飞, 向丽婷, 陈英, 于隽, 杨舟, 李铁浪, 彭亮

1557 细胞培养过程中支原体污染的防治与检测方法

邢龙彬, 刘长政, 焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂

临床经验

1565 食管癌患者放化疗期间实施综合心理护理干预的效果评价

滕亚莉

1570 胃部幽门螺杆菌感染对口腔异味患者的临床意义

胡玉姿, 叶月琴, 王昌雄

1575 瘦素和脂联素在老年结直肠腺瘤合并非酒精性脂肪肝患者中的表达及意义

张新星, 顾清, 张璐, 代小松, 陈和平

1581 脂肪肝与小肠黏膜病变的相关性

陈美慧, 袁瑜, 李兰, 钟豪杰, 何兴祥

1587 胸腺法新为基础的药物治疗对肝移植术后肿瘤复发及相关细胞因子的影响

索龙龙, 杜国盛, 周林, 宋继勇, 朱志东, 封立魁, 杨绍臻

1593 内镜超声引导引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿70例

严豪杰, 崔乃强, 赵二鹏, 崔云峰, 么国旺

1597 早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的临床效果

唐宇涛, 俞宁, 沈印

1602 急性重症胰腺炎合并腹腔高压时压力监测的临床价值及预后影响因素

朱晓雯, 汤展宏, 潘光栋

1608 奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿幽门螺杆菌感染的根除效果评价

熊真

1613 冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性

赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰

病例报告

1618 克罗恩病合并3次发作带状疱疹1例

王林, 曹燕, 顾海萍, 任禾, 杨雪源, 贾虹

1621 多环黏膜套扎切除手术治疗巨大结肠侧向发育型肿瘤1例

贾爱芹, 尚瑞莲, 魏志, 孙自勤

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1510 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1564 《世界华人消化杂志》正文要求
1574 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1592 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1601 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1607 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1617 《世界华人消化杂志》栏目设置
1624 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈天武, 教授, 临床医学博士, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市文化路63号, 川北医学院附属医院放射科, 医学影像四川省重点实验室. 主要从事消化系统影像学方向的研究. 现为四川省卫计委学术技术带头人、有突出贡献中青年专家, 省学术技术带头人后备人选, 中华医学会放射学分会腹部专委会委员, 四川省医师协会放射医师分会常委及医学会放射专委会青委副主委、MRI学组副组长. 担任8本SCI期刊审稿专家, 3本核心期刊编委. 主持国家级、省级科研项目7项, 获四川省科技进步二、三等奖各1项. 发表论文120余篇, 其中SCI论文60余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 10 April 8, 2016

EDITORIAL

- 1469 Magnetic resonance imaging for quantitative staging and evaluation of chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma
Chen YL, Chen F, Zhang XM, Chen TW
- 1477 Pathophysiological implications of hepatitis B X protein in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma
Fu S, Fan XG

BASIC RESEARCH

- 1485 Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion
Dong KN, Huang X, Xing WY, Guo WW, Feng R
- 1492 Screening of differentially expressed genes after silencing *MCM7* in liver cancer cell line SMMC-7721
Luo W, Cao J, Yang XD, Deng L, Wang GY, Yang C, Li KZ, Li Y
- 1501 BRD4 inhibitor JQ1 inhibits viability of hepatocellular carcinoma cells
Zhang T, Qiao X, Yang C

CLINICAL RESEARCH

- 1511 Significance of combined detection of *HER2* gene amplification and markers of chemosensitivity in gastric cancer
Zhu CY, Wang YK, Li F, Wang SN, Li YY, Yun T, Pan ZY
- 1520 Clinical significance of expression of miR-143 in pancreatic carcinoma
Wang ZH, Zhou L, Wang CF, Zhang LF

REVIEW

- 1526 Relationship between gastrointestinal flora and chronic atrophic gastritis
Wang YY, Liu YN, Tang TY, Qi Q, Wu HG, Huang RJ, Wang XM
- 1532 Imaging methods for evaluation of liver fibrosis
Yuan Y
- 1539 Imaging evaluation of residual cancer after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma
Chang XW, Ma XX, Zhu RT, Li J
- 1545 Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease
Wen HZ, Hao WW, Liu YT, Shao LJ

RAPID COMMUNICATION

- 1552 Effect of moxibustion stimulation at Zusanli (ST36) on repair of gastric mucosal injury in rats after damage to the nucleus of solitary tract
Xiang J, Chen G, Ou-Yang LZ, Li F, Xiang LT, Chen Y, Yu J, Yang Z, Li TL, Peng L

- 1557 Treatment and detection of mycoplasma contamination during cell culture

Xing LB, Liu CZ, Jiao XL, Liu T, Du Z, Gao YT

CLINICAL PRACTICE

- 1565 Efficacy of comprehensive mental nursing in patients with esophageal cancer during concurrent chemo-radiotherapy

Teng YL

- 1570 Correlation between bad breath and *Helicobacter pylori* infection

Hu YZ, Ye YQ, Wang CX

- 1575 Significance of plasma levels of adiponectin and leptin in elderly patients with colorectal adenomas and non-alcoholic fatty liver disease

Zhang XX, Gu Q, Zhang L, Dai XS, Chen HP

- 1581 Association between fatty liver and small intestinal mucosal lesions

Chen MH, Yuan Y, Li L, Zhong HJ, He XX

- 1587 Influence of thymosin α -1 based anti-tumor therapy on tumor recurrence and cytokine expression in patients after liver transplantation

Suo LL, Du GS, Zhou L, Song JY, Zhu ZD, Feng LK, Yang SZ

- 1593 Comparison of endoscopic ultrasound-guided drainage with surgery for treatment of pancreatic pseudocysts: Analysis of 70 cases

Yan HJ, Cui NQ, Zhao EP, Cui YF, Yao GW

- 1597 Clinical effects of early bedside blood filtration in treatment of acute severe pancreatitis

Tang YT, Yu N, Shen Y

- 1602 Clinical value of intra-abdominal pressure monitoring and prognosis in severe acute pancreatitis patients with intra-abdominal hypertension

Zhu XW, Tang ZH, Pan GD

- 1608 Clinical effects of triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection

Xiong Z

- 1613 Correlation between coronary atherosclerotic heart disease and *Helicobacter pylori* infection

Zhao YY, Cheng HT, Wang ZJ, Qin GT, Xu T, Wang Y, Sun YJ

CASE REPORT

- 1618 Crohn's disease with recurrent herpes zoster: A case report

Wang L, Cao Y, Gu HP, Ren H, Yang XY, Jia H

- 1621 Multi-band mucosectomy for resection of a giant colorectal laterally spreading tumor: A case report

Jia AQ, Shang RL, Wei Z, Sun ZQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 10 April 8, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian-Wu Chen, Professor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, 63 Wenhua Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 8, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进展

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武, 川北医学院附属医院放射科 医学影像四川省重点实验室 四川省南充市 637000

陈天武, 教授, 临床医学博士, 硕士生导师, 主要从事腹部CT/MRI研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81571645
四川省青年科技创新研究团队专项计划基金资助项目, No. 2015TD0029
四川省省属高校科研创新团队建设计划基金资助项目, No. 15TD0023

作者贡献分布: 本研究由陈天武与张小明设计、修改论文; 由陈艳丽与陈繁写作完成。

通讯作者: 陈天武, 教授, 临床医学博士, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市文化路63号, 川北医学院附属医院放射科, 医学影像四川省重点实验室。chentw@aliyun.com
电话: 0817-2262236

收稿日期: 2016-01-05
修回日期: 2016-01-19
接受日期: 2016-01-23
在线出版日期: 2016-04-08

Magnetic resonance imaging for quantitative staging and evaluation of chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma

Yan-Li Chen, Fan Chen, Xiao-Ming Zhang, Tian-Wu Chen

Yan-Li Chen, Fan Chen, Xiao-Ming Zhang, Tian-Wu Chen, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571645; Sichuan Provincial Special Project for Youth Science and Technology Innovation Team, No. 2015TD0029; the Construction Plan for Scientific Research Team of Sichuan Provincial Colleges and Universities, No. 15TD0023

Correspondence to: Tian-Wu Chen, Professor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, 63 Wenhua Road, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. chentw@aliyun.com

Received: 2016-01-05
Revised: 2016-01-19
Accepted: 2016-01-23
Published online: 2016-04-08

Abstract

Esophageal carcinoma is a common digestive malignant tumor. Evaluation of the stage and response to chemoradiotherapy of the carcinoma is very important for the treatment decision making and adjustment of therapeutic protocol. To date, a variety of imaging techniques have been used for staging and monitoring response to therapy, but most of the procedures are invasive or of radiation exposure. Moreover, most of the techniques evaluating esophageal cancer are based on morphologic changes. As a non-invasive and non-ionising examination technique, magnetic resonance imaging can quantitatively evaluate this cancer. Nowadays magnetic resonance quantitative technique has progressed greatly in staging and monitoring response to therapy of esophageal carcinoma. This paper focuses on the quantitative evaluation of stage and chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma using magnetic resonance imaging.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal carcinoma; Stage; Chemoradiotherapy; Magnetic resonance imaging

Chen YL, Chen F, Zhang XM, Chen TW. Magnetic

背景资料

虽然目前已有多种影像学技术应用用于食管癌分期及放化疗疗效评估, 但多为有创性或有辐射损伤, 且多以形态学改变为基础。近年来的研究表明, 磁共振定量技术作为无创性新技术, 可对食管癌分期及放化疗疗效进行定量评估, 有助于食管癌的精准治疗及治疗方案的调整。

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科; 李苏宜, 教授, 主任医师, 安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科 (肿瘤内三科)

■ 研发前沿

磁共振新序列、快速成像技术、心电门控技术及更完善的数据分析模型在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的应用是该领域亟待研究的问题。

resonance imaging for quantitative staging and evaluation of chemoradiotherapeutic effect in esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1469-1476 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1469>

摘要

食管癌是消化系常见的恶性肿瘤, 其分期有助于临床治疗方案的制定, 放化疗疗效评估对治疗方案的调整起着至关重要的作用。目前已有多种影像学技术应用于食管癌术前分期及疗效评估, 但多为有创性或辐射, 并且多以形态学改变为基础。磁共振定量技术作为一种无创伤、无辐射新检查技术, 可以通过量化的参数对病变进行评价。磁共振定量技术目前在评价食管癌分期及放化疗疗效方面取得了较大进展, 本文就食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进行系统阐述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管癌; 分期; 放化疗; 磁共振成像

核心提示: 在食管癌发生、进展及放化疗过程中, 肿瘤组织结构、生化代谢及微循环不断发生变化, 这些变化通过磁共振定量技术如磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy)、动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI)进行检测, 对食管癌分期及放化疗疗效进行定量评估, 帮助临床制定更有效的个体化治疗方案, 并及时调整治疗方案。

陈艳丽, 陈繁, 张小明, 陈天武. 食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1469-1476 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1469.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1469>

0 引言

食管癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率分别占世界恶性肿瘤的第9位和第6位^[1]。随着食管癌早期诊断和个体化、综合化治疗方案的应用, 其5年生存率由15%提高到了25%^[2]。早期患者可通过手术根治, 但多数患者就诊时已达中晚期, 多以根治性手术辅以放、化疗为主要治疗方案, 因此治疗前准确分期, 治疗后及时进行疗效评估, 对于个体化治疗方案的制定及调整至关重要。超声内镜是食管癌治疗前分期常用的影像检查技术, 但其

操作复杂, 具有探测范围小、不易通过狭窄食管腔、诊断结果受操作者个人经验影响大等缺点, 使其在食管癌准确分期方面应用受限^[3]。CT检查软组织分辨率低, 不能准确显示食管癌对食管壁的浸润深度, 并且主要通过粗略测量肿瘤最大径变化进行疗效评估, 但肿瘤的最大径变化多出现在治疗后期; 随着分子靶向药物及生物基因等治疗技术的出现, 其早期疗效通常不体现在肿瘤大小的变化上^[4,5], 表明CT难以对食管癌治疗早期效果作出评价。PET-CT广泛应用于肿瘤分期及疗效评价^[6], 但其很难鉴别某些良恶性氟脱氧葡萄糖(flucoseoxyglucose, FDG)异常积聚, 且有辐射损伤, 导致其应用受限^[7]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)具有软组织分辨率高、多方位、多序列、多参数成像等优点, 并且是一种无创伤、无辐射的检查, 但常规MRI在食管癌的应用多局限于形态学方面。随着高场强核磁体的应用及各种新技术的快速发展, MRI对食管癌的定量研究越来越多, 而且主要集中在用磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)及灌注成像或动态增强扫描对食管癌分期及放化疗疗效进行评估, 其应用价值日益凸显, 本文就食管癌分期及放化疗疗效的磁共振定量评价研究进展进行评述。

1 DWI

1.1 基本概念

1.1.1 原理: DWI是通过MRI控制活体组织中水分子的磁化状态, 却不影响其扩散过程, 来检测活体组织中水分子的扩散运动, 从而间接反应细胞密度、组织结构等方面信息的无创性磁共振功能成像。

1.1.2 b值: 扩散敏感因子, MR各成像序列对扩散运动表现的敏感程度, 是对扩散运动能力检测的指标。b值较小时, 可获得较高信噪比的DWI图像, 但对水分子扩散运动的检测不敏感, 受其他运动的影响较大, 如组织血流灌注造成的水分子运动等。b值越大, 对水分子扩散运动越敏感, 但DWI图像信噪比降低, 磁敏感伪影和图像变形也逐渐加重。因此b值的选择对DWI非常重要, 但实际上b值的合理选择较困难, 目前用于评价人体内病变的b值一般介于0-1000 s/mm²^[8]。

1.1.3 表观扩散系数值计算: DWI图像通过量化

的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来进行分析^[9]. ADC值计算公式: $ADC = (\ln S_1/S_2)/(b_2-b_1)$, b_1 、 b_2 分别为施加的两个扩散敏感因子, S_1 、 S_2 分别为施加扩散敏感梯度场后同一部位的组织信号强度. 选取病变部位显示最大最清楚的层面作为感兴趣区(region of interest, ROI), 每个ROI反复测量ADC值多次, 取其平均值^[10].

1.2 DWI在食管癌诊断中的应用 在肿瘤特别是恶性肿瘤中, 由于肿瘤细胞生长、增殖迅速导致局部组织密度增加, 其内水分子扩散受限, 在DWI呈高信号, ADC值降低, 这是扩散加权成像在肿瘤应用中的生物学基础^[11,12]. Aoyagi等^[13,14]研究发现, 食管鳞癌组织的ADC值较正常食管壁明显降低, 并且食管鳞癌组织的ADC值与肿瘤直径、鳞状细胞癌抗原、细胞角化蛋白、肿瘤胶原基质、肿瘤血管内皮生长因子均呈负相关, 从而得出结论: 通过量化的ADC值可以对食管鳞癌进行诊断. Weber等^[15]研究, 发现食管腺癌组织的ADC值较正常食管壁明显降低, 表明量化的ADC值也可以对食管腺癌进行诊断. Sakurada等^[16]对24例食管癌患者进行研究, 发现原发性食管癌平均ADC值为 $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 但其中仅有1例为食管腺癌(4.2%), 23例为食管鳞癌(23/24), 这是因为在亚洲、日本食管鳞癌占大多数. 这些研究表明, DWI有助于食管癌的检测.

1.3 DWI在食管癌分期中的应用 Aoyagi等^[13]研究, 发现食管鳞癌组织的ADC值与其临床分期呈负相关, T1期食管鳞癌组织ADC值明显高于T3和T4期, T2期食管鳞癌组织ADC值也高于T3和T4期; N0期食管鳞癌组织ADC值高于N1期; 进展期食管鳞癌组织ADC值明显低于早期食管鳞癌组织, 并且I期食管鳞癌组织ADC值与III期和IV期具有明显差异, II期与III期和IV期食管鳞癌组织ADC值也存在明显差异. 这为临床制定合理的治疗方案提供了有效信息.

Vandecaveye等^[17]研究, 发现良性淋巴结的 $ADC_{b0-1000}$ 值(即通过 $b=0 \text{ s/mm}^2$ 和 $b=1000 \text{ s/mm}^2$ 图像的平均信号值所计算出的ADC值)为 $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 恶性淋巴结的 $ADC_{b0-1000}$ 值为 $0.85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 并且以 $ADC_{b0-1000}$ 值等于 $0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为最佳界限值, 对良恶性淋巴结鉴别的敏感

度、特异性、准确率分别为84%、94%、91%; 对颈部淋巴结良恶性鉴别的敏感度、特异性、准确率分别为94%、97%、97%. 从而得出结论: 相对于快速自旋回波, DWI在淋巴结分期和发现黏膜下淋巴结转移方面具有优越性. Sakurada等^[16]报道, 转移性淋巴结的平均ADC值为 $1.46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 比非转移性淋巴结显著增高. 但Abdel Razek等^[18]研究却发现, 转移性淋巴结ADC值显著低于炎性及正常淋巴结ADC值, 并且与二者之间无重叠. 这可能与研究者所选择的成像参数及ADC数据分析模式不同有关.

1.4 DWI在食管癌放化疗疗效评估中的应用 经过有效的抗肿瘤治疗, 使肿瘤细胞凋亡、破裂、溶解, 细胞外间隙增宽, 水分子扩散增加, ADC值升高. 在许多动物实验中, 放疗或化疗后ADC值升高早于形态学改变, 对疗效评估及预后判断都有极为重要的参考价值^[19,20]. 有研究报道, 在食管癌放疗早、中、晚期, 对放疗有应答的肿瘤的ADC值变化率与无应答者的ADC值变化率均存在明显差异, 而两者的肿瘤大小变化率在放疗早期无明显差异^[21]. Imanishi等^[22]研究也发现, 对于中晚期食管鳞癌, 在放射治疗剂量达20 Gy的早期放疗, 疗效好的食管癌组织ADC变化值明显高于无应答者; 并且将 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为ADC变化值的临界值时, 其预测治疗疗效的敏感度、准确率分别为79%、74%. van Rossum等^[23]也曾报道放化疗疗效好的食管癌ADC变化值比疗效较差、无应答者均高. De Cobelli等^[24]研究还发现, 食管癌治疗前后ADC变化值与肿瘤萎缩分级密切相关. 而肿瘤萎缩分级, 是根据放化疗后残余肿瘤细胞的百分比进行的, 肿瘤萎缩分级越高, 则其残余肿瘤细胞百分比越高^[25]. 另外, Aoyagi等^[26]对食管鳞癌研究发现, 治疗前食管鳞癌组织ADC值较高者比ADC值较低者放化疗疗效好, 并且食管鳞癌组织ADC值较高组比ADC值较低组生存率高. Wang等^[27]也对食管鳞癌研究, 发现治疗后食管鳞癌ADC值较治疗前明显升高. 因此, 量化的ADC值不仅可用于食管鳞癌的疗效评估, 还可用于其疗效预测. Weber等^[15]对食管腺癌进行研究, 发现治疗前腺癌组织ADC值较正常食管壁低, 治疗后其ADC值增加, 得出结论: 量化的ADC值也可应用于食管腺癌的放化疗疗效评估.

■ 相关报道

通过食管鳞癌组织表观扩散系数数值的检测, 对食管鳞癌进行分期的应用价值, Aoyagi等进行了较详细的研究. 在治疗过程中, 食管癌肿瘤组织体积变化之前, 利用动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可对食管癌放化疗疗效进行评估.

■ 创新盘点

本文重点阐述了磁共振扩散加权成像、磁共振波谱成像、DCE-MRI在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的研究进展, 可以更系统的了解磁共振定量技术在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的应用价值。

不同的研究者选择的成像参数及ADC数据分析模式不同, 得出的结论存在差异. 但随着MRI技术的不断发展、成像参数及数据分析模式的不断完善, DWI作为一种无创性功能成像技术, 在食管癌分期及放化疗疗效评估, 特别是疗效评估方面的应用前景将越来越广阔。

2 MRS

2.1 原理 MRS是利用磁共振基本成像原理和化学位移作用, 对特定原子核及其化合物进行定量分析, 反映肿瘤和正常组织不同生化代谢信息的无创性检查. 化学位移是MRS的基础, 在特定的均匀外加静磁场中, 同一原子核位于不同的化学结构中, 其进动频率也有差别. 因为环绕原子核运动的电子云的结构及运动方式不同, 产生不同的局部磁场强度, 引起该原子核的进动频率发生变化, MRS可探测得到这种变化. 在相同环境条件下, 由于所处的分子结构不同所致的同一原子核进动频率出现差异的现象被称为化学位移现象. MRS技术, 是在磁共振技术的基础上发展起来的, 其功能比磁共振更强, 能在分子水平反映人体内病变信息^[28].

2.2 MRS在食管癌诊断中的应用

2.2.1 食管癌组织标本波谱成像: 在肿瘤发生、发展及转移过程中, 由于癌基因的激活及抑癌基因的失活, 导致细胞中的糖、蛋白质、脂类及核酸等物质的含量及结构发生变化, 从而导致细胞功能、结构发生改变. 而这些物质基本上都由¹H、¹³C、¹⁵N和¹⁷O等组成, 因此这些具有奇数质子或奇数中子且具有磁矩的原子核的小分子在特定的磁场中便可产生特定的核磁共振波谱^[29]. Yang等^[30]研究报道, 利用高分辨率魔角旋转¹H-NMR对食管鳞癌及邻近正常食管组织标本进行代谢组学分析, 不仅可以鉴别食管鳞癌与正常食管组织, 还可鉴别中、高分化的食管鳞癌. Mukherji等^[31]研究发现, 食管鳞癌组织胆碱复合物(choline-containing compounds, Cho)含量较正常食管平滑肌明显增高, 且胆碱复合物与肌酸(creatine, Cr)的比值也明显高于正常食管平滑肌, 但仅在长回波时间有明显区别. 研究^[32,33]表明, MRS对鉴别正常食管与Barrett食管及食管腺癌有很高精度, 并且癌变的Barrett食管黏膜上皮与未癌变

的Barrett食管黏膜上皮MRS谱线特征也有明显区别. 研究^[34]还发现, MRS成像可从癌组织代谢物的早期改变对食管癌进行早期诊断.

2.2.2 食管癌组织血清、血浆及尿液标本波谱成像: 血清、血浆代谢物是潜在的肿瘤生物标志物, 一些代谢物浓度的改变是由信号传导通路、蛋白质表达及其他分子机制的改变所致, 这是机体在癌变过程中根据环境变化做出的生物化学适应, 从而为肿瘤的发展提供适宜的条件^[35,36]. 这些代谢物的变化随着血液流动至全身各系统. Zhang等^[37]通过对食管癌和健康人血清标本进行¹H-NMR检测, 发现有12种生化代谢物与食管癌密切相关. 与健康对照组相比, 食管癌患者血清乳酸、乙酸乙酯、 β -羟丁酸、谷氨酰胺、谷氨酸含量增加, 而酪氨酸、脂类、乙酸盐类及葡萄糖类含量则降低. 另有研究发现, 进行血浆¹H-NMR检测是鉴别食管腺癌患者与健康人的一种无创且有效的方法, 并得出8种对鉴别食管癌患者与健康人具有较高敏感度与选择性的代谢标志物, 这8种代谢标志物分别为葡萄糖、乳酸、柠檬酸、 β -羟基丁酸、赖氨酸、谷氨酰胺、肌酐及一种不知名的代谢物; 并且还指出通过¹H-NMR检测的8种代谢物与液相色谱-质谱法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)检测的代谢物相结合对于区分食管癌与健康人更具有优势^[38,39]. 食管癌患者微量代谢物既存在于血液, 也存在于排泄物中. 研究^[40,41]发现, 尿液标本进行¹H-NMR检测对鉴别食管癌患者与健康人具有较高敏感度与特异性, 并可作为一种非侵入性检查技术, 该检查在鉴别食管癌患者与健康人方面的应用具有很大潜能.

2.3 MRS在食管癌分期中的应用 目前利用MRS对食管癌分期的研究主要局限于体外标本研究. 随着食管癌的进展, 为了给肿瘤细胞提供适宜的生存条件, 肿瘤细胞的各种代谢物也随之改变. Wang等^[42]对食管癌及正常食管黏膜标本进行体外¹H-NMR研究, 共鉴定出45种代谢物, 其中12种与食管癌分期密切相关, 12种代谢物分别为葡萄糖、甲酸、腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)、肌酸、肌酐、二甲胺(dimethylglycine, DMG)、二甲基甘氨酸(dimethylamine, DMA)、三甲胺(trimethylamine, TMA)、

短链脂肪酸、乙酸盐、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA). 而这12种代谢物分别参与了能量、脂肪及胆碱代谢; 并且通过正交偏最小二乘判别分析方法(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)还能很好地鉴别不同期别的食管癌组织及正常食管黏膜. Merchant等^[43]研究还发现, 随着食管癌T分期的增加, 食管癌组织中双氢神经鞘磷脂(4,5-dihydrosphingomyelin, DHSM)含量逐渐增加, 而溶烷酰卵磷脂(lysoalkylacylphosphatidylcholine, LAAPC)含量逐渐减少; 随着食管癌分级的增加, 食管癌组织中磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)和溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC1)含量逐渐减少; 有淋巴管浸润者PG含量比无淋巴管浸润者低, 差异均具有统计学意义.

虽然目前对食管癌MRS的研究多局限于体外研究, 但其可通过食管癌标本、血清、血浆及尿液等多种途径进行, 并且随着技术的快速发展, MRS作为肿瘤诊断新技术, 其研究及临床应用前景广阔.

3 动态增强磁共振成像

3.1 原理 动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)是利用顺磁性对比剂能缩短组织 T_1 和 T_2 值的原理, 团注顺磁性对比剂, 动态监测正常组织和肿瘤微血管的血流灌注特性, 并对其进行半定量或定量分析. 目前多采用定量分析法, 运用药物动力学模型技术, 对时间-浓度曲线进行数学拟合, 推算出各种能反映肿瘤血管结构和功能的各种定量参数, 其中 K^{trans} 值(对比剂容积转换常数)作为肿瘤血流的标志物已经获得公认^[44-47].

3.2 DCE-MRI在食管癌诊断中的应用 正常情况下, 血管生成是由促血管生成因子与抗血管生成因子很好地控制着, 只有在月经周期、怀孕、伤口的愈合及修复时才会促血管生成^[48]. 然而, 在肿瘤中, 这种促血管生成与抗血管生成的平衡被打破, 形成所谓的“血管生成开关”. 肿瘤细胞内隐藏的促血管生成因子刺激上皮细胞的生成及转移, 最终形成肿瘤的新生血管, 导致肿瘤血管密度较正常组织增加^[49]. 有研究表明, 肿瘤血容量及表面通透性与肿瘤微血管密度呈正相关^[50]. Lei等^[51]研究表明, 早期食管癌组织的 K^{trans} 值、Kep值(速率常数)

均较正常食管增加, 并指出 K^{trans} 值及Kep值在ROC曲线下的面积分别为0.98和0.92, 其对早期食管癌有较高的诊断价值, 可为临床提供早期病灶的信息, 从而提高食管癌治愈率. Chang等^[52]研究表明, 通过量化的 K^{trans} 值还可以准确鉴别食管腺癌与正常组织, 为食管癌诊疗提供信息. 另外, 有研究^[53]报道, 量化的 K^{trans} 值对食管癌病理类型(鳞癌和腺癌)也有一定的鉴别价值, 鳞癌对比剂的摄取率比腺癌低, 但其对比剂血管壁交换率较高. 但有研究^[54]指出, DCE-MRI对于肿瘤分型的主要指标与空间分辨率密切相关, 选择合适范围内的空间分辨率更有助于肿瘤的分型.

3.3 DCE-MRI在食管癌放化疗疗效评估中的应用 放射治疗的辐射损伤, 使肿瘤毛细血管壁肿胀、变性、坏死, 管腔变窄, 血栓形成, 导致血流灌注减少及血管渗漏性降低, 甚至局部纤维化, 从而降低 K^{trans} 值, 因此通过测量、计算 K^{trans} 值对于放化疗疗效评估具有一定的价值^[55]. Oberholzer等^[53]研究发现, 食管癌放化疗后进行DCE-MRI检查, 其通过血管壁的对对比剂的量相对治疗前减少, 通过DCE-MRI检查定量分析可对食管癌治疗过程进行管理与管理. Chang等^[52]也报道, 对放疗有应答者治疗后 K^{trans} 值较治疗前明显降低, 而无应答者治疗前后无明显变化.

目前对DCE-MRI在食管癌诊断及放化疗疗效定量评估方面的研究较少, 对食管癌分期更是鲜有报道, 但作为新的无创性、功能性检查技术, 其对食管癌研究具有很高的价值.

4 其他MRI序列在食管癌转移淋巴结定量评价中的应用

除了以上所述的利用DWI、MRS、DCE-MRI成像对食管癌进行分期及放化疗疗效的定量评价外, Alper等^[56]报道, 发现采用心电触发短时间反转恢复(short time inversion recovery, STIR)可对食管癌患者淋巴结进行定量分析; 良性淋巴结与正常食管信号值比为 0.73 ± 0.30 , 而恶性淋巴结与正常食管信号值比为 2.03 ± 0.40 , 明显高于前者, 通过这些数据得出STIR检出转移性淋巴结的敏感度和特异性分别为81.3%和98.3%. Alper等还指出, 该研究中超过63%的阳性淋巴结短径均 <1 cm. 得出结论: STIR在食管癌N分期方面有一定的应用价值.

应用要点

本文阐述了磁共振定量技术在食管癌分期及放化疗疗效评估方面的研究进展, 为临床制定个体化治疗方案、及时调整治疗方案提供客观的定量影像学依据.

■ 名词解释

正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA): 一种代谢组学数据分析技术, 通过对偏最小二乘判别分析模型进行正交矫正处理, 得出的新的数据分析模型, 可以直接显示代谢组内哪些代谢物升高或降低。

5 结论

目前对于食管癌分期及放化疗疗效评估的DWI、MRS及灌注成像或动态增强扫描研究, 不同研究者所采用的磁共振成像参数、数据分析方法等不同, 所得出的结论也存在差异; 一些新序列, 还未用于食管癌的研究。在食管癌分期及放化疗疗效评估方面, 磁共振定量分析技术显示出了很大的优势, 特别是在放化疗疗效评估方面。磁共振对食管的成像受呼吸运动及心脏、大血管脉动影响较大, 相应数据分析受限。随着心电呼吸门控的应用、快速扫描技术等技术的发展, 磁共振在食管癌的定量分期及疗效评估方面将发挥越来越高的研究与应用价值。

6 参考文献

- 1 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C, Hansen G, Woodbrook R, Wolfe C, Hamadeh RR, Moore A, Werdecker A, Gessner BD, Te Ao B, McMahon B, Karimkhani C, Yu C, Cooke GS, Schwebel DC, Carpenter DO, Pereira DM, Nash D, Kazi DS, De Leo D, Plass D, Ukwaja KN, Thurston GD, Yun Jin K, Simard EP, Mills E, Park EK, Catalá-López F, deVeber G, Gotay C, Khan G, Hosgood HD, Santos IS, Leasher JL, Singh J, Leigh J, Jonas J, Sanabria J, Beardsley J, Jacobsen KH, Takahashi K, Franklin RC, Ronfani L, Montico M, Naldi L, Tonelli M, Geleijnse J, Petzold M, Shrimel MG, Younis M, Yonemoto N, Breitborde N, Yip P, Pourmalek F, Lotufo PA, Esteghamati A, Hankey GJ, Ali R, Lunevicius R, Malekzadeh R, Dellavalle R, Weintraub R, Lucas R, Hay R, Rojas-Rueda D, Westerman R, Sepanlou SG, Nolte S, Patten S, Weichenthal S, Abera SF, Ferestehnejad SM, Shiue I, Driscoll T, Vasankari T, Alsharif U, Rahimi-Movaghar V, Vlassov VV, Marcenes WS, Mekonnen W, Melaku YA, Yano Y, Artaman A, Campos I, MacLachlan J, Mueller U, Kim D, Trillini M, Eshrati B, Williams HC, Shibuya K, Dandona R, Murthy K, Cowie B, Amare AT, Antonio CA, Castañeda-Orjuela C, van Gool CH, Violante F, Oh IH, Deribe K, Soreide K, Knibbs L, Kereselidze M, Green M, Cardenas R, Roy N, Tillman T, Li Y, Krueger H, Monasta L, Dey S, Sheikhbahaei S, Hafezi-Nejad N, Kumar GA, Sreeramreddy CT, Dandona L, Wang H, Vollset SE, Mokdad A, Salomon JA, Lozano R, Vos T, Forouzanfar M, Lopez A, Murray C, Naghavi M. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015; 1: 505-527 [PMID: 26181261]
- 2 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- 3 van Zoonen M, van Oijen MG, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Siersema PD, Vleggaar FP. Low impact of staging EUS for determining surgical resectability in esophageal cancer. *Surg*

- Endosc* 2012; 26: 2828-2834 [PMID: 22692460 DOI: 10.1007/s00464-012-2254-z]
- 4 Subasinghe D, Samarasekera DN. A study comparing endoscopic ultrasound (EUS) and computed tomography (CT) in staging oesophageal cancer and their role in clinical decision making. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 38-42 [PMID: 19946764 DOI: 10.1007/s12029-009-9105-8]
- 5 Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol* 2010; 11: 92-102 [PMID: 20129132 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70190-1]
- 6 Kwee TC, Kwee RM, Nieuvelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008; 111: 504-516 [PMID: 17916746 DOI: 10.1182/blood-2007-07-101899]
- 7 Riad R, Omar W, Kotb M, Hafez M, Sidhom I, Zamzam M, Zaky I, Abdel-Dayem H. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 319-329 [PMID: 19756591 DOI: 10.1007/s00259-009-1276-9]
- 8 Vandecaveye V, Dirix P, De Keyser F, de Beeck KO, Vander Poorten V, Roebben I, Nuyts S, Hermans R. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 2010; 20: 1703-1714 [PMID: 20179939 DOI: 10.1007/s00330-010-1734-6]
- 9 Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 665-681 [PMID: 21311884 DOI: 10.1007/s00256-011-1106-6]
- 10 刘辉, 时高峰, 邵娴, 许茜, 贾立涛, 翟英敏. 磁共振弥散加权成像在食管癌放疗疗效中的应用以及评价价值. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 58-61
- 11 Yao XZ, Yun H, Zeng MS, Wang H, Sun F, Rao SX, Ji Y. Evaluation of ADC measurements among solid pancreatic masses by respiratory-triggered diffusion-weighted MR imaging with inversion-recovery fat-suppression technique at 3.0T. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 524-528 [PMID: 23200681 DOI: 10.1016/j.mri.2012.09.006]
- 12 Wu X, Pertovaara H, Dastidar P, Vornanen M, Paavola L, Marjomäki V, Järvenpää R, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen PL. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol* 2013; 82: e158-e164 [PMID: 23254159 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.021]
- 13 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Evaluation of the clinical staging of esophageal cancer by using diffusion-weighted imaging. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010; 1: 847-851 [DOI: 10.3892/etm.2010.112]
- 14 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Hayano K, Satoh A, Saitoh H, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol* 2012; 22: 1172-1177 [PMID: 22258519 DOI: 10.1007/s00330-011-2359-0]
- 15 Weber MA, Bender K, von Gall CC, Stange A, Grünberg K, Ott K, Haberkorn U, Kauczor HU, Zechmann C. Assessment of diffusion-weighted MRI and 18F-fluoro-deoxyglucose PET/CT in monitoring early response to neoadjuvant

- chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 45-52 [PMID: 23539390]
- 16 Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, Yamashita T, Nasu S, Horie T, Van Cauteren M, Imai Y. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 1461-1469 [PMID: 19172278 DOI: 10.1007/s00330-008-1291-4]
 - 17 Vandecaveye V, De Keyser F, Vander Poorten V, Dirix P, Verbeken E, Nuyts S, Hermans R. Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology* 2009; 251: 134-146 [PMID: 19251938 DOI: 10.1148/radiol.2511080128]
 - 18 Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, Alsharaway MK, Tawfik A. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol* 2006; 16: 1468-1477 [PMID: 16557366]
 - 19 Türkbeý B, Aras Ö, Karabulut N, Turgut AT, Akpinar E, Alibek S, Pang Y, Ertürk ŞM, El Khoulí RH, Bluemke DA, Choyke PL. Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 46-59 [PMID: 21928189 DOI: 10.4261/1305-3825]
 - 20 Thomas S, Kayhan A, Lakadamyali H, Oto A. Diffusion MRI of acute pancreatitis and comparison with normal individuals using ADC values. *Emerg Radiol* 2012; 19: 5-9 [PMID: 21927794 DOI: 10.1007/s10140-011-0983-2]
 - 21 Sun YS, Cui Y, Tang L, Qi LP, Wang N, Zhang XY, Cao K, Zhang XP. Early evaluation of cancer response by a new functional biomarker: apparent diffusion coefficient. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W23-W29 [PMID: 21700991 DOI: 10.2214/AJR.10.4912]
 - 22 Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T, Kono T, Saito H, Matsubara H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg* 2013; 30: 240-248 [PMID: 23880636 DOI: 10.1159/000351435]
 - 23 van Rossum PS, van Lier AL, van Vulpen M, Reerink O, Lagendijk JJ, Lin SH, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Meijer GJ, Lips IM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015; 115: 163-170 [PMID: 26002307 DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.027]
 - 24 De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, Cellina M, Esposito A, Agostini G, Albarello L, Mazza E, Ambrosi A, Socci C, Staudacher C, Del Maschio A. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 2013; 23: 2165-2174 [PMID: 23588582 DOI: 10.1007/s00330-013-2807-0]
 - 25 Chao YK, Chang CB, Chuang WY, Wen YW, Chang HK, Tseng CK, Yeh CJ, Liu YH. Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1407 [PMID: 26313788 DOI: 10.1097/MD.0000000000001407]
 - 26 Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 2011; 28: 252-257 [PMID: 21654173 DOI: 10.1159/000328770]
 - 27 Wang L, Han C, Zhu S, Shi G, Wang Q, Tian H, Kong J, Zhang A. Investigation of using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate the therapeutic effect of esophageal carcinoma treatment. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 112-116 [PMID: 24685914 DOI: 10.1159/000360210]
 - 28 Parra NA, Maudsley AA, Gupta RK, Ishkanian F, Huang K, Walker GR, Padgett K, Roy B, Panoff J, Markoe A, Stoyanova R. Volumetric spectroscopic imaging of glioblastoma multiforme radiation treatment volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 376-384 [PMID: 25066215 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.049]
 - 29 姜玉章, 孙晓阳, 史昆波, 尹起范. 食管鳞癌患者血清核磁共振氢谱特征研究. *中华全科医师杂志* 2011; 10: 268-270
 - 30 Yang Y, Wang L, Wang S, Liang S, Chen A, Tang H, Chen L, Deng F. Study of metabonomic profiles of human esophageal carcinoma by use of high-resolution magic-angle spinning 1H NMR spectroscopy and multivariate data analysis. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405: 3381-3389 [PMID: 23455688 DOI: 10.1007/s00216-013-6774-8]
 - 31 Mukherji SK, Schiro S, Castillo M, Kwock L, Soper R, Blackstock W, Shockley W, Weissler M. Proton MR spectroscopy of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: in vitro characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1485-1490 [PMID: 8883645]
 - 32 Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, Hinder RA, Bremner CG, DeMeester TR. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-614 [PMID: 8204035]
 - 33 Doran ST, Falk GL, Somorjai RL, Lean CL, Himmelreich U, Philips J, Russell P, Dolenko B, Nikulin AE, Mountford CE. Pathology of Barrett's esophagus by proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Am J Surg* 2003; 185: 232-238 [PMID: 12620562]
 - 34 Yakoub D, Keun HC, Goldin R, Hanna GB. Metabolic profiling detects field effects in nondysplastic tissue from esophageal cancer patients. *Cancer Res* 2010; 70: 9129-9136 [PMID: 20884633 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1566]
 - 35 Vizán P, Mazurek S, Cascante M. Robust metabolic adaptation underlying tumor progression. *Metabolomics* 2008; 4: 11-12 [DOI 10.1007/s11306-007-0101-3]
 - 36 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-1033 [PMID: 19460998 DOI: 10.1126/science.1160809]
 - 37 Zhang X, Xu L, Shen J, Cao B, Cheng T, Zhao T, Liu X, Zhang H. Metabolic signatures of

同行评价

本文选题不仅新颖, 更结合临床实际需求, 文章按照核磁共振技术固有功能进展带来的延伸手法, 逐一论述可能在食管鳞癌的诊断中所起到的独特作用, 具有一定的学术价值。

- esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1207-1216 [PMID: 23524237 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.03.009]
- 38 Zhang J, Liu L, Wei S, Nagana Gowda GA, Hammoud Z, Kesler KA, Raftery D. Metabolomics study of esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 469-475, 475.e1-e4 [PMID: 20880550 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.025]
- 39 Zhang J, Bowers J, Liu L, Wei S, Gowda GA, Hammoud Z, Raftery D. Esophageal cancer metabolite biomarkers detected by LC-MS and NMR methods. *PLoS One* 2012; 7: e30181 [PMID: 22291914 DOI: 10.1371/journal.pone.0030181]
- 40 Hasim A, Ma H, Mamtimin B, Abudula A, Niyaz M, Zhang LW, Anwer J, Sheyhidin I. Revealing the metabonomic variation of EC using ¹H-NMR spectroscopy and its association with the clinicopathological characteristics. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 8955-8964 [PMID: 22736106 DOI: 10.1007/s11033-012-1764-z]
- 41 Davis VW, Schiller DE, Eurich D, Sawyer MB. Urinary metabolomic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 271 [PMID: 23241138 DOI: 10.1186/1477-7819-10-271]
- 42 Wang L, Chen J, Chen L, Deng P, Bu Q, Xiang P, Li M, Lu W, Xu Y, Lin H, Wu T, Wang H, Hu J, Shao X, Cen X, Zhao YL. ¹H-NMR based metabonomic profiling of human esophageal cancer tissue. *Mol Cancer* 2013; 12: 25 [PMID: 23556477 DOI: 10.1186/1476-4598-12-25]
- 43 Merchant TE, Minsky BD, Lauwers GY, Diamantis PM, Haida T, Glonek T. Esophageal cancer phospholipids correlated with histopathologic findings: a ³¹P NMR study. *NMR Biomed* 1999; 12: 184-188 [PMID: 10421909]
- 44 O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer* 2007; 96: 189-195 [PMID: 17211479]
- 45 Wu X, Jeong EK, Emerson L, Hoffman J, Parker DL, Lu ZR. Noninvasive evaluation of antiangiogenic effect in a mouse tumor model by DCE-MRI with Gd-DTPA cystamine copolymers. *Mol Pharm* 2010; 7: 41-48 [PMID: 19958031 DOI: 10.1021/mp900153f]
- 46 Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ, Jayson GC. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3449-3459 [PMID: 17575207]
- 47 Zweifel M, Padhani AR. Perfusion MRI in the early clinical development of antivascular drugs: decorations or decision making tools? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 Suppl 1: S164-S182 [PMID: 20461374 DOI: 10.1007/s00259-010-1451-z]
- 48 Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932-936 [PMID: 16355210]
- 49 Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010; 13: 1-14 [PMID: 20012482 DOI: 10.1007/s10456-009-9160-6]
- 50 Song T, Shen YG, Jiao NN, Li XH, Hu HT, Qu JR, Chen XJ, Feng W, Zhang X, Li HL. Esophageal squamous cell carcinoma: assessing tumor angiogenesis using multi-slice CT perfusion imaging. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2195-2202 [PMID: 22476585 DOI: 10.1007/s10620-012-2149-9]
- 51 Lei J, Tian Y, Zhu SC, Han Q, Wei Y, Yang S, Shi DP. Preliminary study of IVIM-DWI and DCE-MRI in early diagnosis of esophageal cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3345-3350 [PMID: 26439027]
- 52 Chang EY, Li X, Jerosch-Herold M, Priest RA, Enestvedt CK, Xu J, Springer CS, Jobe BA. The evaluation of esophageal adenocarcinoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 166-175 [PMID: 17768665]
- 53 Oberholzer K, Pohlmann A, Schreiber W, Mildenerberger P, Kunz P, Schmidberger H, Junginger T, Düber C. Assessment of tumor microcirculation with dynamic contrast-enhanced MRI in patients with esophageal cancer: initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 1296-1301 [PMID: 18504749 DOI: 10.1002/jmri.21305]
- 54 Aref M, Chaudhari AR, Bailey KL, Aref S, Wiener EC. Comparison of tumor histology to dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging-based physiological estimates. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 1279-1293 [PMID: 18487033 DOI: 10.1016/j.mri.2008.02.015]
- 55 Juan CJ, Chen CY, Jen YM, Liu HS, Liu YJ, Hsueh CJ, Wang CY, Chou YC, Chai YT, Huang GS, Chung HW. Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2009; 19: 94-102 [PMID: 18661135 DOI: 10.1007/s00330-008-1104-9]
- 56 Alper F, Turkyilmaz A, Kurtcan S, Aydin Y, Onbas O, Acemoglu H, Eroglu A. Effectiveness of the STIR turbo spin-echo sequence MR imaging in evaluation of lymphadenopathy in esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2011; 80: 625-628 [PMID: 20800403 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.003]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



HBx在肿瘤微环境中的作用及其对肝癌发生发展的影响

付沙, 范学工

付沙, 范学工, 中南大学湘雅医院感染病科 病毒性肝炎湖南省重点实验室 湖南省长沙市 410008

范学工, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事传染病的临床、教学和科研工作以及医学教育管理工作, 目前研究方向为医学教育管理与传染性疾病。

科技部国际合作与交流专项基金资助项目, Nos. OS2015 ZR1028, 2015DFA31490
国家自然科学基金资助项目, No. 81272253
国家重大科学研究计划973计划基金资助项目, No. 2013 CB910502

作者贡献分布: 付沙负责文献查询与论文撰写; 范学工负责文章构思以及修改指导。

通讯作者: 范学工, 教授, 主任医师, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院感染病科, 病毒性肝炎湖南省重点实验室。xgfan@hotmail.com
电话: 0731-84327332

收稿日期: 2015-12-29
修回日期: 2016-01-19
接受日期: 2016-01-25
在线出版日期: 2016-04-08

Pathophysiological implications of hepatitis B X protein in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma

Sha Fu, Xue-Gong Fan

Sha Fu, Xue-Gong Fan, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University; Key Lab of Viral Hepatitis of Hu'nan Province, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Supported by: Special National International Technology Cooperation Foundation of China, Nos. OS2015ZR1028 and 2015DFA31490; National Natural Science Foundation of China, No. 81272253; the National Major Scientific Research Program of China (973 Program), No. 2013CB910502

Correspondence to: Xue-Gong Fan, Professor, Chief

Physician, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital, Central South University; Key Lab of Viral Hepatitis of Hu'nan Province, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China. xgfan@hotmail.com

Received: 2015-12-29
Revised: 2016-01-19
Accepted: 2016-01-25
Published online: 2016-04-08

Abstract

Hepatitis B X protein (HBx), encoded by hepatitis B virus (HBV), is a multifunctional and potentially oncogenic protein that has significant functions during the progression from chronic hepatitis B to cirrhosis and eventually to hepatocellular carcinoma (HCC). Over the past decades, it has been widely established that chronic inflammation orchestrates a tumor-supporting microenvironment. HCC is a typical chronic inflammation-related cancer and inflammation is the main risk factor for the progression of HCC. As a major viral transactivator, HBx is thought to play a pivotal role in the activation and maintenance of hepatic inflammatory process through interaction with various components of the tumor microenvironment including tumor cell and surrounding peritumoral stroma. Complex interactions between HBx and these cell types in this microenvironment will regulate tumor growth, progression, metastasis, and angiogenesis. In this review, we mainly summarize the current understanding of HBx and its contribution to the inflammatory tumor microenvironment of HBV-related HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B X protein, HBx)由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)X基因所编码, 具有广泛的反式激活作用, 大量研究表明HBx可通过与肿瘤微环境中的各组分相互作用在肝脏炎症反应的激活及维持中发挥重要作用, 拮抗HBx蛋白在肿瘤微环境中的活性及功能的相关策略可能成为肝癌治疗中的新靶点及方向。

■同行评议者

杨宏强, 副教授, 主任医师, 徐州市中心医院(东南大学附属医院, 徐州医学院徐州临床学院)肿瘤外科; 王魁, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科

■ 研发前沿

HBx与肝癌的关系一直是近年来研究的热点, 本文对HBx在HBV相关性肝癌肿瘤微环境中的作用进行重点阐述, 今后的研究重点应明确不同情况下HBx在亚细胞定位的调控机制, 找出HBx调控肝脏肿瘤微环境所涉及的具体信号通路, 为拮抗HBx的生物学功能提供新方向。

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatitis B X protein; Hepatocellular carcinoma; Tumor microenvironment; Inflammation

Fu S, Fan XG. Pathophysiological implications of hepatitis B X protein in tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1477-1484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1477.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1477>

摘要

乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B X protein, HBx)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)所编码的一种多功能潜在性肿瘤蛋白, 其在慢性乙型肝炎, 肝硬化及肝癌过程中发挥着极其重要的作用。既往研究表明慢性炎症能形成一种有利于肿瘤生存的微环境。肝癌是一种典型的慢性炎症相关性肿瘤, 炎症是肝癌侵袭进展的主要危险因素。作为乙型肝炎病毒的主要激活子, HBx可通过与肿瘤微环境中的肿瘤细胞及肿瘤周围基质成分相互作用在肝脏炎症反应的激活及维持中发挥重要作用。HBx与这些细胞成分之间复杂的相互作用将调控肿瘤的生长、侵袭、转移以及血管形成。本文将就此领域相关内容作一述评。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒x蛋白; 肝细胞癌; 肿瘤微环境; 炎症

核心提示: 乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B X protein)与肿瘤微环境中的肿瘤细胞及肿瘤周围基质成分相互作用将调控肿瘤的生长、侵袭、转移以及血管形成, 肝脏肿瘤微环境的细胞及非细胞成分有望成为肝癌治疗的新靶点。

付沙, 范学工. HBx在肿瘤微环境中的作用及其对肝癌发生发展的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1477-1484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1477.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1477>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见的消化系恶性肿瘤, 世界范围内, 每年约75万人群发生肝癌^[1]。流行病学资料显示乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是肝癌发生的主要危险因素之一, 50%以上的肝癌患者归因于持续的HBV感染^[2]。机体感染HBV后

常导致慢性乙型肝炎并最终进展到肝硬化及肝癌。在过去的几十年, 学者们针对肝癌发生发展的相关机制进行了广泛深入的研究, 然而HBV致癌的确切机制仍不清楚。目前学术界认为HBV可通过多种途径发挥其致癌效应, 其中包括诱导长期的慢性炎症以及HBV相关蛋白的直接致癌作用^[3-5]。在众多的致癌因素中, 乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B X protein, HBx)作为HBV所编码的一种多功能潜在肿瘤蛋白, 其在HBV的整个生命周期中均发挥着举足轻重的作用。众多研究^[6-9]表明HBx可干扰多种细胞信号通道来调控细胞周期、增殖及凋亡进而发挥其致癌效应。

肿瘤微环境主要由肿瘤细胞、炎性细胞、炎性因子等成分构成。研究^[10-12]证实, 肿瘤微环境可通过各种机制在肿瘤的启动、侵袭、转移及血管形成方面发挥重要调控作用, 其中包括形成有利于肿瘤生存的缺氧环境, microRNAs表达谱的改变, 增加干细胞表型等。在肿瘤微环境中炎性成分占据较大比例, 故又称为“炎性肿瘤微环境”^[13-15]。炎症与肿瘤的关系最早在19世纪被首次提出, 研究发现炎性疾病其肿瘤发生的风险性增加, 且炎性介质存在于大部分肿瘤微环境中, 炎性因子的过表达将促进肿瘤的发生发展, 抑制炎性因子可减少肿瘤的侵袭进展^[16-19]。故目前炎症已被作为肿瘤发生发展及侵袭的六大标志之一^[20]。肝癌是典型的炎症相关肿瘤^[21], 大部分肝癌患者既往有长期的慢性肝脏炎症反应, 而HBx被认为在肝脏的慢性炎症反应中发挥重要的调控作用。进一步阐明肝癌发生发展过程中炎性肿瘤微环境的维持及其潜在机制意义重大。本文将对HBx及其在HBV相关性肝癌肿瘤微环境中的作用进行重点阐述。

1 HBx的基本结构及功能

HBx由HBV X基因所编码, X基因是HBV基因组中最小的开放读码框, 所编码的HBx蛋白由154个氨基酸组成, 分子量约为17 kDa。HBx的基因编码区包含4个重要的结构域, 这些结构域对于转录调控、细胞周期、细胞黏附及胞浆信号通路的调节具有重要作用^[22,23]。HBx具有广泛的反式激活作用, 可激活细胞的多种调控基因并促进HBV的复制^[24]。HBx的功能与其细胞定位密切相关, 在细胞浆内, HBx主要通

过与细胞蛋白相互作用并激活胞浆内一系列信号通路来发挥其反式激活作用, 其中包括Wnt/ β -catenin、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、JAK/STAT及Ras-Raf-MAPK等信号通路^[25-28]. 在细胞核内, HBx与HBV的基因调控及病毒复制有关. 此外, HBx还可直接与转录因子相互结合并激活细胞转录从而介导细胞增殖、凋亡、细胞周期进展及DNA修复^[6-9,29]. 在线粒体内, HBx可下调线粒体酶, 促进ROS及过氧化脂质的产生从而影响线粒体的稳定^[30-33]. 在内质网内, HBx通过内质网应激在诱导肝脏慢性炎症反应及细胞增殖中发挥重要作用^[34,35]. 据此, 我们提出如下假设HBx在细胞内的不同定位将介导不同的生物学功能, 并通过与肿瘤炎症微环境中的各种成分相互作用来促进肿瘤细胞生长、活化肝星状细胞、诱导上皮向间质转化、增加基质蛋白酶活性、促进肿瘤血管形成并调控抗肿瘤免疫进而影响肝癌患者的生存及预后.

2 肝脏肿瘤微环境

肝脏肿瘤微环境大体可分为细胞及非细胞成分, 前者包括肝癌细胞、肝星状细胞、成纤维细胞、内皮细胞、间质干细胞及免疫细胞; 非细胞成分主要为炎症因子、生长因子以及细胞外基质. 研究^[36]表明: 上皮细胞在癌基因激活或抑癌基因失活等诱因下可分泌某些细胞因子并招募炎症细胞到达肿瘤部位. 此外, 肿瘤细胞可通过上调蛋白酶、细胞因子、趋化因子等炎症介质从而形成有利于肿瘤生存的炎症微环境. 换言之, 肿瘤细胞本身可触发内源性肿瘤相关性炎症反应. 肿瘤细胞与炎症微环境中的基质成分相互作用将调控肿瘤的存活、生长、增殖以及侵袭和转移. 肝癌作为一种常见的慢性炎症相关性肿瘤, 其肿瘤微环境中的各组分在肝癌炎症微环境的维持中扮演着各自的角色. 研究^[37-39]表明: 活化的肝星状细胞可参与慢性肝脏炎症、肝硬化、肝癌等一系列的生理病理过程并在肝癌的侵袭转移中发挥重要作用. 炎症因子作为肿瘤微环境中的主要信号传递者, 其在肝癌发生发展中的作用逐渐被我们所认识. 大量体内及体外实验证实: 肝癌患者其癌组织及血清中炎症因子水平常升高, 如白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 β 、

IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等, 这些炎症因子可促进肿瘤生长、抑制凋亡、诱导上皮向间质转化并最终促进肝癌的侵袭及转移^[40-43]. 这提示我们, 肝脏肿瘤微环境的细胞及非细胞成分有望成为肝癌治疗的新靶点.

3 HBx与肝脏肿瘤微环境

3.1 HBx与肿瘤细胞

在HBV基因所编码的产物中, HBx作为X基因区所编码的一种重要的病毒蛋白, 其在肝癌组织中常高表达, 且在HBV相关性肝癌的发病机制及侵袭转移过程中发挥关键调控作用. 研究^[6-9]表明HBx可通过其转录调控及反式激活作用来调控肿瘤细胞的生物学行为, 如促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡、增加自噬、加快细胞周期进展等从而影响肝癌的发生发展.

3.2 HBx与免疫细胞

机体感染HBV后, 肝细胞病变很大程度上取决于机体的免疫应答, 尤其是细胞免疫应答, 免疫应答既可清除病毒亦可导致肝细胞损伤. 肿瘤的发生与机体的免疫状态密切相关, 肿瘤可通过各种机制来逃脱机体的免疫监视功能, 并诱导免疫耐受从而形成有利于肿瘤生长及存活的环境. 肿瘤微环境中的免疫细胞可参与先天及适应性免疫应答来影响肿瘤的侵袭及进展. 在众多的免疫细胞中, CD8⁺ T淋巴细胞所介导的免疫应答被认为在HBV的清除、急性肝衰竭、HBV感染的慢性化等过程中发挥关键性的调控作用^[44-46]. 研究报道^[47]HBx可促进CD8⁺ T淋巴细胞的凋亡并减少干扰素- γ 的产生从而降低宿主特异性免疫应答, 而宿主免疫应答功能不足被认为是导致HBV感染慢性化的主要原因之一, 至此HBV可长期存在于病变肝组织内并通过各种机制最终诱导肝细胞癌变. 此外, HBx还可上调免疫应答相关分子的表达如主要组织相容性复合体分子, ICAM-1和Fas配体等从而介导肝脏的炎症反应及免疫调节^[48,49]. 这提示我们HBx一方面可通过上调免疫应答相关分子的表达来促进肝内的炎症反应, 肝内长期的慢性炎症环境将促进肝癌的发生. 另一方面, HBx又可抑制HBV特异性免疫应答从而促进HBV感染慢性化并通过其免疫调节功能来调控宿主对肿瘤的免疫反应, 促进相关免疫细胞的凋亡, 诱导其免疫耐受从而促进肿瘤的存活.

■ 相关报道

研究表明HBx具有广泛的反式激活功能, 其在HBV的整个生命周期中均发挥举足轻重的作用, 主要侧重HBx在调控HBV复制及肝癌发生发展中的作用, 与本文内容相互补充.

■ 创新盘点

本文首次综述了HBx对炎症肿瘤微环境各组分的调控作用及其对肝癌发生发展的影响, 对HBx在细胞内的不同定位及其作用进行了总结和述评。

3.3 HBx与肝星状细胞 肝星状细胞也称肝贮脂细胞, 主要位于肝细胞与肝窦间隙之间, 故又称窦周细胞。正常情况下肝星状细胞的主要功能为储存维生素A并合成少量细胞外基质成分。在肝脏损伤的情况下, 炎性细胞及枯否细胞分泌的炎性因子可激活肝星状细胞, 并转化为具有增殖、迁移、收缩和蛋白质合成功能的肌纤维母细胞。众所周知, 肝星状细胞在肝脏损伤及肝纤维化过程中扮演着重要的角色。此外, 近年来研究表明肝星状细胞还与肝癌的侵袭及转移有关^[50]。HBx作为HBV生命周期的主要调控蛋白, 其可通过调控肝星状细胞的活化进而在肝脏的慢性炎症、肝纤维化形成及肝癌的发生发展中发挥重要作用。目前关于肝星状细胞活化具体机制的研究主要围绕在TGF- β 与PDGF信号通路, 其中TGF- β 被认为在肝星状细胞的活化过程中发挥关键性调控因子的作用。体外研究结果表明HBx可激活旁分泌, 在基因转录及蛋白翻译水平上均可上调细胞因子TGF- β 1。TGF- β 1进一步活化下游信号通路Smad, 促使其进入细胞核内并与DNA结合蛋白相互作用从而激活肝星状细胞。此外, HBx还可通过血小板来源的生长因子 β 信号通路(PDGF- β /PDGFR- β)来活化肝星状细胞并促进其增殖与迁移。活化的肝星状细胞可进一步上调 α 平滑肌肌动蛋白及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 促进细胞外基质胶原的异常沉积及肝细胞结构紊乱, 从而介导一系列肝脏病理过程如细胞外基质的重塑、肝纤维化、肿瘤血管形成、肝癌的侵袭及远处转移^[51,52]。

3.4 HBx与炎性细胞因子

3.4.1 HBx与TGF- β : 细胞因子是一类小分子信号蛋白, 他们促进不同细胞间信号的传递并通过与细胞表面的受体及下游的信号通路发挥其功能。TGF- β 是属于一组新近发现的调节细胞生长和分化的TGF- β 超家族, 其属于一种炎症相关的细胞因子, 主要由肿瘤微环境中肿瘤细胞、肿瘤相关的巨噬细胞、调节性T细胞所分泌。在不同类型的肿瘤及肿瘤形成的不同阶段, TGF- β 可发挥抑癌或促癌作用^[53]。HBx与TGF- β 的关系已被众多研究所报道。Murata等^[54]研究表明在早期慢性乙型肝炎患者中, HBx可使肝内TGF- β 信号通路从抑癌的pSmad3C到促癌的pSmad3L信号通路转变从而直接参与肝癌

的形成。此外, HBx还可激活旁分泌上调TGF- β 来发挥其生物活性。上调的TGF- β 除了参与肝星状细胞的活化, 其作为促侵袭肿瘤微环境中的重要调控子, 还可与干细胞信号通路如Wnt、Ras等相互协同来诱导上皮向间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)或通过改变肿瘤中所浸润的免疫细胞表型来形成一种有利于EMT的肿瘤微环境。EMT形成后, 肿瘤细胞将具有侵袭、转移及干细胞的特性^[55,56]。

3.4.2 HBx与IL家族: IL即是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子, 其种类繁多, 功能复杂, 并在免疫细胞的成熟、活化及免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用。在肝脏慢性炎症反应中, 炎性细胞因子可被大量释放, 肝内细胞因子的活化参与了肝脏慢性炎症及肝脏损伤的病理过程。炎性因子的平衡决定了免疫反应的最终结局, 故目前炎性因子已作为肝病患者的潜在治疗靶点, 而HBx可在转录水平诱导促炎细胞因子的产生从而在肝脏慢性炎症过程中发挥重要作用^[57,58]。既往研究结果表明, HBx可通过Toll样受体接头蛋白髓样分化因子88(toll-like Receptor adaptor protein myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖的方式来激活NF- κ B及MAP激酶从而促进IL-6的合成与分泌。IL-6作为肝癌发生发展过程中主要促炎细胞因子之一, 其在HBV相关性肝癌患者的癌组织及血浆中常升高, 且可激活下游转录因子STAT3来促进肝癌的侵袭转移并与肝癌患者的预后差相关^[59,60]。此外, HBx还可在选择性调控其他促炎细胞因子如IL-8、IL-18、IL-23、TNF- α 等并参与调节免疫细胞之间的相互作用^[61,62]。这些细胞因子在肝癌的发生发展中扮演着各自的角色, 其中IL-8可调控肿瘤的生长并与肝细胞恶性转化及肝癌的侵袭转移有关^[63,64]。IL-18作为新型的促炎细胞因子, 其在肝癌患者的血清中常升高, 研究^[65,66]报道其可作为HBV相关性肝癌患者的诊断指标。这提示我们由HBx表达上调的细胞因子在肝癌的形成过程中有可能是一种促肿瘤趋化因子, HBx正是通过调控上述免疫细胞因子的表达来促进肝细胞的恶性转化、肿瘤的增殖并抑制抗肿瘤免疫反应从而促进肝癌的发生发展。

3.4.3 HBx与TNF- α : 如前所述, 肝脏长期的慢性的炎症反应介导了肝癌的发生发展, 肝脏炎症反应启动后, 肿瘤细胞可活跃的招募炎性细

胞浸润, 这些细胞可释放相应的炎症因子及趋化因子^[67]。作为经典的促炎细胞因子, TNF- α 主要由炎症细胞所分泌并可调控细胞的存活、增殖、分化及免疫应答从而参与炎症相关的肿瘤形成。既往体内体外实验模型中均表明TNF- α 在肿瘤发生发展过程中扮演着重要的角色^[68]。HBx与TNF- α 的关系早在1998年即有文献报道HBx可在基因转录水平上调肝细胞内TNF- α 的表达。上调的炎症因子TNF- α 可参与肝脏炎症反应及肝病的进展并与肝癌的发生有关^[69]。此外, TNF- α 还可通过上调血管生成因子、MMPs等从而促进肿瘤血管形成并活化生存信号通路从而介导肿瘤的发生发展^[70]。这表明HBV的病毒蛋白可通过调控某些炎症细胞因子的表达来介导肝内炎症反应及肝病的进展。进一步阐明肝内炎症细胞因子的调控机制有望为我们靶向干预治疗提供新策略。

3.4.4 HBx与环氧合酶-2: 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸代谢的限速酶, 目前COX有两个亚型, 即COX-1和COX-2, 其中COX-2是一种诱导酶, 在组织损伤、炎症等情况下表达增强且与肿瘤的发生发展、新生血管的形成以及转移密切相关。研究报道^[71-73]COX-2在慢性肝炎、肝硬化及肝癌中常高表达, HBx在肝癌组织中的表达与COX-2相关, HBx可通过激活COX-2/PGE(2)信号通路来阻断P53介导的凋亡从而产生抗凋亡效应, 并可依赖COX-2的活性来上调MT1-MMP的表达从而促进肝癌的侵袭及转移。此外, HBx还可通过与线粒体蛋白COXIII共定位来上调COX-2的表达从而促进肝癌细胞的生长^[74]。总而言之, HBx可通过多种途径来维持COX-2的活性, COX-2作为一种重要的存活因子其可介导HBx一系列的致癌效应。

4 结论

HBx作为HBV所编码的一种多功能潜在肿瘤蛋白, 其可通过激活一系列的细胞信号通路在慢性乙型肝炎、肝硬化及肝癌的疾病进展中均发挥着极其重要的作用。在HBV相关性肝癌的发生发展中, HBx可通过不同的机制与肝癌肿瘤微环境中的肿瘤细胞、免疫细胞、肝星状细胞及炎症因子等成分相互作用并介导肝癌的不同生物学行为, 如增殖、抗凋亡、侵袭

转移、肿瘤血管形成、细胞周期调控等。HBx与肿瘤微环境各组分间的复杂相互作用最终将形成有利于肝癌存活及进展的炎症微环境。HBx已成为肝癌发生发展及预后判断的重要生物学指标, 拮抗HBx蛋白在肿瘤微环境中的活性及功能的相关策略可能成为肝癌治疗中的新靶点及方向。

应用要点

本文揭示了HBx在肝脏炎症性肿瘤微环境中的作用及其对肝癌发生发展的影响, 指出了今后研究的可能方向, 为HBV相关性肝癌的治疗提供了新的靶点。

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133 [PMID: 6118576 DOI: 10.1016/S0140-6736(81)90585-7]
- 3 Jiang Z, Jhunjhunwala S, Liu J, Haverty PM, Kennemer MI, Guan Y, Lee W, Carnevali P, Stinson J, Johnson S, Diao J, Yeung S, Jubb A, Ye W, Wu TD, Kapadia SB, de Sauvage FJ, Gentleman RC, Stern HM, Seshagiri S, Pant KP, Modrusan Z, Ballinger DG, Zhang Z. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res* 2012; 22: 593-601 [PMID: 22267523 DOI: 10.1101/gr.133926.111]
- 4 Li M, Zhao H, Zhang X, Wood LD, Anders RA, Choti MA, Pawlik TM, Daniel HD, Kannangai R, Offerhaus GJ, Velculescu VE, Wang L, Zhou S, Vogelstein B, Hruban RH, Papadopoulos N, Cai J, Torbenson MS, Kinzler KW. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011; 43: 828-829 [PMID: 21822264 DOI: 10.1038/ng.903]
- 5 Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 2004; 118: 671-674 [PMID: 15369667 DOI: 10.1016/j.cell.2004.09.005]
- 6 Park US, Park SK, Lee YI, Park JG, Lee YI. Hepatitis B virus-X protein upregulates the expression of p21waf1/cip1 and prolongs G1-> S transition via a p53-independent pathway in human hepatoma cells. *Oncogene* 2000; 19: 3384-3394 [PMID: 10918595 DOI: 10.1038/sj.onc.1203674]
- 7 Abramovitch R, Tavor E, Jacob-Hirsch J, Zeira E, Amariglio N, Pappo O, Rechavi G, Galun E, Honigman A. A pivotal role of cyclic AMP-responsive element binding protein in tumor progression. *Cancer Res* 2004; 64: 1338-1346 [PMID: 14973073 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2089]
- 8 Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K, Zou H, Armstrong R, Tamm I, Reed JC. HBxIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *EMBO J* 2003; 22: 2729-2740 [PMID: 12773388 DOI: 10.1093/emboj/cdg263]
- 9 Madden CR, Finegold MJ, Slagle BL. Hepatitis B virus X protein acts as a tumor promoter in development of diethylnitrosamine-induced preneoplastic lesions. *J Virol* 2001; 75: 3851-3858 [PMID: 11264374 DOI: 10.1093/jvi/75.18.3851]

同行评价

本文从HBx的结构、细胞内不同定位的功能展开阐述,重点讨论HBx在炎症肿瘤微环境中的作用及其对肝癌发生发展的影响,并提出了今后研究的可能方向,为读者了解HBx在HBV相关性肝癌肿瘤微环境中的作用的研究进展提供了借鉴。

- 10.1128/JVI.75.8.3851-3858.2001]
- 10 Neviani P, Fabbri M. Exosomal microRNAs in the Tumor Microenvironment. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 47 [PMID: 26258125 DOI: 10.3389/fmed.2015.00047]
- 11 Nagaraju GP, Bramhachari PV, Raghu G, El-Rayes BF. Hypoxia inducible factor-1 α : Its role in colorectal carcinogenesis and metastasis. *Cancer Lett* 2015; 366: 11-18 [PMID: 26116902 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.005]
- 12 Kise K, Kinugasa-Katayama Y, Takakura N. Tumor microenvironment for cancer stem cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2015 Sep 8. [Epub ahead of print] [PMID: 26362921 DOI: 10.1016/j.addr.2015.08.005]
- 13 Capece D, Fischietti M, Verzella D, Gaggiano A, Ciciarelli G, Tessitore A, Zazzeroni F, Alesse E. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 187204 [PMID: 23533994 DOI: 10.1155/2013/187204]
- 14 He XY, Xiang C, Zhang CX, Xie YY, Chen L, Zhang GX, Lu Y, Liu G. p53 in the Myeloid Lineage Modulates an Inflammatory Microenvironment Limiting Initiation and Invasion of Intestinal Tumors. *Cell Rep* 2015; 13: 888-897 [PMID: 26565902 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.045]
- 15 Guo L, Zhang Y, Zhang L, Huang F, Li J, Wang S. MicroRNAs, TGF- β signaling, and the inflammatory microenvironment in cancer. *Tumour Biol* 2015 Nov 12. [Epub ahead of print] [PMID: 26563372 DOI: 10.1007/s13277-015-4374-2]
- 16 Koehne CH, Dubois RN. COX-2 inhibition and colorectal cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 12-21 [PMID: 15252926 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.03.041]
- 17 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31-41 [PMID: 21144578 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1]
- 18 Apte RN, Krelin Y, Song X, Dotan S, Recih E, Elkabets M, Carmi Y, Dvorkin T, White RM, Gayvoronsky L, Segal S, Voronov E. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. *Eur J Cancer* 2006; 42: 751-759 [PMID: 16530403 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.010]
- 19 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.010]
- 20 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 21 Galun E. Liver inflammation and cancer: The role of tissue microenvironment in generating the tumor-promoting niche (TPN) in the development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 354-356 [PMID: 26566854 DOI: 10.1002/hep.28344]
- 22 Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci* 2006; 97: 977-983 [PMID: 16984372 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00299.x]
- 23 Zhang Z, Torii N, Hu Z, Jacob J, Liang TJ. X-deficient woodchuck hepatitis virus mutants behave like attenuated viruses and induce protective immunity in vivo. *J Clin Invest* 2001; 108: 1523-1531 [PMID: 11714744 DOI: 0.1172/JCI13787]
- 24 Tang H, Delgermaa L, Huang F, Oishi N, Liu L, He F, Zhao L, Murakami S. The transcriptional transactivation function of HBx protein is important for its augmentation role in hepatitis B virus replication. *J Virol* 2005; 79: 5548-5556 [PMID: 15827169 DOI: 10.1128/JVI.79.9.5548-5556.2005]
- 25 Lu B, Guo H, Zhao J, Wang C, Wu G, Pang M, Tong X, Bu F, Liang A, Hou S, Fan X, Dai J, Wang H, Guo Y. Increased expression of iASPP, regulated by hepatitis B virus X protein-mediated NF- κ B activation, in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 139: 2183-2194.e5 [PMID: 20600029 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.049]
- 26 Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/ β -catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* 2004; 39: 1683-1693 [PMID: 15185310 DOI: 10.1002/hep.20245]
- 27 Arbuthnot P, Capovilla A, Kew M. Putative role of hepatitis B virus X protein in hepatocarcinogenesis: effects on apoptosis, DNA repair, mitogen-activated protein kinase and JAK/STAT pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 357-368 [PMID: 10824878 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02069.x]
- 28 Chin R, Earnest-Silveira L, Koeberlein B, Franz S, Zentgraf H, Dong X, Gowans E, Bock CT, Torresi J. Modulation of MAPK pathways and cell cycle by replicating hepatitis B virus: factors contributing to hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2007; 47: 325-337 [PMID: 17512084 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.025]
- 29 Cheng B, Zheng Y, Guo X, Wang Y, Liu C. Hepatitis B viral X protein alters the biological features and expressions of DNA repair enzymes in LO2 cells. *Liver Int* 2010; 30: 319-326 [PMID: 19968784 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02167.x]
- 30 Rahmani Z, Huh KW, Lasher R, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-dependent anion channel, HVDAC3, and alters its transmembrane potential. *J Virol* 2000; 74: 2840-2846 [PMID: 10684300 DOI: 10.1128/JVI.74.6.2840-2846.2000]
- 31 Lee YI, Hwang JM, Im JH, Lee YI, Kim NS, Kim DG, Yu DY, Moon HB, Park SK. Human hepatitis B virus-X protein alters mitochondrial function and physiology in human liver cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 15460-15471 [PMID: 14724286 DOI: 10.1074/jbc.M309280200]
- 32 Takada S, Shirakata Y, Kaneniwa N, Koike K. Association of hepatitis B virus X protein with mitochondria causes mitochondrial aggregation at the nuclear periphery, leading to cell death. *Oncogene* 1999; 18: 6965-6973 [PMID: 10597295 DOI: 10.1038/sj.onc.1203188]
- 33 Tan C, Guo H, Zheng M, Chen Y, Huang W. Involvement of mitochondrial permeability transition in hepatitis B virus replication. *Virus Res* 2009; 145: 307-311 [PMID: 19682511 DOI: 10.1016/j.virusres.2009.08.001]
- 34 Cho HK, Cheong KJ, Kim HY, Cheong J. Endoplasmic reticulum stress induced by hepatitis

- B virus X protein enhances cyclo-oxygenase 2 expression via activating transcription factor 4. *Biochem J* 2011; 435: 431-439 [PMID: 21244365 DOI: 10.1042/BJ20102071]
- 35 Cho HK, Kim SY, Kyaw YY, Win AA, Koo SH, Kim HH, Cheong J. HBx induces the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via AP1 over-expressed as a result of ER stress. *Biochem J* 2015; 466: 115-121 [PMID: 25428452]
 - 36 Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799 [PMID: 15286780 DOI: 10.1042/BJ20140819]
 - 37 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
 - 38 Amann T, Bataille F, Spruss T, Mühlbauer M, Gäbele E, Schölmerich J, Kiefer P, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells promote tumorigenicity of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 646-653 [PMID: 19175606 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01087.x]
 - 39 Knittel T, Dinter C, Kobold D, Neubauer K, Mehde M, Eichhorst S, Ramadori G. Expression and regulation of cell adhesion molecules by hepatic stellate cells (HSC) of rat liver: involvement of HSC in recruitment of inflammatory cells during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1999; 154: 153-167 [PMID: 9916930 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65262-5]
 - 40 Wong VW, Yu J, Cheng AS, Wong GL, Chan HY, Chu ES, Ng EK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 2009; 124: 2766-2770 [PMID: 19267406 DOI: 10.1002/ijc.24281]
 - 41 Huang YS, Hwang SJ, Chan CY, Wu JC, Chao Y, Chang FY, Lee SD. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 1999; 62: 327-333 [PMID: 10389289]
 - 42 Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M, Enomoto A, Nishimura H, Yoshioka K, Yoshika Y. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 458-463 [PMID: 9328122 DOI: 10.1046/j.1365-2249.1997.4861382.x]
 - 43 Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell* 2008; 134: 215-230 [PMID: 18662538 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.001]
 - 44 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76 [PMID: 12477811 DOI: 10.1128/JVI.77.1.68-76.2003]
 - 45 Rehhermann B, Fowler P, Sidney J, Person J, Redeker A, Brown M, Moss B, Sette A, Chisari FV. The cytotoxic T lymphocyte response to multiple hepatitis B virus polymerase epitopes during and after acute viral hepatitis. *J Exp Med* 1995; 181: 1047-1058 [PMID: 7532675]
 - 46 Peng G, Li S, Wu W, Tan X, Chen Y, Chen Z. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients. *Mol Immunol* 2008; 45: 963-970 [PMID: 17868872 DOI: 10.1016/j.molimm.2007.07.038]
 - 47 Lee MJ, Jin YH, Kim K, Choi Y, Kim HC, Park S. Expression of hepatitis B virus x protein in hepatocytes suppresses CD8 T cell activity. *Immune Netw* 2010; 10: 126-134 [PMID: 20844737 DOI: 10.4110/in.2010.10.4.126]
 - 48 Zhou DX, Taraboulos A, Ou JH, Yen TS. Activation of class I major histocompatibility complex gene expression by hepatitis B virus. *J Virol* 1990; 64: 4025-4028 [PMID: 2164611]
 - 49 Kim SY, Kim JK, Kim HJ, Ahn JK. Hepatitis B virus X protein sensitizes UV-induced apoptosis by transcriptional transactivation of Fas ligand gene expression. *IUBMB Life* 2005; 57: 651-658 [PMID: 16203685 DOI: 10.1080/15216540500239697]
 - 50 Vidal-Vanaclocha F. The prometastatic microenvironment of the liver. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 113-129 [PMID: 19308690 DOI: 10.1007/s12307-008-0011-6]
 - 51 Martín-Vílchez S, Sanz-Cameno P, Rodríguez-Muñoz Y, Majano PL, Molina-Jiménez F, López-Cabrera M, Moreno-Otero R, Lara-Pezzi E. The hepatitis B virus X protein induces paracrine activation of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2008; 47: 1872-1883 [PMID: 18449922 DOI: 10.1002/hep.22265]
 - 52 Bai Q, An J, Wu X, You H, Ma H, Liu T, Gao N, Jia J. HBV promotes the proliferation of hepatic stellate cells via the PDGF-B/PDGFR-β signaling pathway in vitro. *Int J Mol Med* 2012; 30: 1443-1450 [PMID: 23042547 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1148]
 - 53 Wang C, Wang C, Wei Z, Li Y, Wang W, Li X, Zhao J, Zhou X, Qu X, Xiang F. Suppression of motor protein KIF3C expression inhibits tumor growth and metastasis in breast cancer by inhibiting TGF-β signaling. *Cancer Lett* 2015; 368: 105-114 [PMID: 26272184 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.037]
 - 54 Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Tahashi Y, Mori S, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Kobayashi K, Yokote K, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)-beta signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1203-1217 [PMID: 19263472 DOI: 10.1002/hep.22765]
 - 55 Chen HY, Chen ZX, Huang RF, Lin N, Wang XZ. Hepatitis B virus X protein activates human hepatic stellate cells through upregulating TGFβ1. *Genet Mol Res* 2014; 13: 8645-8656 [PMID: 25366754 DOI: 10.4238/2014.October.27.4]
 - 56 Fuxe J, Karlsson MC. TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition: a link between cancer and inflammation. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 455-461 [PMID: 22627188 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.05.004]
 - 57 Almajhdi FN, Al-Qudari AY, Hussain Z. Differential expression of transforming growth factor-β1 and HBx enhances hepatitis B virus replication and augments host immune cytokines and chemokines. *Ann Hepatol* 2013; 12: 408-415 [PMID: 23619257]
 - 58 Cho HK, Kim SY, Seong JK, Cheong J. Hepatitis B virus X increases immune cell recruitment by induction of chemokine SDF-1. *FEBS Lett* 2014; 588: 733-739 [PMID: 24462680 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.01.017]
 - 59 Wan S, Zhao E, Kryczek I, Vatan L, Sadovskaya

- A, Ludema G, Simeone DM, Zou W, Welling TH. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. *Gastroenterology* 2014; 147: 1393-1404 [PMID: 25181692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.039]
- 60 Sheng T, Wang B, Wang SY, Deng B, Qu L, Qi XS, Wang XL, Deng GL, Sun X. The Relationship Between Serum Interleukin-6 and the Recurrence of Hepatitis B Virus Related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e941 [PMID: 26091457 DOI: 10.1097/MD.0000000000000941]
- 61 Wang DY, Zou LP, Liu XJ, Zhu HG, Zhu R. Chemokine Expression Profiles of Human Hepatoma Cell Lines Mediated by Hepatitis B Virus X Protein. *Pathol Oncol Res* 2015 Nov 18. [Epub ahead of print] [PMID: 26581611 DOI: 10.1007/s12253-015-0014-9]
- 62 Xia L, Tian D, Huang W, Zhu H, Wang J, Zhang Y, Hu H, Nie Y, Fan D, Wu K. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF- κ B pathway. *J Immunol* 2012; 188: 753-764 [PMID: 22174449 DOI: 10.4049/jimmunol.1101652]
- 63 Ehling J, Tacke F. Role of chemokine pathways in hepatobiliary cancer. *Cancer Lett* 2015 Jun 26. [Epub ahead of print] [PMID: 26123664 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.017]
- 64 Li XP, Yang XY, Biskup E, Zhou J, Li HL, Wu YF, Chen ML, Xu F. Co-expression of CXCL8 and HIF-1 α is associated with metastasis and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 22880-22889 [PMID: 26078356 DOI: 10.18632/oncotarget.4412]
- 65 Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4345-4349 [PMID: 17708609 DOI: 10.3748/wjg.v13.i32.4345]
- 66 Mohran ZY, Ali-Eldin FA, Abdel Aal HA. Serum interleukin-18: does it have a role in the diagnosis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma? *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 29-33 [PMID: 21429452 DOI: 10.1016/j.ajg.2010.11.002]
- 67 Brigati C, Noonan DM, Albini A, Benelli R. Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes? *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 247-258 [PMID: 12067205]
- 68 Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, Holdsworth H, Turner L, Rollins B, Pasparakis M, Kollias G, Balkwill F. Mice deficient in tumor necrosis factor- α are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med* 1999; 5: 828-831 [PMID: 10395330 DOI: 10.1038/10552]
- 69 Lara-Pezzi E, Majano PL, Gómez-Gonzalo M, García-Monzón C, Moreno-Otero R, Levrero M, López-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor α gene expression in hepatocytes. *Hepatology* 1998; 28: 1013-1021 [PMID: 9755238 DOI: 10.1002/hep.510280416]
- 70 van Horssen R, Ten Hagen TL, Eggermont AM. TNF- α in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *Oncologist* 2006; 11: 397-408 [PMID: 16614236 DOI: 10.1634/theoncologist.11-4-397]
- 71 Liu KG, Shao XL, Xie HH, Xu L, Zhao H, Guo ZH, Li L, Liu J. [The expression of hepatitis B virus X protein and cyclooxygenase-2 in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: correlation with microangiogenesis and metastasis, and what is the possible mechanism]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2010; 18: 831-836 [PMID: 21138631 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.11.010]
- 72 Cheng AS, Yu J, Lai PB, Chan HL, Sung JJ. COX-2 mediates hepatitis B virus X protein abrogation of p53-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 175-180 [PMID: 18601905 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.098]
- 73 Lara-Pezzi E, Gómez-Gaviro MV, Gálvez BG, Mira E, Iñiguez MA, Fresno M, Martínez-A C, Arroyo AG, López-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein promotes tumor cell invasion by inducing membrane-type matrix metalloproteinase-1 and cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest* 2002; 110: 1831-1838 [PMID: 12488433 DOI: 10.1172/JCI15887]
- 74 Zheng BY, Fang XF, Zou LY, Huang YH, Chen ZX, Li D, Zhou LY, Chen H, Wang XZ. The co-localization of HBx and COXIII upregulates COX-2 promoting HepG2 cell growth. *Int J Oncol* 2014; 45: 1143-1150 [PMID: 24938358 DOI: 10.3892/ijo.2014.2499]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响

董凯楠, 黄忻, 邢文英, 郭文文, 冯若

董凯楠, 黄忻, 邢文英, 郭文文, 冯若, 郑州大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 河南省郑州市 450001

董凯楠, 郑州大学第三附属医院检验科 河南省郑州市 450052

董凯楠, 住院医师, 主要从事胃癌转移机制方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81401995
河南省基础与前沿技术研究基金资助项目, No. 132300410109

作者贡献分布: 该课题由冯若设计; 实验由董凯楠、黄忻、邢文英及郭文文完成; 数据处理与论文撰写由冯若与董凯楠完成。

通讯作者: 冯若, 副教授, 450001, 河南省郑州市科学大道100号, 郑州大学基础医学院组织学与胚胎学教研室. fr@zzu.edu.cn
电话: 0371-66658905

收稿日期: 2015-11-19
修回日期: 2015-12-14
接受日期: 2015-12-29
在线出版日期: 2016-04-08

Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion

Kai-Nan Dong, Xin Huang, Wen-Ying Xing, Wen-Wen Guo, Ruo Feng

Kai-Nan Dong, Xin Huang, Wen-Ying Xing, Wen-Wen Guo, Ruo Feng, Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Kai-Nan Dong, Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81401995; Basic Research & Frontier Technology Project of He'nan Province, No. 132300410109

Correspondence to: Ruo Feng, Associate Professor,

Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, 100 Kexue Avenue, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China. fr@zzu.edu.cn

Received: 2015-11-19
Revised: 2015-12-14
Accepted: 2015-12-29
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of endoplasmic reticulum stress (ERS) on gastric cancer cell migration and invasion.

METHODS: Gastric cancer BGC823 or SGC7901 cells were treated with tunicamycin (TM) for 0, 12, 24 and 36 h. The expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78), matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) was analyzed using Western blot. Wound healing assay was used to detect the migrating ability of gastric cancer cells at each time point with or without TM treatment. Transwell assay was employed to examine invasive ability of gastric cancer cells at each time point with or without TM treatment.

RESULTS: Compared with baseline values, the expression of GRP78, MMP9 and VEGF in gastric cancer cells was significantly increased after treatment with TM for 12, 24 or 36 h ($P < 0.05$). Wound healing ability of gastric cancer cells treated with TM for 12, 24 or 36 h was much stronger than that in the 0 h group ($P < 0.05$). The number of gastric cancer cells invading to the lower chamber increased after TM treatment for 12, 24 or 36 h ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ERS promotes gastric cancer

■背景资料

转移是胃癌发展的最终阶段,也是引起胃癌患者死亡的主要原因。研究发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)普遍存在于肿瘤组织中,参与调控肿瘤的发生发展,与肿瘤转移关系密切。但ERS与胃癌转移的关系尚不清楚。为此,本文探讨了ERS对胃癌转移能力的影响及其可能机制。

■同行评议者

李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

■ 研究前沿

本文研究发现ERS可促进胃癌细胞的迁移与侵袭,可能是促进胃癌转移的重要因素。而ERS可通过ERS感受蛋白活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)和蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)来启动不同的信号通路,参与调控细胞的生物学行为。关于ERS通过哪条通路来促进胃癌转移的问题,还有待于进一步研究。

cell migration and invasion probably *via* upregulation of MMP9 and VEGF expression.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoplasmic reticulum stress; Gastric cancer; Migration; Invasion

Dong KN, Huang X, Xing WY, Guo WW, Feng R. Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1485-1491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1485>

摘要

目的: 探讨内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)对胃癌细胞迁移及侵袭能力的影响及其机制。

方法: 5 μ g/mL衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823 0、12、24及36 h, Western blot检测各时间点葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达; 划痕实验检测衣霉素处理不同时间后对胃癌细胞迁移能力的影响, 各时间点均设未加药对照组; Transwell侵袭实验检测衣霉素处理不同时间后对胃癌细胞侵袭能力的影响, 各时间点均设未加药对照组。

结果: 与相应的0 h组相比, 衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823 12、24及36 h后, GRP78、MMP9及VEGF的蛋白表达量均明显增加($P<0.05$); 衣霉素处理12、24及36 h后, 胃癌细胞的划痕愈合度及胃癌细胞侵袭到Transwell下室的细胞数均明显高于0 h组($P<0.05$)。

结论: ERS可上调MMP9及VEGF, 促进胃癌细胞的迁移与侵袭。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内质网应激; 胃癌; 迁移; 侵袭

核心提示: 本研究发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)可显著增强胃癌细胞的侵袭及迁移能力, 并上调肿瘤转移相关蛋白金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)及血

管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 提示ERS可能通过上调MMP9和VEGF的表达来促进胃癌细胞转移。

董凯楠, 黄析, 邢文英, 郭文文, 冯若. 内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1485-1491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1485>

0 引言

胃癌发病率位居全球范围内恶性肿瘤发生率的第4位, 其死亡率高居世界第2位^[1,2]。在我国胃癌患者死亡率则高居恶性肿瘤死亡率之首。其中转移是胃癌发展的最终阶段, 也是引起患者死亡的主要原因^[3]。目前关于胃癌转移的机制尚不清楚, 所以缺乏有效阻止胃癌转移的治疗手段, 使得胃癌死亡率居高不下。多种应激因素如营养剥夺、缺血缺氧及蛋白质糖基化受阻等均可影响蛋白质折叠, 而未折叠蛋白质则堆积于内质网腔内, 引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[4]。研究^[5-8]发现ERS反应普遍存在于肿瘤组织中, 并调控肿瘤的发生发展, 参与肿瘤的浸润与转移。目前尚不清楚ERS在胃癌转移中的作用。本研究拟利用ERS诱导剂衣霉素处理胃癌细胞, 探讨ERS对胃癌转移能力的影响及其可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞系SGC7901及BGC823购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC); 胎牛血清与RPMI 1640培养基购自GIBCO; 衣霉素购自Sigma; 兔抗人葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)抗体、HRP酶标二抗、兔抗人金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)抗体、兔抗人及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及ECL发光试剂盒购自Cell Signaling。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 采用RPMI 1640培养基(含10%胎牛血清)贴壁培养BGC823或SGC7901于含50 mL/L CO₂、饱和湿度的37 °C恒温培养箱内。
1.2.2 Western blot技术检测GRP78、MMP9及VEGF的表达: 用ERS诱导剂衣霉素分别处理BGC823及SGC7901 0、12、24及36 h, Western blot技术检测各时间点ERS标志物GRP78及

表 1 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后GRP78的相对表达量

时间	GRP78/ β -actin	
	SGC7901	BGC823
0 h	0.3084 \pm 0.0065	0.4898 \pm 0.0218
12 h	0.6238 \pm 0.0029 ^b	1.0564 \pm 0.0294 ^b
24 h	0.6806 \pm 0.0101 ^b	1.2416 \pm 0.0087 ^b
36 h	0.7269 \pm 0.0037 ^b	1.4853 \pm 0.0971 ^b

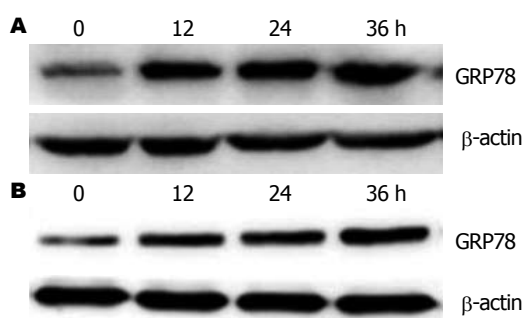
^b $P < 0.01$ vs 0 h组.

图 1 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后GRP78的表达情况. A: 衣霉素处理SGC7901不同时间后GRP78的表达情况; B: 衣霉素处理BGC823不同时间后GRP78的表达情况.

肿瘤侵袭与转移相关指标MMP9和VEGF的表达, 以明确衣霉素是否诱导胃癌细胞发生ERS, 以及ERS是否上调肿瘤侵袭与转移相关指标MMP9和VEGF的表达. 结果用Image J软件对蛋白含量进行定量分析. GRP78、MMP-9和VEGF蛋白表达相对含量以条带密度比值表示, 即GRP78/ β -actin、MMP-9/ β -actin、VEGF/ β -actin.

1.2.3 划痕实验: 以每孔 1×10^6 个细胞将BGC823或SGC7901接种于6孔板中, 待细胞汇合成单层后, 用灭菌枪头在细胞单层上小心地做划痕, 用PBS洗去细胞碎片, 加入含5 μ g/mL衣霉素的培养基, 未加药组作为对照. 于衣霉素处理0、12、24及36 h用倒置显微镜拍照测量划痕宽度, 在照片选取3个不同位置计算划痕宽度平均值. 细胞的迁移能力以划痕修复率表示(划痕修复率 = 细胞迁移距离/原始划痕宽度).

1.2.4 细胞侵袭能力检测: 用5 μ g/mL衣霉素处理BGC823或SGC7901 12、24及36 h, 各时间点均设未加药对照组. 胰酶消化各组细胞并用无血清RMPI 1640培养基制成浓度为 5×10^5 /mL单细胞悬液. 将150 μ L细胞悬液加至用

Matrigel预处理的Transwell上室中, 于下室中加入600 μ L含10%胎牛血清的RMPI 1640培养基. 继续培养24 h后, 擦掉上室细胞, PBS洗2次, 于甲醇中固定30 min, 置于0.5%结晶紫溶液中, 染色10 min, 用三蒸水洗3遍. 风干后置于显微镜下观察, 随机选取5个视野, 统计侵袭至下室的细胞数目并取其平均值.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析, 数据均采用mean \pm SD表示, 组间比较采用单因素方差分析. 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 衣霉素可诱导胃癌细胞SGC7901和BGC823发生ERS 与0 h相比, 衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823, 12、24、36 h后, GRP78在蛋白水平的表达量均明显提高($P < 0.05$)(表1, 图1).

2.2 ERS促进胃癌细胞SGC7901和BGC823的迁移 与对照组相比, 衣霉素处理SGC7901和BGC823 12、24及36 h后, 各衣霉素处理组的划痕愈合率均明显高于对照组($P < 0.05$)(表2, 图2).

2.3 ERS促进胃癌细胞SGC7901和BGC823的侵袭 与对照组相比, 衣霉素处理SGC7901和BGC823 12、24及36 h后, 各衣霉素处理组侵袭至下室的细胞数均明显多于对照组($P < 0.05$)(表3, 图3).

2.4 衣霉素可上调胃癌细胞SGC7901和BGC823 MMP9及VEGF-A的表达 与0 h相比, 衣霉素处理胃癌细胞SGC7901或BGC823 12、24、36 h后, 肿瘤侵袭与转移相关MMP9及VEGF-A的表达均明显提高($P < 0.05$)(表4, 图4).

3 讨论

胃癌是我国常见的消化系肿瘤, 死亡率很高^[1]. 若能及早做出诊断, 胃癌患者则可通过以手术为主的综合治疗达到较好的治疗效果, 可有效提高其生存率. 然而, 在我国约2/3的胃癌患者在确诊时已属中晚期, 预后较差. 绝大部分胃癌患者, 尤其是中晚期患者在接受临床各种治疗后, 仍然会出现肿瘤的复发、侵袭与转移^[9,10]. 目前尚无药物可有效防治胃癌转移, 这也是引起胃癌患者死亡的主要原因. 因此, 深入探讨胃癌转移机制以期找到新的药物靶点十分必要. 本研究发现ERS可借助上调MMPs及VEGF-A促进胃癌细胞的侵袭与迁移, 参

■ 相关报道

Moon等研究发现ERS可诱导肿瘤细胞发生上皮-间质化转变; Li等发现下调乙酰肝素酶能逆转由ERS介导乳腺癌细胞的转移及侵袭能力. Liu等发现, 敲低ERS的指标蛋白GRP78的表达可通过抑制PI3K/Akt信号通路, 显著降低肿瘤细胞的转移能力. 这些研究表明ERS可能是肿瘤细胞发生浸润转移的重要诱因, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用.

■创新盘点

本文研究揭示了ERS可能通过上调MMP9和VEGF的表达来促进胃癌细胞转移,为阐明胃癌转移机制注入了新内容.

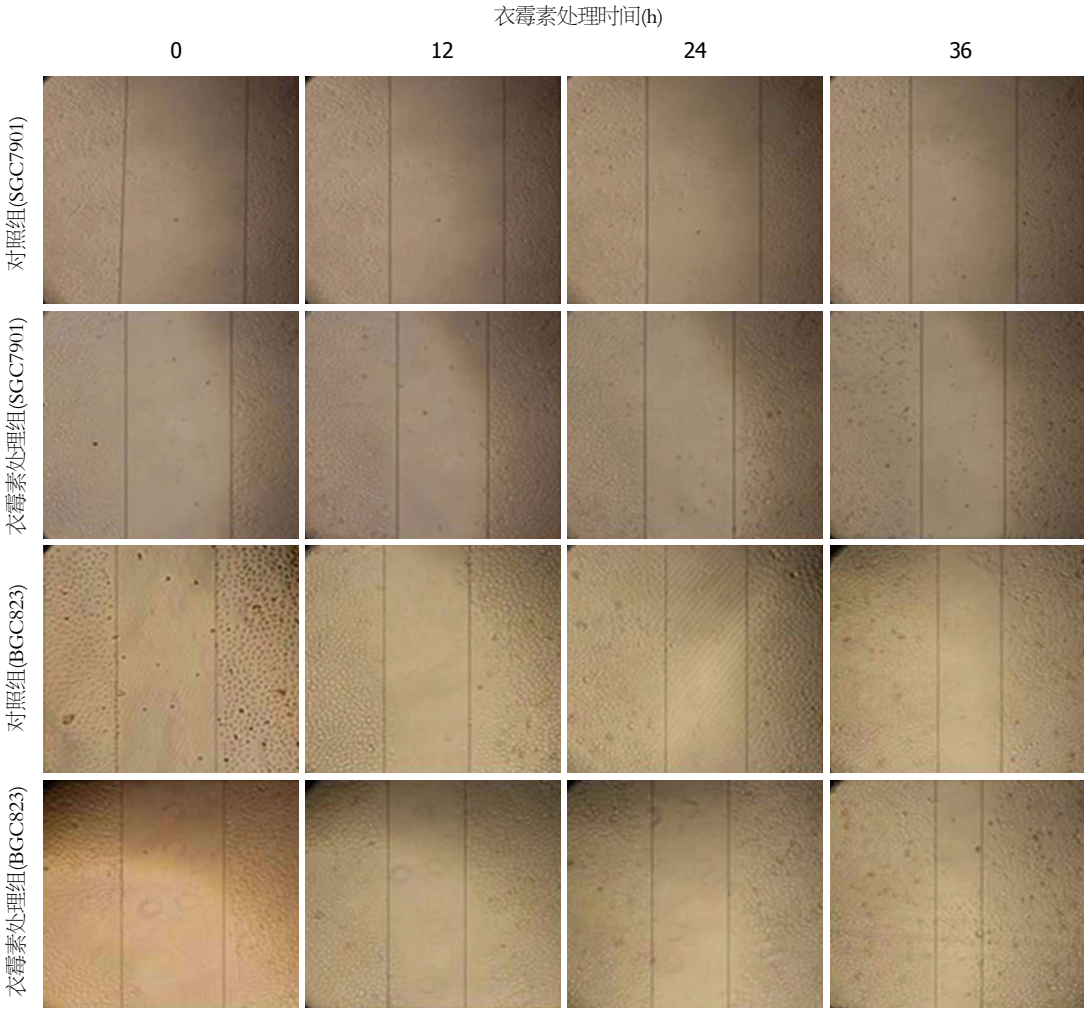


图 2 伊曲康唑处理胃癌细胞不同时间后划痕愈合程度.

表 2 伊曲康唑处理胃癌细胞不同时间后划痕愈合率(%)

时间	SGC7901		BGC823	
	对照组	伊曲康唑组	对照组	伊曲康唑组
12 h	6.8 ± 0.17	9.8 ± 0.19 ^b	20.8 ± 0.31	35.7 ± 0.18 ^d
24 h	9.6 ± 0.26	14.8 ± 0.22 ^b	28.3 ± 0.25	64.3 ± 0.35 ^d
36 h	13.7 ± 0.28	21.3 ± 0.15 ^b	37.8 ± 0.34	67.9 ± 0.26 ^d

^b*P*<0.01 vs SGC7901对照组; ^d*P*<0.01 vs BGC823对照组.

与胃癌转移,为阐明胃癌转移机制注入了新的内容.

内质网是蛋白质的加工厂,多种病理生理因素可破坏内质网稳态,引发蛋白质合成障碍,而错误折叠和未折叠的蛋白质在内质网腔内堆积,细胞为此将做出一系列的反应,即ERS反应^[4].哺乳动物细胞的ERS反应由活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)和

蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)三种内质网跨膜蛋白启动,他们是ERS的感受器.在稳定状态下,3种ERS感受蛋白均与GRP78结合以复合物的形式存在,处于失活状态;ERS状态下,他们则与GRP78解离^[11,12].解离后ERS感受蛋白分别通过不同的信号转导途径来减缓内质网腔内未折叠蛋白质的堆积,进行自我挽救^[11,12].ERS反应实际上是细胞为适应环境变化而做出的保护性

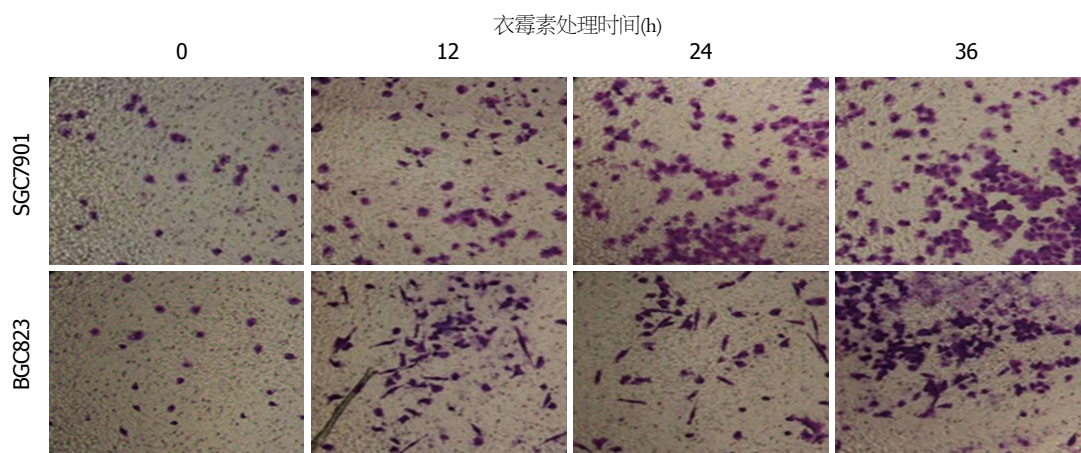


图 3 衣霉素处理胃癌细胞不同时间后侵袭至下室的细胞。

表 3 衣霉素处理胃癌细胞不同时间后侵袭至下室的细胞数

时间	细胞数(个)	
	SGC7901	BGC823
0 h	40 ± 2.2	55 ± 1.3
12 h	65 ± 3.1 ^b	85 ± 2.2 ^b
24 h	96 ± 1.2 ^b	95 ± 2.4 ^b
36 h	115 ± 2.3 ^b	102 ± 3.3 ^b

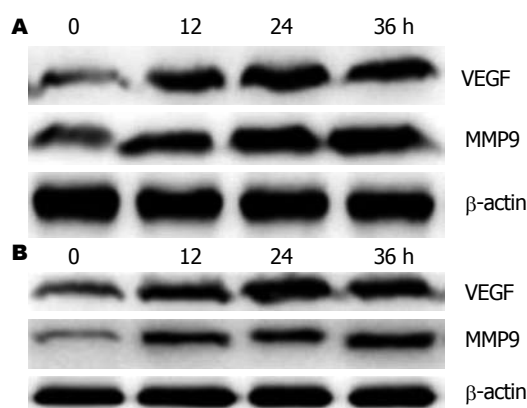
^b*P* < 0.01 vs 0 h组。

图 4 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后MMP9及VEGF的表达情况。A: 衣霉素处理SGC7901不同时间后MMP9及VEGF的表达情况; B: 衣霉素处理BGC823不同时间后MMP9及VEGF的表达情况。VEGF: 血管内皮细胞生长因子; MMP9: 金属基质蛋白酶9。

反应。GRP78是一种分子伴侣, 协助蛋白质折叠, ERS状态下, 其表达量显著升高, 而GRP78的高表达常被用作检测ERS存在的标准^[12]。衣霉素为N-糖链抑制剂, 可抑制糖蛋白N-糖链的合成, 使蛋白质糖基化受阻, 进而影响蛋白质的折叠能力, 导致未折叠蛋白质的堆积, 诱发ERS^[13,14]。本研究用ERS诱导剂衣霉素处理不同分化程度的胃癌细胞SGC7901和BGC823后, GRP78的表达量显著升高, 提示衣霉素可诱导上述两种胃癌细胞发生ERS。

作为ERS的强诱导剂, 缺血缺氧现象在实体瘤组织中普遍存在, 且与肿瘤转移关系密切^[15-17]。研究^[8,18]发现, ERS亦普遍存在于肿瘤组织内, 且ERS程度与肿瘤的浸润深度及转移程度成正相关。Li等^[19]发现, 下调乙酰肝素酶能逆转由ERS介导乳腺癌细胞的转移及侵袭能力。Liu等^[20]发现, 敲低ERS的指标蛋白GRP78的表达可通过抑制PI3K/Akt信号通路, 显著降低肿瘤细胞的转移能力。这些研究表明ERS可能是肿瘤细胞发生浸润转移的重要诱因, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用。但关于ERS与胃癌转移

的关系尚不明了。因此, 从ERS着手研究可为探讨胃癌转移机制提供一个新思路。本研究结果显示, 衣霉素处理胃癌细胞后, 其侵袭及迁移能力明显增强, 说明ERS参与并促进了胃癌细胞的侵袭与迁移, 提示ERS可能是胃癌转移的重要调控机制。

肿瘤转移是涉及多个步骤, 需要多因素共同参与的复杂过程。在此过程中, 肿瘤细胞要脱离原发灶, 侵袭并播散到其他部位形成转移灶, 该过程需要许多分子参与, 如黏附分子、基质降解酶及多种生长因子等。不同因素诱导下, 肿瘤转移的机制不尽相同^[21-23]。为进一步探讨ERS调控胃癌转移的可能机制, 本课题检测了ERS对肿瘤转移相关指标MMP9和VEGF-A的影响。MMPs, 尤其是MMP-9可降解细胞外基质, 促进胃癌细胞向外迁移^[24-26]; 而VEGF则

应用要点

GRP78高表达作为ERS检测指标, 可能是检测胃癌转移的潜在指标, 对临床监测胃癌转移具有一定的参考价值。

■名词解释

内质网应激反应: 多种应激因素如营养剥夺、缺血缺氧及蛋白质糖基化受阻等均可影响蛋白质折叠, 而未折叠蛋白质则堆积于内质网腔内, 引发对此做出一系列的代偿反应, 称为ERS反应。

表 4 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后MMP9及VEGF的相对表达量

时间	MMP9/ β -actin		VEGF/ β -actin	
	SGC7901	BGC823	SGC7901	BGC823
0 h	0.3128 \pm 0.0130	0.2863 \pm 0.0149	0.2786 \pm 0.0126	0.3197 \pm 0.0203
12 h	0.6453 \pm 0.0095 ^b	0.6280 \pm 0.0227 ^b	0.5048 \pm 0.0136 ^b	0.5925 \pm 0.0209 ^b
24 h	0.7160 \pm 0.0095 ^b	0.5821 \pm 0.0093 ^b	0.6640 \pm 0.0174 ^b	0.8224 \pm 0.0136 ^b
36 h	0.8699 \pm 0.0107 ^b	0.7699 \pm 0.0169 ^b	0.5696 \pm 0.0159 ^b	0.7311 \pm 0.0111 ^b

^b*P*<0.01 vs 0 h组。MMP9: 金属基质蛋白酶9; VEGF: 血管内皮细胞生长因子。

是肿瘤组织中的促血管生长因子, 促进肿瘤组织中新生血管的生成, 参与肿瘤转移^[27,28]。研究^[29,30]表明胃癌组织内VEGF高表达与其血管生成及胃癌转移密切相关。肿瘤细胞为适应其周围微环境, 可以通过激活ERS反应, 来创造更为有利的微环境, 增强一些生长因子和血管生成因子等的分泌能力, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[24-31]。其中VEGF信号通路是淋巴管形成的基础, 通过转基因小鼠模型证实, 经过VEGF信号途径可以诱导淋巴管生成。并在小鼠肿瘤模型上观察到VEGF过表达可诱导肿瘤淋巴管生长, 证实了淋巴管是肿瘤细胞转移播散到局部淋巴结的主要通路^[31]。本研究结果显示ERS可显著上调MMP9及VEGF-A的表达。该结果表明ERS可能借助肿瘤转移相关蛋白MMP9来降解细胞外基质成分, 增强胃癌细胞向外侵袭的能力; 同时, ERS亦可通过VEGF-A诱导胃癌细胞向外迁移。提示ERS可通过MMP9及VEGF-A调控胃癌细胞的侵袭与迁移能力。

作为实体瘤, 胃癌组织内存在缺血缺氧等应激因素; 作为ERS的诱导剂, 缺血缺氧可诱发胃癌细胞发生ERS反应。本实验结果提示ERS可促进胃癌细胞的迁移与侵袭, 可能是促进胃癌转移的重要因素。研究显示ERS可通过ERS感受蛋白ATF6、IRE1和 PERK来启动不同的信号通路, 参与调控细胞的生物学行为。关于ERS通过哪条通路来促进胃癌转移的问题, 目前尚不清楚, 还有待于进一步研究。

4 参考文献

1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]

2 Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014; 47: 478-489 [PMID: 25505712 DOI:

10.5946/ce.2014.47.6.478]

3 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. *中华肿瘤杂志* 2014; 26: 4-9

4 Yadav RK, Chae SW, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and cancer. *J Cancer Prev* 2014; 19: 75-88 [PMID: 25337575 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.2.75]

5 Kaira K, Toyoda M, Shimizu A, Shino M, Sakakura K, Takayasu Y, Takahashi K, Asao T, Chikamatsu K. Expression of ER stress markers (GRP78/BiP and PERK) in adenoid cystic carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2016; 136: 1-7 [PMID: 26366837 DOI: 10.3109/00016489.2015.1083120]

6 Zheng YZ, Cao ZG, Hu X, Shao ZM. The endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP predict disease-free survival and responsiveness to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 349-358 [PMID: 24781973 DOI: 10.1007/s10549-014-2967-x]

7 Nagelkerke A, Bussink J, Sweep FC, Span PN. The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 277-284 [PMID: 25069067 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.006]

8 Moon SY, Kim HS, Nho KW, Jang YJ, Lee SK. Endoplasmic reticulum stress induces epithelial-mesenchymal transition through autophagy via activation of c-Src kinase. *Nephron Exp Nephrol* 2014; 126: 127-140 [PMID: 24863135 DOI: 10.1159/000362457]

9 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415

10 Oditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]

11 Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications. *Cancer Res* 2007; 67: 3496-3499 [PMID: 17440054 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0325]

12 Mollereau B, Manié S, Napoletano F. Getting the better of ER stress. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 311-321 [PMID: 25354560 DOI: 10.1007/s12079-014-0251-9]

13 Chen Q, Miller LJ, Dong M. Role of N-linked glycosylation in biosynthesis, trafficking, and function of the human glucagon-like peptide 1 receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E62-E68 [PMID: 20407008 DOI: 10.1152/

- ajpendo.00067.2010]
- 14 Seo M, Ryou HJ, Yun EY, Goo TW. Molecular Characterization of Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1 from *Bombyx mori*. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26520-26529 [PMID: 26556347 DOI: 10.3390/ijms161125977]
 - 15 Mujcic H, Hill RP, Koritzinsky M, Wouters BG. Hypoxia signaling and the metastatic phenotype. *Curr Mol Med* 2014; 14: 565-579 [PMID: 24894165]
 - 16 Mujcic H, Nagelkerke A, Rouschop KM, Chung S, Chaudary N, Span PN, Clarke B, Milosevic M, Sykes J, Hill RP, Koritzinsky M, Wouters BG. Hypoxic activation of the PERK/eIF2 α arm of the unfolded protein response promotes metastasis through induction of LAMP3. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6126-6137 [PMID: 24045183 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0526]
 - 17 Nagelkerke A, Bussink J, Mujcic H, Wouters BG, Lehmann S, Sweep FC, Span PN. Hypoxia stimulates migration of breast cancer cells via the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R2 [PMID: 23294542 DOI: 10.1186/bcr3373]
 - 18 Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 581-597 [PMID: 25145482 DOI: 10.1038/nrc3800]
 - 19 Li Y, Liu H, Huang YY, Pu LJ, Zhang XD, Jiang CC, Jiang ZW. Suppression of endoplasmic reticulum stress-induced invasion and migration of breast cancer cells through the downregulation of heparanase. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1234-1242 [PMID: 23467544 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1292]
 - 20 Liu R, Li X, Gao W, Zhou Y, Wey S, Mitra SK, Krasnoperov V, Dong D, Liu S, Li D, Zhu G, Louie S, Conti PS, Li Z, Lee AS, Gill PS. Monoclonal antibody against cell surface GRP78 as a novel agent in suppressing PI3K/AKT signaling, tumor growth, and metastasis. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6802-6811 [PMID: 24048331 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1106]
 - 21 Stivarou T, Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion. *Cancers (Basel)* 2015; 7: 238-265 [PMID: 25629807 DOI: 10.3390/cancers7010238]
 - 22 Fu QF, Liu Y, Fan Y, Hua SN, Qu HY, Dong SW, Li RL, Zhao MY, Zhen Y, Yu XL, Chen YY, Luo RC, Li R, Li LB, Deng XJ, Fang WY, Liu Z, Song X. Alpha-enolase promotes cell glycolysis, growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through FAK-mediated PI3K/AKT pathway. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 22 [PMID: 25887760 DOI: 10.1186/s13045-015-0117-5]
 - 23 Hao NB, Tang B, Wang GZ, Xie R, Hu CJ, Wang SM, Wu YY, Liu E, Xie X, Yang SM. Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway for gastric cancer metastasis. *Cancer Lett* 2015; 361: 57-66 [PMID: 25727320 DOI: 10.1016/j.canlet.2015]
 - 24 Jacob A, Jing J, Lee J, Schedin P, Gilbert SM, Peden AA, Junutula JR, Prekeris R. Rab40b regulates trafficking of MMP2 and MMP9 during invadopodia formation and invasion of breast cancer cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 4647-4658 [PMID: 23902685 DOI: 10.1242/jcs.126573]
 - 25 Li X, Yang Z, Song W, Zhou L, Li Q, Tao K, Zhou J, Wang X, Zheng Z, You N, Dou K, Li H. Overexpression of Bmi-1 contributes to the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by increasing the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and vascular endothelial growth factor via the PTEN/PI3K/Akt pathway. *Int J Oncol* 2013; 43: 793-802 [PMID: 23807724 DOI: 10.3892/ijo.2013.1992]
 - 26 Jia W, Gao XJ, Zhang ZD, Yang ZX, Zhang G. S100A4 silencing suppresses proliferation, angiogenesis and invasion of thyroid cancer cells through downregulation of MMP-9 and VEGF. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1495-1508 [PMID: 23771538]
 - 27 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257 [PMID: 11001068 DOI: 10.1038/35025220]
 - 28 Liu W, Xu J, Wang M, Wang Q, Bi Y, Han M. Tumor-derived vascular endothelial growth factor (VEGF)-a facilitates tumor metastasis through the VEGF-VEGFR1 signaling pathway. *Int J Oncol* 2011; 39: 1213-1220 [PMID: 21785819 DOI: 10.3892/ijo.2011.1138]
 - 29 Oommen S, Gupta SK, Vlahakis NE. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) induces endothelial and cancer cell migration through direct binding to integrin α 9 β 1: identification of a specific α 9 β 1 binding site. *J Biol Chem* 2011; 286: 1083-1092 [PMID: 21071450 DOI: 10.1074/jbc.M110.175158]
 - 30 Wang X, Chen X, Fang J, Yang C. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 586-597 [PMID: 23573305]
 - 31 Zhao YC, Ni XJ, Li Y, Dai M, Yuan ZX, Zhu YY, Luo CY. Peritumoral lymphangiogenesis induced by vascular endothelial growth factor C and D promotes lymph node metastasis in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 165 [PMID: 22906075 DOI: 10.1186/1477-7819-10-165]

同行评价

本文采用衣霉素处理胃癌细胞后, GRP78表达显著增高, 证实了ERS的发生; 发现了ERS可上调MMP-9和VEGF的表达, 促进胃癌细胞的迁移和侵袭。文章整体表述清楚, 思路清晰, 讨论部分条理性较强, 具有一定的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



沉默MCM7基因后肝癌SMMC-7721细胞差异表达基因的筛选

罗旺, 曹骥, 杨香娣, 邓玲, 王谷洋, 杨春, 李科志, 李媛

背景资料

MCM7基因的高表达与肝癌等多种肿瘤的发生及预后有关, 但目前关于MCM7基因具体调控机制仍未完全清楚。本研究通过Affymetrix芯片分别对沉默和未沉默MCM7基因的人肝癌SMMC-7721细胞进行检测, 寻找差异表达基因, 探讨MCM7基因在肝癌发生发展中的作用机制。

罗旺, 曹骥, 杨香娣, 邓玲, 王谷洋, 杨春, 李科志, 李媛, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部 广西壮族自治区南宁市 530021

罗旺, 杨香娣, 邓玲, 王谷洋, 广西医科大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530021

罗旺, 主要从事肝癌病因学、发病机制方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260080
 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019210

作者贡献分布: 此课题由曹骥设计; 研究过程由罗旺、杨香娣、邓玲、王谷洋、杨春、李科志及李媛操作完成; 数据分析和论文写作由罗旺与曹骥共同完成。

通讯作者: 曹骥, 研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路22号, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部。
 caojicn@163.com
 电话: 0771-5310593

收稿日期: 2016-01-11
 修回日期: 2016-02-23
 接受日期: 2016-02-29
 在线出版日期: 2016-04-08

Screening of differentially expressed genes after silencing MCM7 in liver cancer cell line SMMC-7721

Wang Luo, Ji Cao, Xiang-Di Yang, Ling Deng, Gu-Yang Wang, Chun Yang, Ke-Zhi Li, Yuan Li

Wang Luo, Ji Cao, Xiang-Di Yang, Ling Deng, Gu-Yang Wang, Chun Yang, Ke-Zhi Li, Yuan Li, Research Department, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Wang Luo, Xiang-Di Yang, Ling Deng, Gu-Yang Wang, Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 伦永志, 副教授, 大连大学医学院; 赵鹏伟, 讲师, 内蒙古医科大学基础医学院

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260080; Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFAA019210

Correspondence to: Ji Cao, Researcher, Research Department, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. caojicn@163.com

Received: 2016-01-11

Revised: 2016-02-23

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To explore the mechanisms of mini-chromosome maintenance protein 7 (MCM7) for regulating the growth of liver cancer cells.

METHODS: The expression of MCM7 gene in SMMC-7721 cells was silenced with small interfering RNA (siRNA). Human genome-wide expression profile chip was then employed to screen the differentially expressed genes, and bioinformatics analysis of the differentially expressed genes was performed. Finally, part of these differentially expressed genes were confirmed by Western blot assay.

RESULTS: In total there were 1010 genes that were differentially expressed in SMMC-7721 cells after the expression of MCM7 was silenced, including 391 up-regulated and 619 down-regulated ones. Bioinformatics analysis showed that these differentially expressed genes are involved in many cellular biological processes such as macromolecular metabolism, cell cycle regulation, cell proliferation regulation,

apoptosis, endocytosis, P53 and mTOR signaling pathways. The down-regulation of CCND1, SKP2 and JUP was confirmed by Western blot, which was consistent with the results of the genome-wide expression profile chip.

CONCLUSION: The differentially expressed genes after silencing the gene *MCM7* in liver cancer cells SMMC-7721 might provide some clues for understanding the mechanism by which *MCM7* affects the growth of liver cancer cells.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; *MCM7*; siRNA; Genome-wide expression profile chip

Luo W, Cao J, Yang XD, Deng L, Wang GY, Yang C, Li KZ, Li Y. Screening of differentially expressed genes after silencing *MCM7* in liver cancer cell line SMMC-7721. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1492-1500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1492.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1492>

摘要

目的: 探究微小染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance protein 7, *MCM7*)基因在调节肝癌细胞生长的相关机制。

方法: 通过siRNA干扰技术沉默人肝癌SMMC-7721细胞中的*MCM7*基因表达, 采用人全基因组表达谱芯片, 筛查*MCM7*沉默后差异表达基因, 进行生物信息学分析, 并对部分差异表达基因进行蛋白免疫印迹法(Western blot)验证。

结果: 芯片筛选出在人肝癌SMMC-7721细胞中沉默*MCM7*基因后差异表达基因1010个, 其中上调基因391个, 下调基因619个。这些基因主要涉及生物大分子代谢、细胞周期调控、细胞增殖、细胞凋亡等方面, 参与胞吞、肿瘤相关通路、P53信号通路、mTOR信号通路等通路的改变。Western blot对部分差异基因表达验证的结果显示CCND1、SKP2和JUP蛋白表达均下调, 与芯片检测结果一致。

结论: 应用人基因表达谱芯片, 成功筛选出沉默*MCM7*基因后人肝癌细胞SMMC-7721差异表达基因, 为探究*MCM7*基因影响肝癌细胞生长提供了有效线索。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; *MCM7*; RNA干扰; 人基因表达谱芯片

核心提示: 本研究通过筛选沉默*MCM7*基因后人肝癌细胞SMMC-7721中差异表达的基因, 发现差异表达基因涉及肿瘤相关通路、细胞周期通路等信号通路, 经Western blot证实了CCND1、SKP2、JUP等蛋白差异表达, 为揭示*MCM7*基因影响肝癌细胞生长的作用机制提供了新的思路。

罗旺, 曹骥, 杨香娣, 邓玲, 王谷洋, 杨春, 李科志, 李媛. 沉默*MCM7*基因后肝癌SMMC-7721细胞差异表达基因的筛选. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1492-1500 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1492.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1492>

0 引言

微小染色体维持蛋白7(mini-chromosome maintenance protein 7, *MCM7*)在细胞周期中作为DNA复制的准许因子, 可启动和参与DNA复制, 确保DNA的复制在每个细胞周期仅发生1次, 参与调节细胞增殖^[1]。研究发现*MCM7*基因的扩增和高表达与肝癌^[2]、前列腺癌^[3]、结直肠癌^[4]、霍奇金淋巴瘤^[5]等多种肿瘤的发生及预后有关。本课题组前期实验采用RNA干扰技术沉默人肝癌SMMC-7721细胞中*MCM7*基因后, 发现SMMC-7721细胞周期进程得到明显阻滞, 凋亡大幅增加, 其生长增殖功能明显受到抑制^[6]。沉默*MCM7*基因后, SMMC-7721细胞裸鼠移植瘤的生长速度明显低于对照组移植瘤的生长速度^[7]。研究表明*MCM7*基因与肝癌细胞周期相关, 而目前关于*MCM7*基因影响肿瘤细胞周期的具体调控机制仍未完全清楚。本研究通过Affymetrix芯片分别对沉默和未沉默*MCM7*基因的人肝癌SMMC-7721细胞进行检测, 寻找差异表达基因, 初步探究*MCM7*基因对肿瘤细胞周期的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌SMMC-7721细胞购自中国科学院细胞研究所, 同时带有绿色荧光标记蛋白和嘌呤霉素抗性筛选标记的*MCM7*基因沉默重组慢病毒颗粒LV-shRNA-MCM7及对照慢病毒颗粒LV-shRNA-NC由上海吉

■ 研究前沿

*MCM7*基因如何通过调控肿瘤细胞周期, 从而影响肿瘤的发生发展, 成为目前研究的热点。

■ 相关报道

本课题组前期实验结果表明, *MCM7*在人肝癌组织中呈高表达, 且与患者肝癌分期、转移、复发相关。在沉默*MCM7*基因后, 人肝癌细胞周期进程受阻, 凋亡大幅增加, 裸鼠移植瘤模型也证实沉默组瘤体生长速度明显减慢, 提示*MCM7*基因与肝癌发生有关。

凯基因公司构建提供, 其中shRNA靶点已在前期试验中验证^[6]。DMEM、胎牛血清、PBS粉剂购自Hyclone公司; 总RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自Fermentas公司; 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒购自TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司; GeneChip[®] PrimeView[™] Human Gene Expression Array由Affymetrix提供; RIPA细胞裂解液、苯甲基磺酰氟(phenylmethanesulfonyl fluoride, PMSF)、SDS-PAGE蛋白上样缓冲液(5×)、BCA蛋白浓度测试试剂盒(增强型)、20×TBS缓冲液等均购自江苏碧云天生物技术研究; 蛋白质预染Marker购自美国Fermentas(MBI)公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 兔抗人CCND1单克隆抗体、鼠抗人JUP单克隆抗体、鼠抗人SKP2单克隆抗体购自美国Abcam公司; Anti-rabbit IgG及Anti-mouse IgG二抗购自Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与慢病毒转染: 人肝癌细胞株SMMC-7721在37℃、50 mL/L CO₂的条件下, 置于10%胎牛血清的DMEM培养基中培养。随机分成2组, 即实验组(LV-shRNA-MCM7慢病毒沉默组)和对照组(LV-shNC-NC空载慢病毒组)。转染过程如前期实验操作^[6]。

1.2.2 总RNA提取: 在25 cm²培养瓶中常规培养实验组和对照组细胞, 按照Invitrogen公司TRIzol试剂使用说明书抽提总RNA, 采用Thermo NanoDrop 2000检测其浓度和纯度, 并采用凝胶电泳系统Agilent-2100检测总RNA的完整性。

1.2.3 qRT-PCR: 应用软件Primer5.0设计引物。*MCM7*基因上游引物序列为: 5'-ACATCACAGCAGCATACG-3', 下游引物序列为5'-TCCACCACATCCACCATT-3', 扩增片段为139 bp, 内参*GAPDH*基因上游引物序列: 5'-TGACTTCAACAGCGACACCCA-3', 下游引物序列为: 5'-CACCTGTTGCTGTAGCCAAA-3', 扩增片段大小为121 bp。引物由TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司合成。将TRIzol法分别提取得到的2组细胞总RNA, 逆转录成cDNA。设置反应条件为: 95℃预变性30 s, 95℃变性5 s, 60℃退火30 s, 共45个循环, 同时扩增各个样本的目的基因和内参基因, 每组细胞设计3个

重复孔。通过*GAPDH*基因水平校正, 采用2^{-△△Ct}分析法验证*MCM7* mRNA的相对表达量。

1.2.4 基因芯片检测及分析: 本研究采用Affymetrix公司GeneChip[®] PrimeView[™] Human Gene Expression Array, 包含36000多个转录本。首先将抽提到的实验组和对照组(每组包含3个重复样本)的总RNA通过GeneChip 3' IVT Expression Kit制备成aRNA, 然后用试剂盒内的纯化试剂将aRNA纯化, 配置aRNA片段化反应液, 加入纯化的aRNA进行片段化。然后将片段化后的aRNA与Affymetrix芯片探针杂交, 杂交完成后, 取出芯片, 用GeneChip Fluidics Station450仪器对芯片进行自动洗染, 最后采用GeneChip Scanner 3000扫描芯片, 并采用Expression console软件对扫描结果进行解析获得注释结果, 根据Ration值筛选出差异表达基因(上调或下调倍数>1.5, *P*<0.05), 采用GSEA软件对差异基因进行GO-Analysis(基于Gene Ontology数据库)和Pathway-Analysis(基于KEGG数据库)分析基因相关功能及生物学通路。对根据分析结果选取显著通路中的差异表达基因采用IPA软件进行网络调控分析, 使用R-Project软件中的gplots包对差异基因进行聚类分析。

1.2.5 Western blot验证部分差异表达基因: 提取实验组和对照组各组细胞总蛋白, 采用BCA法测定蛋白浓度, -80℃保存备用。蛋白变性后每孔上样20 μg, 经10%SDS-PAGE胶上电泳, 经300 mA, 150 min将蛋白转移到PVDF膜上。用含5%脱脂牛奶的TBST溶液室温封闭PVDF膜1 h。用封闭液稀释一抗(差异蛋白: CCND1为1:200, JUP为1:1000, SKP2为1:200; 内参蛋白: GAPDH为1:750), 然后与封闭好的PVDF膜4℃孵育过夜, 再用TBST洗膜4次, 每次8 min。室温下孵育相应的二抗(稀释浓度均为1:2000)1.5 h, 再用TBST洗膜4次, 每次8 min。采用Thermo公司Pierce[™] ECL Western blot Substrate试剂盒进行X光显影。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 结果以mean±SD表示。计量资料两组之间比较采用独立样本*t*检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 总RNA质量分析 实验组与对照组细胞提

表 1 MCM7基因相关部分基因

基因名称	基因ID	基因描述	变化倍数	P值
上调基因				
CCL20	6364	CC亚族趋化因子配体20	3.63	0.000
FABP4	2167	脂肪酸结合蛋白4	2.90	0.000
IL8	3576	白介素8	2.55	0.000
MET	4233	MET原癌基因, 酪氨酸激酶受体	2.48	0.019
RAB5A	5868	Ras致癌基因家族成员	1.82	0.007
CDK6	1021	周期蛋白依赖激酶6	1.78	0.002
IL6	3569	白介素6	1.71	0.007
PTEN	5728	同源性磷酸酶张力蛋白	1.64	0.000
CDC25A	993	细胞分裂周期25A	1.59	0.023
CDC42	998	细胞分裂周期蛋白42	1.52	0.001
下调基因				
PPP6C	5537	蛋白磷酸酶6, 催化亚单位	-3.63	0.003
JUP	3728/3872	盘状球蛋白	-2.64	0.000
WARS	7453	色氨酸转移核糖体合成酶	-2.45	0.000
FAS	355	细胞表面死亡受体	-1.83	0.006
SKP2	6502	S期激酶相关蛋白2	-1.81	0.003
CCND1	595	细胞周期蛋白D1	-1.77	0.000
SUFU	51684	抑制基因的融合同旋体	-1.75	0.003
MAPK9	5601	有丝分裂原激活蛋白激酶	-1.66	0.001
TP53	7157	肿瘤蛋白p53	-1.54	0.002
CDC45	8318	细胞周期分裂蛋白45	-1.51	0.001

■ 创新亮点

本文利用siRNA干扰技术结合人基因表达谱芯片, 通过高通量数据分析研究MCM7基因表达下调后, 对肝癌细胞基因表达谱及信号通路的影响, 探讨MCM7基因对人肝癌细胞生长的可能调控机制。

取总RNA, 其A₂₆₀₋₂₈₀介于2.01-2.09之间, 浓度>153.0 ng/μL. Agilent 2100 Bioanalyzer检测实验组RIN值>6.7, 阴性对照组RIN值>7.0, 总RNA质量符合实验要求。

2.2 MCM7基因干扰效率 qRT-PCR检测MCM7 mRNA表达情况, 结果显示, 相对于对照组, 实验组细胞的MCM7 mRNA表达水平明显下降(0.414±0.077 vs 1.001±0.057, P<0.01), 与前期实验结果一致^[6]。

2.3 基因表达谱变化 通过siRNA干扰技术使MCM7基因表达下调后, 发现显著差异表达基因1010个, 其中上调391个, 下调619个, 涉及蛋白质代谢、氧化应激、细胞周期调控、细胞增殖、细胞凋亡等重要功能。其中部分肿瘤相关的重要基因的差异表达情况如表1。

2.4 GO、Pathway富集分析 基于Gene Ontology数据库富集生物学过程、分子功能、细胞组分, 按富集指数(enrichment score, ES)由高到低排列出部分显著富集条目及富集差异表达基因数目(图1A), 其中, 生物学过程富集条目涉及生物大分子代谢过程、细胞周期、应激反应、生物过程的正性调节、分子聚合物的修

饰等; 分子功能富集条目主要涉及氧化还原酶活性、RNA结合、酶调节活性、离子结合、腺嘌呤核苷酸结合等; 细胞组分富集条目主要涉及细胞质组分、细胞核、细胞内细胞器、线粒体、大分子复合物等。

基于KEGG数据库富集信号通路, 按ES由高到低排列出部分显著富集的信号通路及各通路所富集差异表达基因数目(图1B), 富集到的通路涉及胞吞、肿瘤相关通路、P53信号通路、小细胞肺癌、PPAR信号通路等。

2.5 调控网络图分析 根据Pathway分析结果, 选取Pathways in cancer富集所得的基因, 绘制基因关系网络图(图2), 从预测关系网络图中, 未发现与MCM7直接作用的差异表达基因。MCM7基因有可能是通过人泛素启动子UBB调节肿瘤相关通路中部分差异蛋白的表达, 如下调CCND1、JUP、SUFU等。

2.6 差异表达基因的分层聚类结果及Western blot验证部分差异表达基因 对所有差异表达基因进行分层聚类分析(图3), 其中实验组样本与对照组样本分别聚类在一起, 说明聚类结果可靠, 样本组内基因表达差异小, 组间基因表达差异

应用要点

本文揭示了人肝癌中沉默MCM7基因后差异表达的基因, 探讨相关的信号通路和调控基因, 为肝癌的发病机制研究提供新的思路。

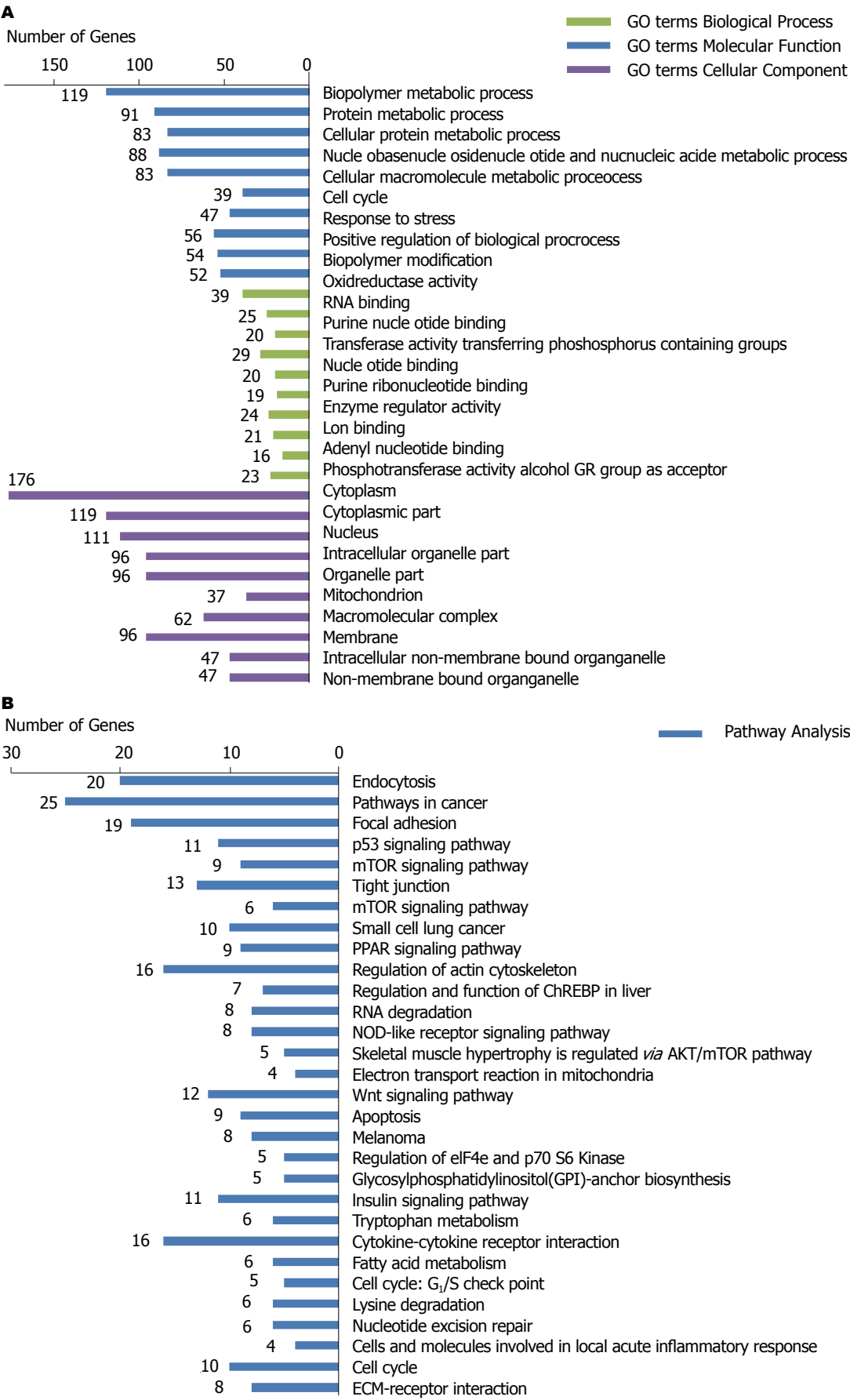


图 1 MCM7基因下调后差异表达基因。A: GO富集分析部分条目。蓝色表示生物学过程富集结果; 绿色表示分子功能富集结果; 紫色表示细胞组分富集结果; B: Pathway富集条目。

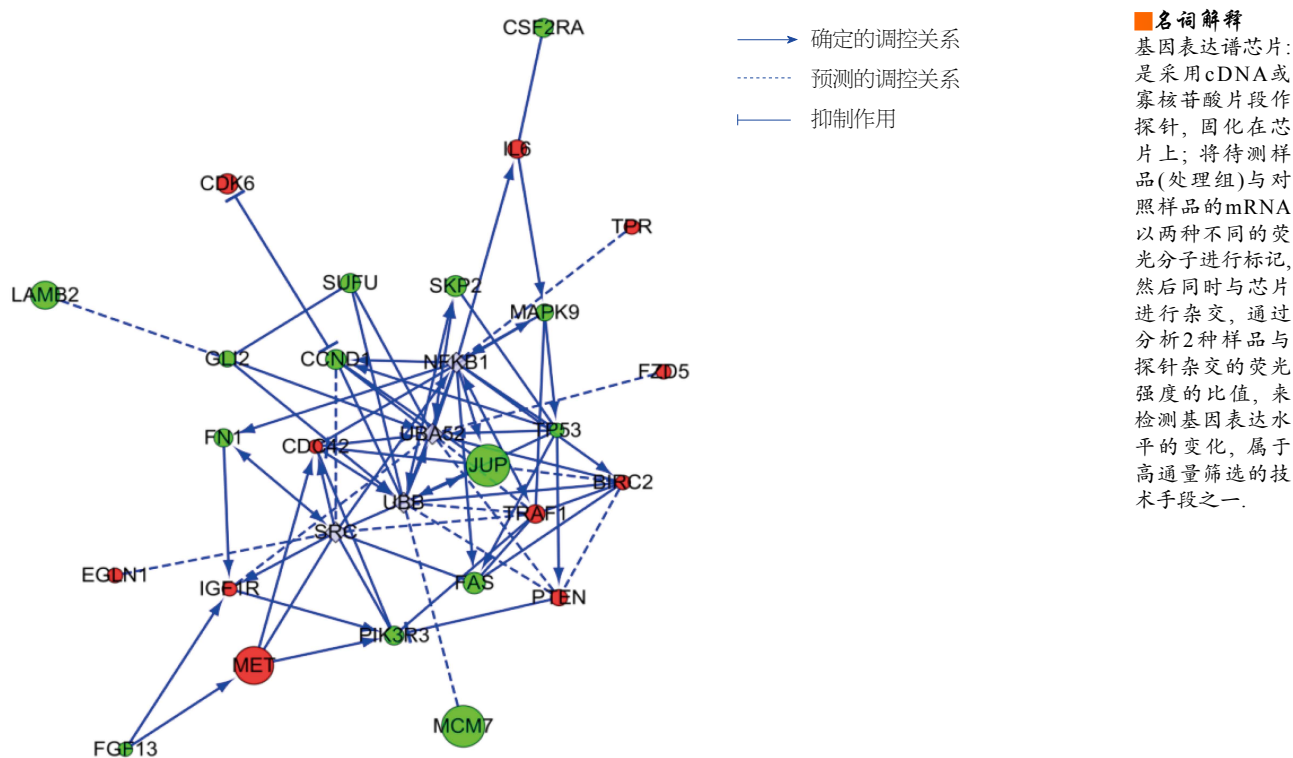


图 2 富集于Pathways in cancer的差异表达基因关系网络预测图。绿色代表基因芯片下调基因; 红色代表基因芯片上调基因; 灰色代表系统添加的关联基因; 圆点大小和实验组中基因表达差异相关, 圆点越大, 实验组和对照组中的表达差异越大。

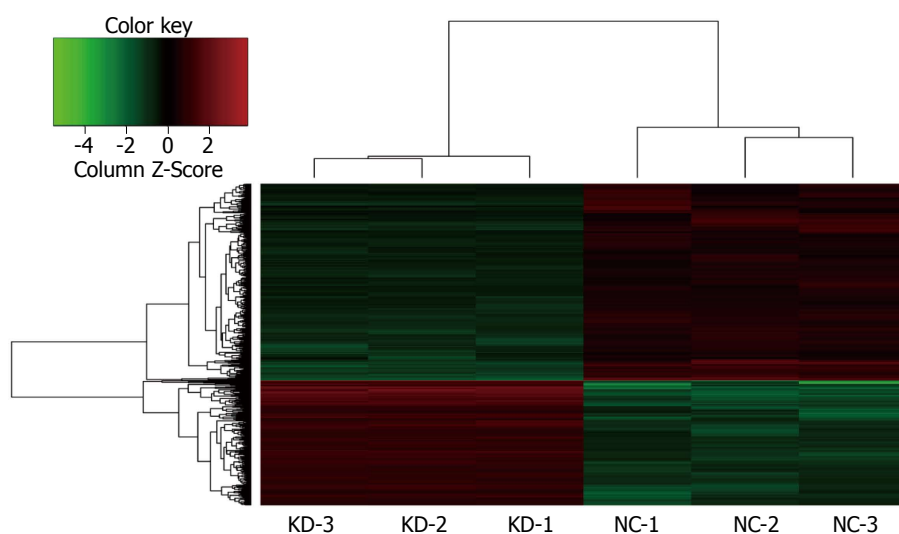


图 3 差异基因聚类图。KD: *MCM7*基因沉默组; NC: *MCM7*基因未沉默组。红色表示上调基因, 绿色表示下调基因。

大. 采取Western blot技术对部分差异基因进行验证, 结果(图4)显示: CCND1、SKP2、JUP蛋白表达均下调. 与芯片检测结果一致.

3 讨论

MCM7是MCM蛋白家族的成员之一, 也是DNA复制的关键蛋白. 研究^[8,9]表明, MCM4,6,7形成的复合物具有DNA解旋酶活性. 在真核

生物细胞周期的G₁期MCM2-7形成多聚复合物, 进入S期, 与CDC45和GINS蛋白结合, 形成CMG复制叉解旋酶, 启动DNA复制^[10]. 而在S期末期, MCM7蛋白泛素化促使CMG复制叉解旋酶复合体解离^[11]. MCM7在保证细胞周期中DNA仅发生1次复制起到非常重要的作用. 相关研究^[6,12]已经证实干扰*MCM7*基因后, 能明显抑制人肝癌细胞的增殖, 使细胞停滞在G₁期,

同行评价

本文选题新颖, 技术路线清晰, 研究方法可靠, 结果合理, 讨论深入, 对相关基础研究有较高的科学意义, 尤其基于大数据分析思维对于基础及临床研究具有明显的指导意义。

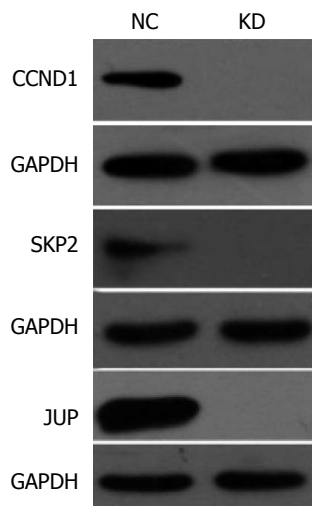


图4 Western blot验证部分差异表达基因。NC: *MCM7* 基因未沉默组; KD: *MCM7* 基因沉默组; CCND1: 细胞周期蛋白D1; SKP2: S期激酶相关蛋白, 泛素蛋白连接酶; JUP: 盘状球蛋白; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

并且诱导细胞的凋亡。

为更加系统全面探究*MCM7*基因在影响细胞周期进程和肿瘤发病中的作用机制, 本研究通过Affymetrix人类基因表达谱芯片筛选经RNA干扰技术沉默和未沉默*MCM7*的SMMC-7721细胞的差异表达基因, 并对其进行生物信息学分析。在筛选出的1010个差异表达基因中, 上调基因391个, 下调基因619个, 通过GO分析发现这些差异基因主要涉及生物大分子代谢、细胞周期、应激反应等生物学过程, 其中富集到细胞周期相关的差异表达基因39个, 包含*CCND1*、*SKP2*、*CDC45*等关键基因。在KEGG通路分析中发现所筛选出的差异表达基因主要参与肿瘤相关通路、P53信号通路、mTOR信号通路、WNT信号通路、细胞周期通路等通路的改变。其中, P53信号通路、mTOR信号通路、WNT信号通路及细胞周期均已被认定与肝癌的发生密切相关^[13,14]。在诸通路中, 以Pathways in cancer所富集差异表达基因数最多, 也是与肿瘤相关变化最显著的信号通路。

我们选取了部分差异变化较明显的基因做了Western blot验证, 发现*CCND1*、*SKP2*蛋白表达下调, 这些基因均是细胞周期通路中重要的参与者, 其对于肿瘤发生的影响机制, 均有相关研究报道证实。*CCND1*是细胞周期蛋白(cyclins)的重要成员, 可与CDK4、CDK6形成cyclinD1/CDK4/6复合物, 使Rb蛋白磷酸化, 诱导

E2F1表达, 从而诱导细胞从G₁期向S期转化, 促进细胞周期的进展^[15,16]。*CCND1*基因在肝癌^[17]、小细胞肺癌^[18]、乳腺癌^[19]、浆细胞性骨髓瘤^[20]等多种肿瘤组织中的存在过表达现象, 该基因通过对细胞周期的影响在多种肿瘤的发生中起到重要的作用。*SKP2*基因被称作S期激酶相关蛋白基因, 其表达的SKP2蛋白参与形成SCF-SKP2复合物及Myc-SKP2-Miz1复合物, 参与细胞周期进程的调节、肿瘤的转移等过程^[21,22]。*SKP2*基因在肝癌^[23]、非小细胞肺癌^[24]、胆管癌^[25]、卵巢癌^[26]、结直肠癌^[27]中均呈现高表达。本研究发现在沉默*MCM7*基因的人肝癌SMMC-7721细胞中*CCND1*、*SKP2*蛋白表达下调, *MCM7*与*CCND1*、*SKP2*之间有可能存在某种调控关系, 通过影响细胞周期而干扰肝癌细胞的生长和增殖。

本研究针对Pathways in cancer通路所富集到的差异基因进行相互作用网络图绘制, 未发现与*MCM7*直接作用的差异表达基因, 预测出*MCM7*基因可能通过人泛素启动子*UBB*与其他基因发生间接调控关系, 尤其是与*JUP*基因的显著差异表达相关。*UBB*是泛素编码基因之一, 其与*UBC*基因编码多聚泛素前体, 与蛋白质结合, 参与蛋白质的泛素化修饰^[28]。泛素分子通过泛素-蛋白酶体系参与几乎所有细胞调控过程, 包括细胞周期进程的重要环节^[29]。*JUP*是细胞内糖蛋白catenin家族成员, 与β-catenin具有高度同源性, 但其作用机制或与之不同。*JUP*可通过激活*c-myc*基因的高表达而参与肿瘤的发生发展^[30]。有研究^[31]报道称, 在人肝癌组织中检测到*JUP*的异常表达, 并发现其高表达与肿瘤的包膜转移和卫星结节相关。而有研究^[32]报道, *JUP*的蓄积受泛素-蛋白酶体途径的调控。本研究发现下调*MCM7*基因后, 人肝癌SMMC-7721细胞中*JUP*呈明显低表达。*MCM7*与*JUP*在肝癌细胞中的具体调控机制有待进一步探究。

本研究发现下调*MCM7*基因后, 人肝癌细胞出现细胞周期阻滞, 凋亡增加, 其作用机制可能是: 通过影响CMG复制叉解旋酶复合体的形成, 阻滞细胞周期G₁/S期的转换; 通过影响*CCND1*、*SKP2*等细胞周期关键基因的表达, 进而阻滞细胞周期的进程; 而*MCM7*基因对于相关基因的调控则可能是通过人泛素启动子*UBB*而间接实现的, 具体过程和机制仍需进一步研究。

4 参考文献

- Walters AD, Chong JP. Methanococcus maripaludis: an archaeon with multiple functional MCM proteins? *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 1-6 [PMID: 19143592 DOI: 10.1042/BST0370001]
- 朱伶群, 杨春, 秦虹, 卢晓旭, 李媛, 欧超, 苏建家, 曹骥. MCM7蛋白在人大鼠树鼩肝癌组织中的表达和意义. *中国肿瘤临床* 2013; 40: 951-955
- Ren B, Yu G, Tseng GC, Cieply K, Gavel T, Nelson J, Michalopoulos G, Yu YP, Luo JH. MCM7 amplification and overexpression are associated with prostate cancer progression. *Oncogene* 2006; 25: 1090-1098 [PMID: 16247466 DOI: 10.1038/sj.onc.1209134]
- Nishihara K, Shomori K, Fujioka S, Tokuyasu N, Inaba A, Osaki M, Ogawa T, Ito H. Minichromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance. *Int J Oncol* 2008; 33: 245-251 [PMID: 18636144]
- Marnerides A, Vassilakopoulos TP, Boltetsou E, Levidou G, Angelopoulou MK, Thymara I, Kyrtsonis MC, Pappi V, Tsopra O, Panayiotidis P, Pangalis GA, Beris P, Patsouris E, Korkolopoulou P. Immunohistochemical expression and prognostic significance of CCND3, MCM2 and MCM7 in Hodgkin lymphoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 3585-3594 [PMID: 21965782]
- 孙雯, 曹骥, 卢晓旭, 朱伶群, 杨春, 欧超, 骆成飘, 李媛, 苏建家. RNA干扰技术沉默MCM7基因对人肝癌SMMC-7721细胞生物学行为的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 553-562
- 孙雯, 曹骥, 卢晓旭, 朱伶群, 杨春, 欧超, 骆成飘, 李媛, 苏建家. RNAi沉默MCM7基因对人肝癌细胞SMMC-7721裸鼠移植瘤影响研究. *中华肿瘤防治杂志* 2015; 22: 7-12
- Kanter DM, Bruck I, Kaplan DL. Mcm subunits can assemble into two different active unwinding complexes. *J Biol Chem* 2008; 283: 31172-31182 [PMID: 18801730 DOI: 10.1074/jbc.M804686200]
- You Z, Ishimi Y, Masai H, Hanaoka F. Roles of Mcm7 and Mcm4 subunits in the DNA helicase activity of the mouse Mcm4/6/7 complex. *J Biol Chem* 2002; 277: 42471-42479 [PMID: 12207017 DOI: 10.1074/jbc.M205769200]
- Bruck I, Perez-Arnaiz P, Colbert MK, Kaplan DL. Insights into the Initiation of Eukaryotic DNA Replication. *Nucleus* 2015; 6: 449-454 [PMID: 26710261 DOI: 10.1080/19491034.2015.1115938]
- Maric M, Maculins T, De Piccoli G, Labib K. Cdc48 and a ubiquitin ligase drive disassembly of the CMG helicase at the end of DNA replication. *Science* 2014; 346: 1253596 [PMID: 25342810 DOI: 10.1126/science.1253596]
- Liu J, Tian L, Chen BA, Xia JR. Biological effects of lentivirus-mediated silencing of minichromosome maintenance protein 7 with shRNA on the liver cancer MHCC-97H cells. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8433-8441 [PMID: 26309496]
- Zender L, Villanueva A, Tovar V, Sia D, Chiang DY, Llovet JM. Cancer gene discovery in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010; 52: 921-929 [PMID: 20385424 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.034]
- Lu X, Sun W, Tang Y, Zhu L, Li Y, Ou C, Yang C, Su J, Luo C, Hu Y, Cao J. Identification of key genes in hepatocellular carcinoma and validation of the candidate gene, cdc25a, using gene set enrichment analysis, meta-analysis and cross-species comparison. *Mol Med Rep* 2016; 13: 1172-1178 [PMID: 26647881 DOI: 10.3892/mmr.2015.4646]
- Sherr CJ. G1 phase progression: cycling on cue. *Cell* 1994; 79: 551-555 [PMID: 7954821 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90540-1]
- Imoto M, Doki Y, Jiang W, Han EK, Weinstein IB. Effects of cyclin D1 overexpression on G1 progression-related events. *Exp Cell Res* 1997; 236: 173-180 [PMID: 9344597]
- Xu JM, Wen JM, Zhang M, Lü GL, Wu LZ, Wang WS. [A study of gene amplification and expression of cyclin D1 in hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2004; 33: 26-30 [PMID: 14989924]
- George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, Leenders F, Lu X, Fernández-Cuesta L, Bosco G, Müller C, Dahmen I, Jahchan NS, Park KS, Yang D, Karnezis AN, Vaka D, Torres A, Wang MS, Korbel JO, Menon R, Chun SM, Kim D, Wilkerson M, Hayes N, Engelmann D, Pützer B, Bos M, Michels S, Vlasic I, Seidel D, Pinther B, Schaub P, Becker C, Altmüller J, Yokota J, Kohno T, Iwakawa R, Tsuta K, Noguchi M, Muley T, Hoffmann H, Schnabel PA, Petersen I, Chen Y, Soltermann A, Tischler V, Choi CM, Kim YH, Massion PP, Zou Y, Jovanovic D, Kontic M, Wright GM, Russell PA, Solomon B, Koch I, Lindner M, Muscarella LA, la Torre A, Field JK, Jakopovic M, Knezevic J, Castaños-Vélez E, Roz L, Pastorino U, Brustugun OT, Lund-Iversen M, Thunnissen E, Köhler J, Schuler M, Botling J, Sandelin M, Sanchez-Cespedes M, Salvesen HB, Achter V, Lang U, Bogus M, Schneider PM, Zander T, Ansén S, Hallek M, Wolf J, Vingron M, Yatabe Y, Travis WD, Nürnberg P, Reinhardt C, Perner S, Heukamp L, Büttner R, Haas SA, Brambilla E, Peifer M, Sage J, Thomas RK. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524: 47-53 [PMID: 26168399 DOI: 10.1038/nature14664]
- Vranic S, Marchiò C, Castellano I, Botta C, Scalzo MS, Bender RP, Payan-Gomez C, di Cantogno LV, Gugliotta P, Tondat F, di Celle PF, Mariani S, Gatalica Z, Sapino A. Immunohistochemical and molecular profiling of histologically defined apocrine carcinomas of the breast. *Hum Pathol* 2015; 46: 1350-1359 [PMID: 26208846 DOI: 10.1016/j.humpath.2015.05.017]
- Sun Q, An G, Liu E, Li Z, Zhang H, Yang Q, Sun F, Ma Y, Xian M, Zhang P, Ru K. [The clinic and pathologic significance of plasma cell myeloma with CCND1]. *Zhonghua Xueyexue Zazhi* 2015; 36: 775-779 [PMID: 26462780 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.012]
- Chan CH, Lee SW, Li CF, Wang J, Yang WL, Wu CY, Wu J, Nakayama KI, Kang HY, Huang HY, Hung MC, Pandolfi PP, Lin HK. Deciphering the transcriptional complex critical for RhoA gene expression and cancer metastasis. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 457-467 [PMID: 20383141 DOI: 10.1038/ncb2047]
- Nakayama K, Nagahama H, Minamishima YA, Miyake S, Ishida N, Hatakeyama S, Kitagawa M, Iemura S, Natsume T, Nakayama KI. Skp2-mediated degradation of p27 regulates progression

- into mitosis. *Dev Cell* 2004; 6: 661-672 [PMID: 15130491]
- 23 Lee SW, Li CF, Jin G, Cai Z, Han F, Chan CH, Yang WL, Li BK, Rezaeian AH, Li HY, Huang HY, Lin HK. Skp2-dependent ubiquitination and activation of LKB1 is essential for cancer cell survival under energy stress. *Mol Cell* 2015; 57: 1022-1033 [PMID: 25728766 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.01.015]
- 24 Ding M, Li X, Qiu T. Combination of multiple gene markers to detect circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer using real-time PCR. *Genet Mol Res* 2015; 14: 13033-13040 [PMID: 26505456 DOI: 10.4238/2015.October.21.24]
- 25 Sanada T, Yokoi S, Arii S, Yasui K, Imoto I, Inazawa J. Skp2 overexpression is a p27Kip1-independent predictor of poor prognosis in patients with biliary tract cancers. *Cancer Sci* 2004; 95: 969-976 [PMID: 15596046 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03185.x]
- 26 Hafez MM, Alhoshani AR, Al-Hosaini KA, Alsharari SD, Al Rejaie SS, Sayed-Ahmed MM, Al-Shabanah OA. SKP2/P27Kip1 pathway is associated with Advanced Ovarian Cancer in Saudi Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5807-5815 [PMID: 26320455]
- 27 Bochs OV, Irimie A, Pichler M, Berindan-Neagoe I. The role of Skp2 and its substrate CDKN1B (p27) in colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 225-234 [PMID: 26114183 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.242.skp2]
- 28 Hicke L. Protein regulation by monoubiquitin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 195-201 [PMID: 11265249 DOI: 10.1038/35056583]
- 29 McBride WH, Iwamoto KS, Syljuasen R, Pervan M, Pajonk F. The role of the ubiquitin/proteasome system in cellular responses to radiation. *Oncogene* 2003; 22: 5755-5773 [PMID: 12947384 DOI: 10.1038/sj.onc.1206676]
- 30 Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 18): 3127-3139 [PMID: 10954412]
- 31 Endo K, Ueda T, Ueyama J, Ohta T, Terada T. Immunoreactive E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin, and gamma-catenin proteins in hepatocellular carcinoma: relationships with tumor grade, clinicopathologic parameters, and patients' survival. *Hum Pathol* 2000; 31: 558-565 [PMID: 10836294 DOI: 10.1053/hp.2000.6683]
- 32 Salomon D, Sacco PA, Roy SG, Simcha I, Johnson KR, Wheelock MJ, Ben-Ze'ev A. Regulation of beta-catenin levels and localization by overexpression of plakoglobin and inhibition of the ubiquitin-proteasome system. *J Cell Biol* 1997; 139: 1325-1335 [PMID: 9382877 DOI: 10.1083/jcb.139.5.1325]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



溴结构域蛋白4抑制剂JQ1对肝癌细胞活性的影响

张婷, 乔雪, 杨纯

张婷, 乔雪, 杨纯, 镇江市第一人民医院化疗科 江苏省镇江市 212000

张婷, 住院医师, 主要从事肿瘤学方面的研究。

作者贡献分布: 张婷完成研究过程与论文写作; 乔雪进行数据分析; 杨纯负责课题设计与试剂提供。

通讯作者: 张婷, 住院医师, 212000, 江苏省镇江市电力路8号, 镇江市第一人民医院化疗科. zt0831ye@163.com

收稿日期: 2016-01-11

修回日期: 2016-02-18

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-04-08

BRD4 inhibitor JQ1 inhibits viability of hepatocellular carcinoma cells

Ting Zhang, Xue Qiao, Chun Yang

Ting Zhang, Xue Qiao, Chun Yang, Department of Chemotherapy, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ting Zhang, Resident Physician, Department of Chemotherapy, Zhenjiang First People's Hospital, 8 Dianli Road, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China. zt0831ye@163.com

Received: 2016-01-11

Revised: 2016-02-18

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To explore the effect of bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibitor (JQ1) on the proliferation and apoptosis of two hepatocellular carcinoma cell lines.

METHODS: We used JQ1 to treat HepG2 and

Bel-7402 cell lines. Cell viability was investigated by sulforhodamine B (SRB) staining. EdU incorporation assay and Hoechst 33342 staining were used to detect cell proliferation. Alteration of cell cycle and cell apoptosis were measured by flow cytometry. Early apoptosis was detected by Annexin V-FITC/propidium iodide double staining assay. Western blot was used to observe the level change of C-myc protein, because JQ1 mediates antiproliferative effect mainly by lowering its expression.

RESULTS: JQ1 significantly inhibited the viability of HCC cell lines HepG2 and Bel-7402. The inhibition was dose-dependent within a certain range. JQ1 inhibited cell proliferation as revealed by EdU incorporation assay. Annexin V-FITC/PI double staining analysis revealed that JQ1 can promote the cell apoptosis. JQ1 treatment significantly suppressed C-myc protein expression. Compared with JQ1 or sorafenib alone, sorafenib in combination with small dose of JQ1 more significantly inhibited HCC cell growth and increased apoptosis, suggesting that JQ1 and sorafenib have a synergistic effect.

CONCLUSION: BRD4 inhibitor JQ1 may be a potential new drug to treat hepatocellular carcinoma.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bromodomain-containing protein 4; JQ1; Hepatocellular carcinoma; Proliferation; Apoptosis; C-myc; Sorafenib

Zhang T, Qiao X, Yang C. BRD4 inhibitor JQ1 inhibits

背景资料

肝细胞肝癌的死亡率居所有肿瘤的第三位。溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)在肿瘤发生、发展中起着重要作用。BET家族蛋白抑制剂JQ1已有研究证明其可抑制多种肿瘤生长, 目前尚未出现BRD4抑制剂JQ1对肝癌发病进程影响的研究。

同行评议者

李晓武, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第三军医大学西南医院肝胆外科研究所; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

■ 研发前沿

虽然目前临床上甲苯磺酸索拉非尼片(索拉非尼片)对肝癌有一定的治疗效果,但尚未达到令人满意的程度。因此新的更有效的治疗药物仍然具有很大的研究和探索价值。

viability of hepatocellular carcinoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(10): 1501-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1501>

摘要

目的: 探讨溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)抑制剂JQ1对两种不同肝癌细胞系增殖、凋亡的影响。

方法: 用BRD4抑制剂JQ1处理HepG2, Bel-7402细胞株, 磺酰罗丹明B(sulforhodamine B, SRB)染色检测细胞活力; EdU(5-ethynyl-2'-deoxyuridine)嵌入和Hoechst 33342染色法检测细胞增殖; 以流式细胞术和Annexin V-FITC/PI双染法分别分析细胞周期、细胞凋亡; 最后用Western blot法观察JQ1介导抗增殖作用主要下调蛋白C-myc在蛋白水平上的变化, 进一步验证JQ1抑制肝癌细胞增殖的作用。同时探讨JQ1与目前肝癌细胞治疗药物甲苯磺酸索拉非尼片对肝癌细胞的比较和联合作用。

结果: BRD4抑制剂JQ1可以以剂量依赖的方式显著抑制HCC细胞系: HepG2细胞和Bel-7402细胞的活力, 具体表现为: 抑制其细胞增殖; Annexin V-FITC/PI双染法分析发现能促进其凋亡; 同时C-myc蛋白表达的也被显著抑制。与JQ1、索拉非尼片单药应用相比, 小剂量的JQ1与索拉非尼片联合应用, HCC细胞的生长抑制率增加, 凋亡率也增加, 提示BRD4抑制剂JQ1联合索拉非尼片对细胞生长的抑制作用要强于JQ1或索拉非尼片单独用药。

结论: BRD4抑制剂JQ1可能是一种潜在的可治疗肝细胞癌的新型药物。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溴结构域蛋白4; JQ1; 肝细胞肝癌; 增殖; 凋亡; C-myc; 甲苯磺酸索拉非尼片

核心提示: 溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4)抑制剂JQ1可显著抑制肝癌细胞活性, 此外与甲苯磺酸索拉非尼片(索拉非尼片)还具有联合作用, 我们首次发现JQ1可能是一种潜在的可治疗肝细胞癌的新型药物。

张婷, 乔雪, 杨纯. 溴结构域蛋白4抑制剂JQ1对肝癌细胞活性的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1501-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1501>

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1501>

0 引言

肝细胞肝癌是原发性肝癌中最常见的类型, 平均生存期在6-20 mo^[1,2]。虽然人们投入了大量人力物力对其发生、发展及转移机制进行研究, 但在世界范围内, 目前肝细胞肝癌的发生率居第6位, 而死亡率则居所有肿瘤的第3位^[3,4]。

溴结构域蛋白4(bromodomain-containing protein 4, BRD4)属于溴化结构和BET家族蛋白, 与染色质乙酰化有关, 组蛋白乙酰化必须募集含有一个/多个乙酰基-赖氨酸结合模板/溴化结构域的蛋白, 即BET蛋白^[5,6]。BRD4通过结合组蛋白诱导细胞的靶基因活化或抑制, 还可以结合乙酰化的非组蛋白, 来调控DNA复制、细胞周期及基因转录等其他细胞活动^[7]。因此, BRD4在肿瘤发生、发展中起着重要作用。

JQ1是一种小分子化合物, 是BET家族蛋白抑制剂, 可以竞争性结合于BRD4溴化结构, 阻止BRD4与乙酰化的赖氨酸结合。已有研究^[8-12]证明JQ1可抑制多发性骨髓瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胶质母细胞瘤、乳腺癌、中线癌等多种肿瘤生长。C-myc基因与肿瘤的发生、发展密切相关, 他通过易位、扩增和突变、参与许多肿瘤癌变过程。如多发性骨髓瘤、结肠癌、神经细胞瘤等^[13,14]。在淋巴瘤和白血病中, JQ1介导抗增殖作用的主要机制就是下调C-myc及其靶基因的表达^[15,16]。有研究^[17]表明, 在急性髓样白血病, 用RNA干扰BRD4表达, 会导致C-myc表达下降。因此, 我们想探究在肝癌细胞中JQ1的抗肿瘤效应是否与C-myc相关。

虽然目前临床上甲苯磺酸索拉非尼片对肝癌虽有一定的治疗效果, 但尚未达到令人满意的程度。而截至目前, 尚未出现BRD4抑制剂JQ1对肝癌发病进程影响的研究, 因此本研究拟从JQ1对肝癌细胞的影响入手, 检测其对肝癌细胞活力的影响, 并观察了下游基因C-myc表达水平的改变, 同时探讨比较其跟索拉非尼片的联合和单独使用效果。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HepG2、Bel-7402购自中科院上海细胞所; 索拉非尼片、JQ1购自美国Cayman公司; 小牛、胎牛血清购自南京凯

基生物科技有限公司; DMEM液体培养基购自Hyclone公司; DMSO购自南京凯基生物科技有限公司; L-谷氨酰胺、磺酰罗丹明B蛋白染色法(SRB)、Hoechst 33342、TEMED购自Sigma公司; 胰蛋白酶购自GIBCO公司; 兔来源抗人C-myc多克隆抗体购自ABcam公司; 鼠来源抗人Actin抗体、细胞总蛋白抽提试剂盒、细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自Pierce; PVDF膜购自Bio-Rad; Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自美国Roche公司; EdU(5-ethynyl-2'-deoxyuridine)增殖检测试剂购自广州锐博。

1.2 方法

1.2.1 Western blot检测细胞C-myc蛋白: 按蛋白抽提试剂盒说明书提取贴壁培养细胞总蛋白。用每个样本取 1.0×10^6 个细胞提取蛋白, 得到细胞总蛋白, 然后按照BCA蛋白浓度测定试剂盒中的操作步骤进行蛋白浓度测定。配置10%SDS-PAGE, 上样, 电压积层胶90 V、分离胶110 V, 电泳。电泳结束后采用湿转法将样品转移至PVDF膜, 电压30 V, 4 °C, 12 h。转膜结束后, 将PVDF膜放入含有5%脱脂奶粉的TBS中室温下封闭2 h。加入含有5%脱脂奶粉的TBS配置的加兔抗人C-MYC(1:1000), 4 °C过夜。TBS-T漂洗15 min \times 3次, TBS漂洗15 min \times 1次。加入用含有5%脱脂奶粉TBS配置的HRP标记羊抗兔 IgG(1:1000)的二抗, 室温2 h。TBS-T漂洗15 min \times 3次, TBS漂洗15 min \times 1次, 将膜置于ECL显色液中(临用前A、B液等体积混匀), 室温1 min。压片、曝光、显影。

1.2.2 磺酰罗丹明B蛋白染色法(SRB): 将处于对数生长期的细胞接种到96孔板中。细胞于细胞培养箱内稳定培养24 h后, 按下述方案加入药物孵育: 一组实验加入不同浓度(0、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0和2.0 $\mu\text{mol/L}$)JQ1处理细胞; 另一组实验用索拉非尼片(10 $\mu\text{mol/L}$)、JQ1(1 $\mu\text{mol/L}$)、JQ1+索拉非尼片处理细胞; 同时设空白对照组。所有处理均设三复孔。细胞在培养箱培养72 h后弃去培养液, 每孔加入10%冷TCA 200 μL 固定细胞, 在4 °C放置1 h, 蒸馏水洗3次, 于空气中自然干燥。在每孔中加入由1%冰醋酸配制的SRB溶液100 μL , 室温染色30 min, 弃去上清, 随后用蒸馏水洗3次, 放置在空气中自然干燥。加入10 mmol/L Tris水溶

液150 μL /孔, 在酶标仪 = 515 nm波长下测A值。计算平均值和标准差, 此实验重复3次以上。细胞生长抑制率 = (对照组A值-给药组A值)/对照组A值 \times 100%。

1.2.3 细胞增殖: 将HepG2细胞种入96孔板(2.0×10^4 个/孔), 于培养箱中培养过夜。实验组用BRD4抑制剂JQ1(2 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞24 h, 对照组细胞仅加入0.1% DMSO培养24 h。药物孵育结束后, 加入50 $\mu\text{mol/L}$ 的EdU在37 °C继续孵育2 h。40 g/L多聚甲醛在室温固定15 min, 使用0.5%曲拉通打孔15 min, Hoechst 33342染色10 min。荧光显微镜观察, 随机计数5个高倍镜视野中细胞总数及EdU阳性细胞数, EdU(红), DNA合成; Hoechst33342(蓝), 核染色。取平均值, 计算标记指数(增殖率 = EdU阳性细胞数/Hoechst33342染色细胞总数 \times 100%)。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞周期: 将Bel-7402细胞分为实验组和对照组, 实验组加入2 $\mu\text{mol/L}$ JQ1分别处理24 h、48 h, 对照组只加0.1% DMSO培养48 h, 而HepG2细胞实验组(加入2 $\mu\text{mol/L}$ JQ1)和对照组(0.1% DMSO)均培养24 h。倒去培养液, 胰酶适度消化细胞, 加入冰冷的PBS缓冲液将细胞轻轻吹打成单个细胞。离心, PBS洗2遍, 用PBS重悬细胞, 一边振荡一边加入预冷的700 mL/L乙醇, 4 °C固定过夜。染色前细胞用PBS洗2遍, 沉淀重悬于PI染液中(50 $\mu\text{g/mL}$ PI+200 $\mu\text{g/mL}$ RNase A), 37 °C避光染色30 min。细胞经300目尼龙网过滤后, 上机检测; 样品分析测定及打印。

1.2.5 Annexin V和PI双染检测细胞凋亡: 取指数生长期细胞消化计数后按 4×10^5 个/孔接种于6孔细胞培养板中。24 h后加入索拉非尼片(20 $\mu\text{mol/L}$)、JQ1(2 $\mu\text{mol/L}$)、索拉非尼片+JQ1分别处理HepG2细胞, 并设置对照组(0.1% DMSO)。72 h后用0.25%胰酶: 0.02% EDTA(1:1)消化, 加入冰冷的PBS缓冲液将细胞轻轻吹打成单个细胞, 与漂浮细胞混合, 离心待用。用去离子水以4:1稀释结合缓冲液, 以结合缓冲液重悬细胞, 调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 。用前瞬时离心Annexin V-FITC。取100 μL 细胞悬液于流式管中, 加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL 20 $\mu\text{g/mL}$ PI, 混匀。混匀后于室温避光抚育15 min。在反应管中加400 μL PBS, 用流式细胞仪检测, Annexin V+/PI-是早期凋亡细胞。

统计学处理 数据主要以mean \pm SD表示,

■ 相关报道

JQ1可抑制多发性骨髓瘤、卵巢癌、脑胶质瘤、胶质母细胞瘤、乳腺癌、中线瘤等多种肿瘤生长。C-myc基因与肿瘤的发生、发展密切相关。在淋巴瘤和白血病中, JQ1介导抗增殖作用的主要机制是下调C-myc及其靶基因的表达。

创新亮点

本文发现并初步证实了JQ1可抑制肝癌细胞增殖, 促进细胞凋亡. JQ1和索拉非尼片可能存在协同作用, 在肝癌治疗中也许能获得更好治疗效果. BRD4抑制剂JQ1可能是一种潜在的可治疗肝细胞癌的新型药物.

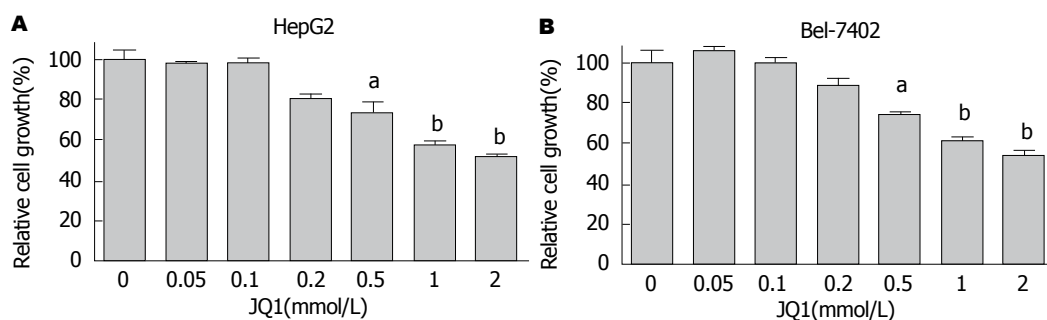


图1 JQ1对HCC细胞生长的影响. A: JQ1显著抑制了HepG2细胞的生长; B: JQ1显著抑制了Bel-7402细胞的生长. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白对照组.

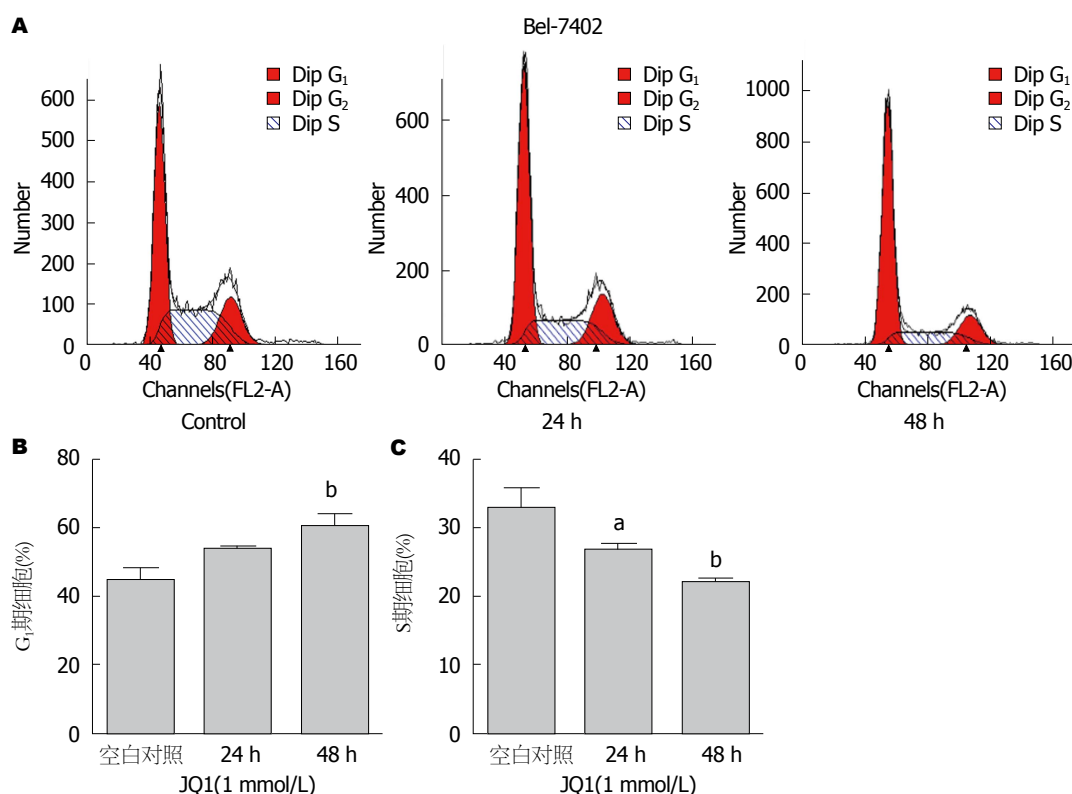


图2 JQ1对Bel-7402细胞周期影响. A: 流式检测BRD4抑制剂JQ1对Bel-7402周期分布的影响; B: BRD4抑制剂JQ1使Bel-7402细胞停滞于G₁期; C: BRD4抑制剂JQ1抑制Bel-7402细胞进入S期. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白对照组.

使用Graphpad InStat3.0和Graphpad Prism5.01软件进行统计分析和绘图, 用方差齐性检验进行样本均数间的比较, 方差相等时则采用 t 检验或One-way ANOVA分析. $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 JQ1对两种HCC细胞系生长的影响 使用不同浓度的JQ1(0.05、0.1、0.2、0.5、1.0和2.0 $\mu\text{mol/L}$)处理HCC细胞72 h后检测细胞活力, 发现JQ1可以抑制HepG2细胞生长, 当JQ1剂量达到2 $\mu\text{mol/L}$ 时, HepG2细胞的生长抑制率为

48.91% \pm 1.17%, 统计分析显示, 在一定范围内JQ1对HepG2细胞的抑制作用具有剂量依赖性 ($P < 0.0001$)(图1A); 此外, JQ1对HCC细胞生长抑制作用也发生在Bel-7402细胞(图1B), JQ1剂量达到2 $\mu\text{mol/L}$ 时, Bel-7402细胞的生长抑制率为47.77% \pm 2.80%, JQ1对Bel-7402细胞的抑制作用也具有剂量依赖性($P < 0.0001$).

2.2 JQ1对两种HCC细胞系细胞周期分布的影响 流式细胞仪分析BRD4抑制剂JQ1对Bel-7402细胞周期分布的影响如图2A. 对照组G₁期细胞占44.01% \pm 4.04%, JQ1处理24 h后, G₁期细胞占53.33% \pm 1.07%, 而JQ1处理

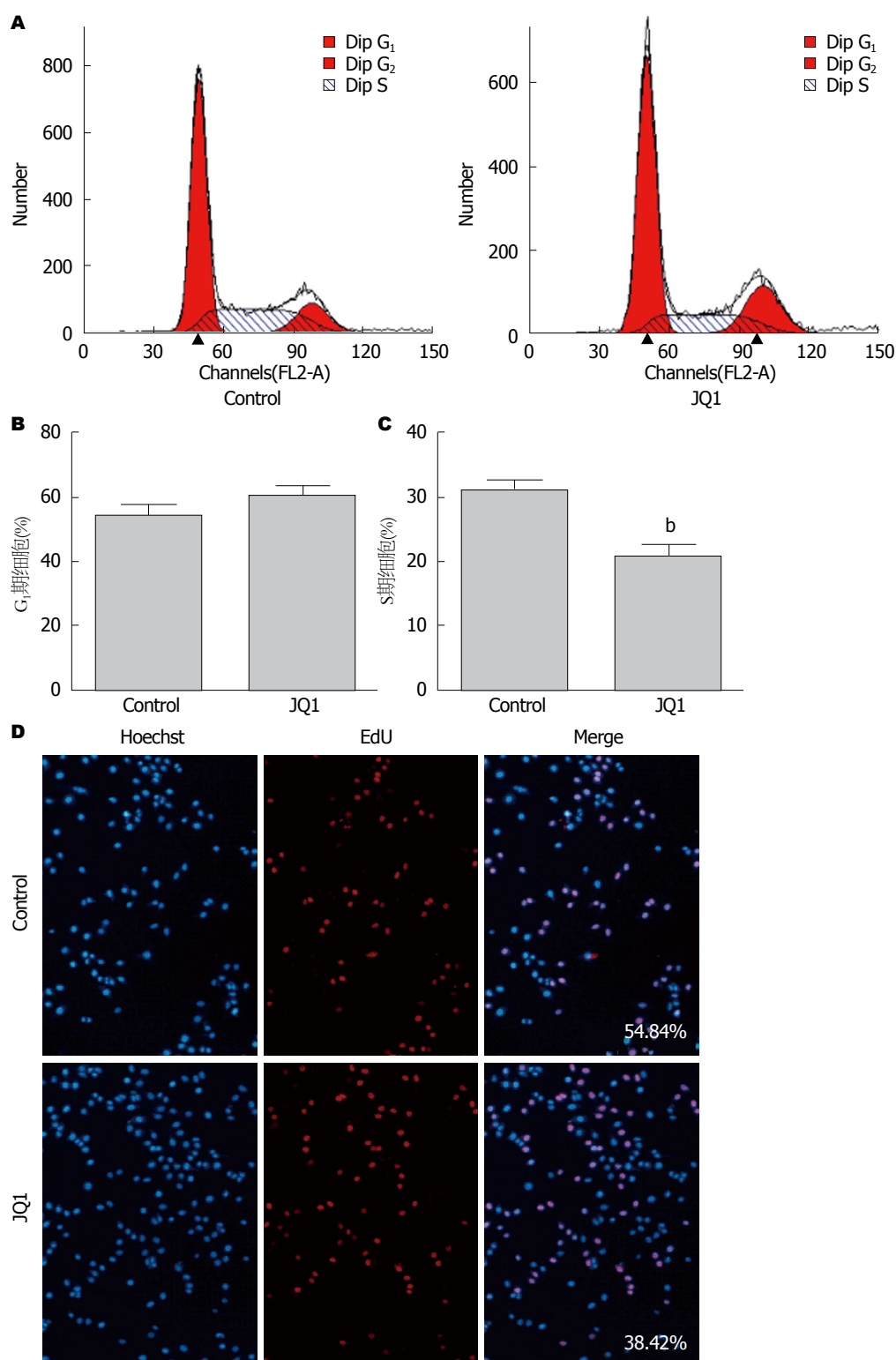


图3 JQ1对HepG2细胞周期影响。A: 流式检测BRD4抑制剂JQ1对HepG2周期分布的影响; B: BRD4抑制剂JQ1抑制HepG2细胞进入G₁期; C: BRD4抑制剂JQ1抑制HepG2细胞进入S期; D: BRD4抑制剂JQ1处理HepG2细胞24 h后进行EdU和Hoechst 33342染色。^b*P*<0.01 vs 空白对照组。

48 h后则占60.51%±3.18%, JQ1使细胞阻滞在G₁期(*P*<0.05)。单因素方差分析显示, JQ1对G₁期的阻滞作用具有时间依赖性(*P* = 0.0017, *P*<0.01)(图2B)。对照组S期细胞占32.71%±

2.80%, JQ1处理24、48 h后, 分别为26.54%±0.94%, 21.69%±0.68%, JQ1抑制细胞进入S期(*P*<0.05), 且具有时间依赖性(*P* = 0.0008, *P*<0.01)(图2C)。

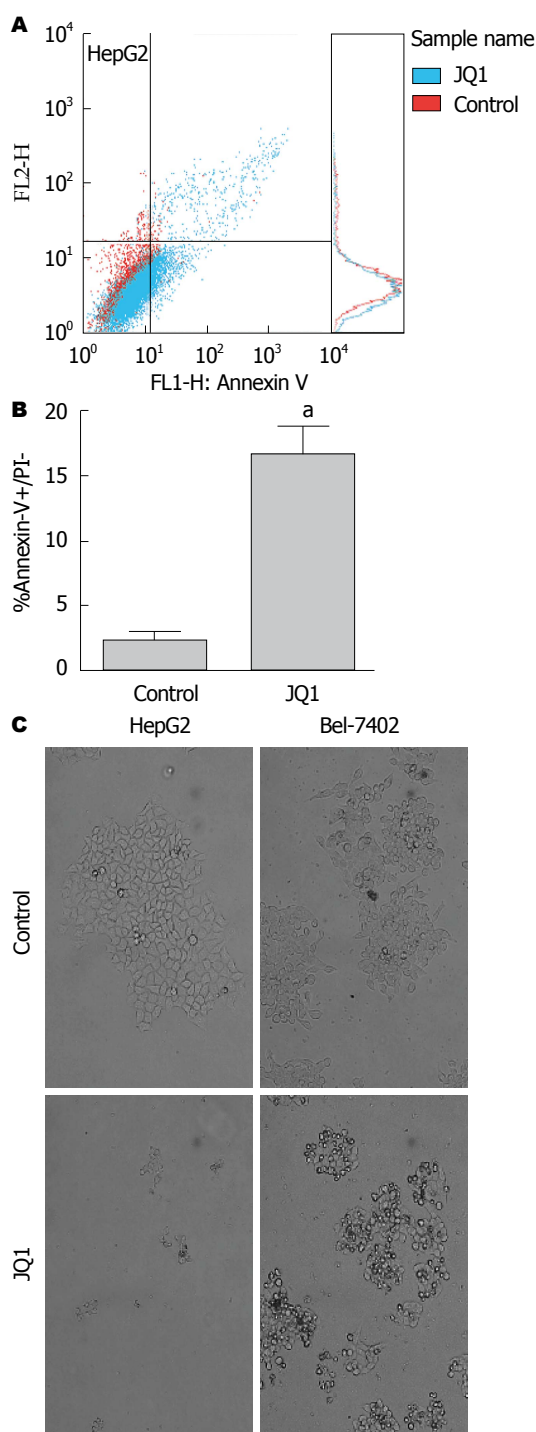


图 4 JQ1对HCC细胞凋亡的影响. A: AnnexinV-FITC/PI双染法测定细胞凋亡率; B: 细胞凋亡率; C: BRD4抑制剂JQ1(2 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞14 d后, 在显微镜下观察细胞形态变化($\times 200$). $^*P < 0.05$ vs 空白对照组.

流式细胞仪分析BRD4抑制剂JQ1对HepG2细胞周期分布的影响如图3A. 经JQ1处理24 h后, G_1 期细胞占 $60.20\% \pm 2.98\%$, S期细胞占 $20.75\% \pm 1.94\%$, 而对照组 G_1 %占 $53.90\% \pm 3.59\%$, S%占 $31.0\% \pm 1.65\%$, JQ1能抑制细胞进入S期($t = 6.970$, $P < 0.01$)(图3B, C). EdU

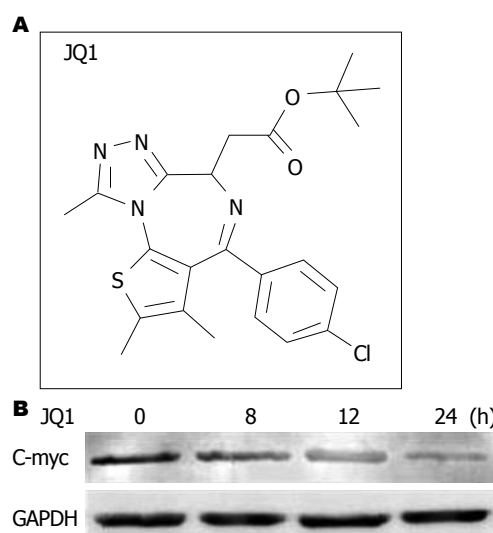


图 5 JQ1对HepG2细胞C-myc蛋白表达的影响. A: BRD4抑制剂JQ1的化学结构; B: JQ1可以时间依赖的方式显著抑制HepG2细胞C-myc蛋白表达.

能在细胞增殖时期代替胸腺嘧啶(T)渗入正在复制的DNA分子中, 通过检测EdU标记便能准确地反映细胞的增殖情况. 与阴性组(增殖率54.84%)相比, 实验组增殖率为38.42%, JQ1处理组可以抑制细胞增殖(图3D).

2.3 JQ1对HCC细胞凋亡的影响 BRD4抑制剂JQ1对HCC细胞凋亡的影响如图4. 在JQ1(2 $\mu\text{mol/L}$)作用于HepG2细胞72 h后, 通过Annexin V-FITC/PI双染法测定细胞的凋亡率. 与对照组相比, 凋亡率有明显的增高, 两两比较差异有显著性意义($P < 0.05$), 说明JQ1诱导HepG2细胞凋亡(图4A, B). 选取HepG2和Bel-7402两种细胞, 用JQ1处理14 d, 显微镜下观察发现, 未加入JQ1的对照组细胞克隆性增殖形成细胞球, 而实验组HepG2细胞未形成细胞球, Bel-7402细胞虽形成细胞球, 但是体积较小, 且细胞出现变圆、甚至不贴壁而悬浮等凋亡样形态学改变(图4C).

2.4 JQ1对HepG2细胞C-myc蛋白表达的影响 BRD4抑制剂对HepG2细胞C-myc蛋白表达水平的影响如图5. BRD4抑制剂JQ1化学结构如图5A所示, 使用2 $\mu\text{mol/L}$ JQ1处理HepG2细胞不同时间(0、8、12、24 h), 发现JQ1处理8、12和24 h, 均可以抑制HepG2细胞C-myc蛋白表达; 并且这种抑制作用表现出时间依赖性, JQ1处理24 h后HepG2细胞仅表达极低水平的C-myc(图5B).

2.5 JQ1联合索拉非尼片对HCC细胞的效应

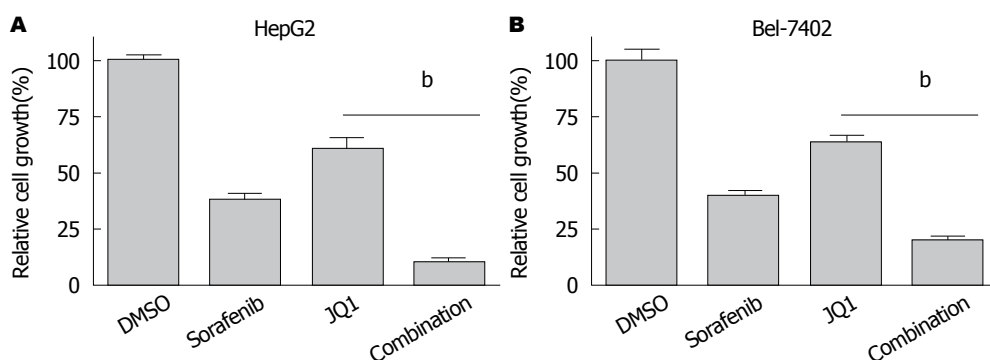


图6 JQ1联合索拉非尼片对HCC细胞生长的影响。A: 处理HepG2细胞72 h后SRB染色检测细胞活力; B: 处理Bel-7402细胞72 h后SRB染色检测细胞活力。* $P < 0.01$ vs DMSO组。

分别使用索拉非尼片(10 $\mu\text{mol/L}$)、JQ1(1 $\mu\text{mol/L}$)、JQ1+索拉非尼片处理HCC细胞72 h后检测细胞活力,发现HepG2细胞对应的生长抑制率分别为 $60.45\% \pm 1.95\%$, $37.87\% \pm 2.81\%$, $79.49\% \pm 1.95\%$ ($P < 0.05$),而Bel-7402细胞对应的生长抑制率分别为 $61.42\% \pm 2.44\%$, $35.53\% \pm 3.54\%$, $81.83\% \pm 2.28\%$ ($P < 0.001$) (图6),提示JQ1增强索拉非尼片对HCC细胞的生长抑制作用; Annexin V-FITC/PI双染流式分析显示, JQ1(2 $\mu\text{mol/L}$)和索拉非尼片(20 $\mu\text{mol/L}$)单独用药72 h, HepG2细胞凋亡率(Annexin V+/PI-)分别为16.8%, 35.4%, 联合用药凋亡率则为50.3% (图7),提示JQ1增强索拉非尼片对HepG2细胞的凋亡作用。JQ1联合索拉非尼片可以更显著的抑制HCC细胞生长,促进其凋亡。

3 讨论

肝细胞肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一。手术、化疗和放疗是目前治疗肝癌的三大常规方法。由于肝癌起病隐匿,早期缺乏特异性症状,且病情发展快,恶性程度高,确诊时大多数患者已是局部晚期或已出现了远处转移^[18-20],不适合手术切除,因此,肝癌的药物治疗仍然不可或缺。索拉非尼片是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂,已被临床证实具有明确疗效^[18,21,22],但总体疗效还不令人满意,因此新的更有效的靶向药物仍有待进一步开发。

BRD4蛋白属于溴化结构和BET家族,其结构包含两个溴化结构域,可识别组蛋白氨基端(N端)的乙酰化赖氨酸残基,调控一系列生物学行为: DNA复制、DNA修复、染色质重塑和转录调控^[23-26]。最近的研究^[26-28]表明BRD4

的表达水平失调或功能紊乱与急性髓系白血病、黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等肿瘤的发生有关, BET抑制剂或BRD4 shRNA可以诱导上述肿瘤发生细胞周期阻滞及凋亡等细胞生物学行为改变,显示出强大的抗肿瘤活性。因此BET蛋白有望成为上述肿瘤或其他肿瘤的治疗靶点,那么, BET蛋白能否成为肝细胞肝癌的治疗新靶点值得研究。

JQ1是BRD4溴化结构的小分子抑制剂,是一种硫二氮杂草类似物,可竞争性结合于BRD4溴化结构域,使BRD4蛋白从乙酰化的赖氨酸结合位点分离,抑制染色质活化,从而抑制相应基因转录^[29]。有研究^[8,10]称, JQ1对血液系统恶性肿瘤细胞活性有明显的抑制作用,如多发性骨髓瘤、急性髓样白血病、Burkitt淋巴瘤和混合性白血病等。而JQ1对肝癌的细胞的影响尚未明确。在本实验中我们发现并初步证实了JQ1可抑制肝癌细胞增殖,促进细胞凋亡。

*C-myc*基因通过易位、扩增和突变参与许多肿瘤癌变过程,如多发性骨髓瘤、结肠癌、神经细胞瘤等^[13,14]。在淋巴瘤和白血病中, JQ1介导抗增殖作用的主要机制就是下调*C-myc*及其靶基因的表达^[15,16]。因此,我们检测了经JQ1处理后肝癌细胞*C-myc*蛋白水平的表达。本研究发现,在肝癌细胞中, JQ1也可以下调*C-myc*蛋白及其DNA表达,我们推测这可能是其抑制肝癌细胞生长的作用机制之一,但更多具体机制还有待进一步研究。

同时在我们的体外实验可见,索拉非尼片亦能显著抑制HepG2和Bel-7402细胞增殖,促使其凋亡,而JQ1联合索拉非尼片能增强这一抑制效应。这一研究结果提示我们JQ1和索拉

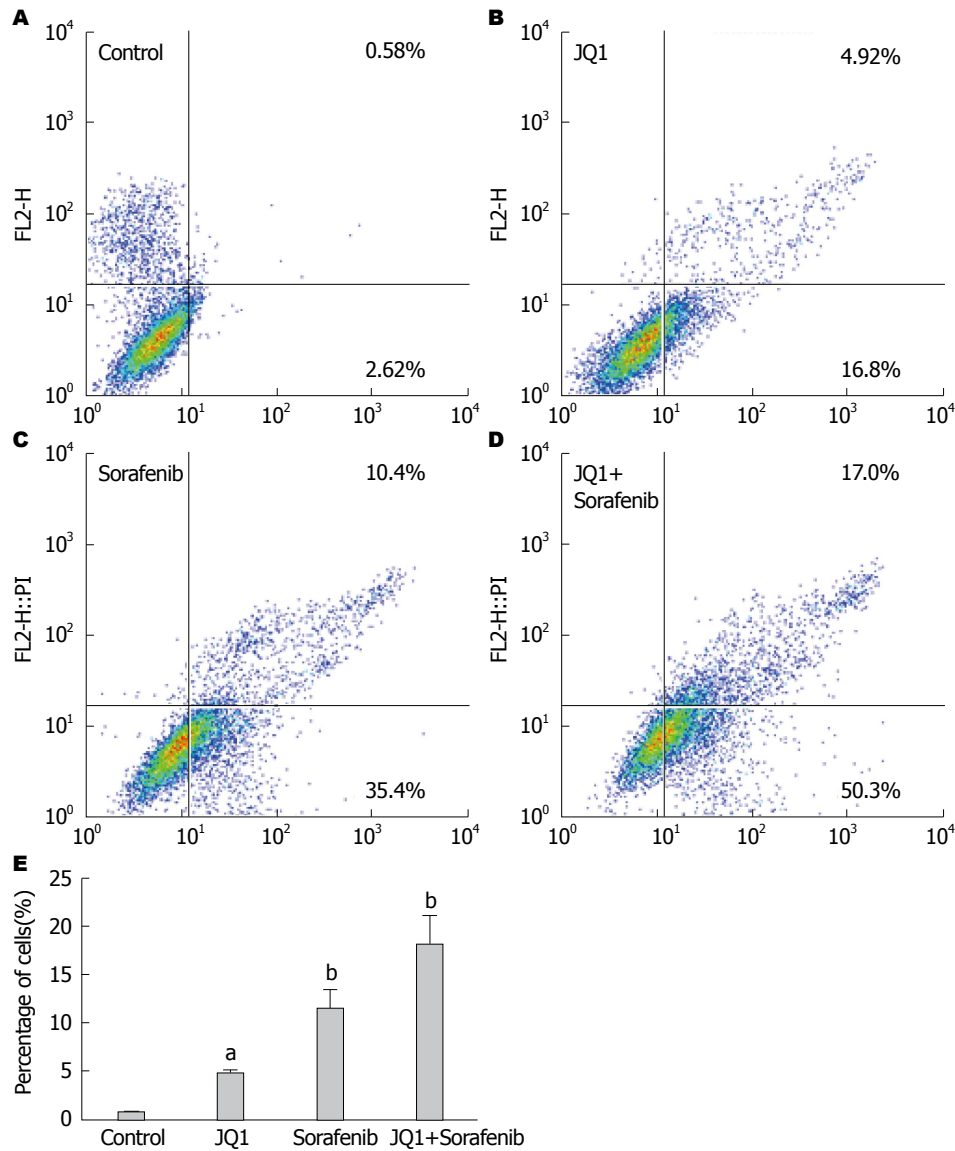


图 7 JQ1与索拉非尼片对HepG2细胞凋亡的影响. A: 空白对照组; B: JQ1对HepG2细胞凋亡的影响; C: 索拉非尼片对HepG2细胞凋亡的影响; D: JQ1联合索拉非尼片对HepG2细胞凋亡的影响; E: JQ1联合索拉非尼片HepG2细胞的凋亡率. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 空白对照组.

非尼片可能存在协同作用, 在肝癌治疗中也许能获得更好疗效. 但是本研究只要是在细胞水平的初步探讨, 在实体瘤中是否有效, 还有待进一步验证. 另外还需要大量的动物和临床试验进一步证明.

4 参考文献

- 1 Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 22-30 [PMID: 24570911]
- 2 Franceschet I, Cazzagon N, Del Ross T, D'Inca R, Buja A, Floreani A. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 Feb 11. [Epub ahead of print] [PMID: 26872110 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000596]
- 3 Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1413-1421.e1 [PMID: 23660416 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.039]
- 4 Qiao W, Yu F, Wu L, Li B, Zhou Y. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombus: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 11 [PMID: 26822229 DOI: 10.1186/s12876-016-0427-2]
- 5 Rahman S, Sowa ME, Ottinger M, Smith JA, Shi Y, Harper JW, Howley PM. The Brd4 extraterminal domain confers transcription activation independent of pTEFb by recruiting multiple proteins, including NSD3. *Mol Cell Biol* 2011; 31: 2641-2652 [PMID: 21555454 DOI: 10.1128/MCB.01341-10]

- 6 Jeng MY, Ali I, Ott M. Manipulation of the host protein acetylation network by human immunodeficiency virus type 1. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015; 50: 314-325 [PMID: 26329395]
- 7 刘忠, 杨飞, 程吉. BRD4抑制剂对鼻咽癌CNE-2细胞增殖、凋亡和侵袭的影响. *临床肿瘤学杂志* 2015; 20: 501-505
- 8 Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, Rahl PB, Shi J, Jacobs HM, Kastiris E, Gilpatrick T, Paranal RM, Qi J, Chesi M, Schinzel AC, McKeown MR, Heffernan TP, Vakoc CR, Bergsagel PL, Ghobrial IM, Richardson PG, Young RA, Hahn WC, Anderson KC, Kung AL, Bradner JE, Mitsiades CS. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell* 2011; 146: 904-917 [PMID: 21889194 DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.017]
- 9 Cheng Z, Gong Y, Ma Y, Lu K, Lu X, Pierce LA, Thompson RC, Muller S, Knapp S, Wang J. Inhibition of BET bromodomain targets genetically diverse glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1748-1759 [PMID: 23403638 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3066]
- 10 Mertz JA, Conery AR, Bryant BM, Sandy P, Balasubramanian S, Mele DA, Bergeron L, Sims RJ. Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16669-16674 [PMID: 21949397 DOI: 10.1073/pnas.1108190108]
- 11 Li Z, Guo J, Wu Y, Zhou Q. The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 277-287 [PMID: 23087374 DOI: 10.1093/nar/gks976]
- 12 Baratta MG, Schinzel AC, Zwang Y, Bandopadhyay P, Bowman-Colin C, Kutt J, Curtis J, Piao H, Wong LC, Kung AL, Beroukhi R, Bradner JE, Drapkin R, Hahn WC, Liu JF, Livingston DM. An in-tumor genetic screen reveals that the BET bromodomain protein, BRD4, is a potential therapeutic target in ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 232-237 [PMID: 25535366 DOI: 10.1073/pnas.1422165112]
- 13 Yao W, Yue P, Khuri FR, Sun SY. The BET bromodomain inhibitor, JQ1, facilitates c-FLIP degradation and enhances TRAIL-induced apoptosis independent of BRD4 and c-Myc inhibition. *Oncotarget* 2015; 6: 34669-34679 [PMID: 26415225]
- 14 Fowler J, Ghatak P, Price DH, Conaway R, Conaway T, Chiang CM, Bradner JE, Shilatifard A, Roy AL. Regulation of MYC expression and differential JQ1 sensitivity in cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e87003 [PMID: 24466310 DOI: 10.1371/journal.pone.0087003]
- 15 Belkina AC, Denis GV. BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 465-477 [PMID: 22722403 DOI: 10.1038/nrc3256]
- 16 Coudé MM, Braun T, Berrou J, Dupont M, Bertrand S, Masse A, Raffoux E, Itzykson R, Delord M, Riveiro ME, Herait P, Baruchel A, Dombret H, Gardin C. BET inhibitor OTX015 targets BRD2 and BRD4 and decreases c-MYC in acute leukemia cells. *Oncotarget* 2015; 6: 17698-17712 [PMID: 25989842 DOI: 10.18632/oncotarget.4131]
- 17 Zuber J, Shi J, Wang E, Rappaport AR, Herrmann H, Sison EA, Magoon D, Qi J, Blatt K, Wunderlich M, Taylor MJ, Johns C, Chicas A, Mulloy JC, Kogan SC, Brown P, Valent P, Bradner JE, Lowe SW, Vakoc CR. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature* 2011; 478: 524-528 [PMID: 21814200 DOI: 10.1038/nature10334]
- 18 Brade AM, Ng S, Brierley J, Kim J, Dinniwell R, Ringash J, Wong RR, Cho C, Knox J, Dawson LA. Phase 1 Trial of Sorafenib and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 580-587 [PMID: 26867886]
- 19 Hato T, Zhu AX, Duda DG. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Immunotherapy* 2016; 8: 299-313 [PMID: 26865127]
- 20 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 21 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
- 22 Wang G, Liu Y, Zhou SF, Qiu P, Xu L, Wen P, Wen J, Xiao X. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Hepatol Int* 2016 Feb 8. [Epub ahead of print] [PMID: 26856326 DOI: 10.1007/s12072-015-9700-7]
- 23 Muller S, Filippakopoulos P, Knapp S. Bromodomains as therapeutic targets. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e29 [PMID: 21933453 DOI: 10.1017/S1462399411001992]
- 24 Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ. Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 647-657 [PMID: 22894577 DOI: 10.1056/NEJMra1112635]
- 25 Crowe BL, Larue RC, Yuan C, Hess S, Kvaratskhelia M, Foster MP. Structure of the Brd4 ET domain bound to a C-terminal motif from γ -retroviral integrases reveals a conserved mechanism of interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 2086-2091 [PMID: 26858406 DOI: 10.1073/pnas.1516813113]
- 26 Nakagawa A, Adams CE, Huang Y, Hamarneh SR, Liu W, Von Alt KN, Mino-Kenudson M, Hodin RA, Lillemoe KD, Fernández-Del Castillo C, Warshaw AL, Liss AS. Selective and reversible suppression of intestinal stem cell differentiation by pharmacological inhibition of BET bromodomains. *Sci Rep* 2016; 6: 20390 [PMID: 26856877 DOI: 10.1038/srep20390]
- 27 全营营, 丁文评, 张莲. 溴结构域蛋白4在肿瘤中的研究进展. *癌症进展* 2015; 13: 44-49
- 28 Ferri E, Petosa C, McKenna CE. Bromodomains: Structure, function and pharmacology of inhibition. *Biochem Pharmacol* 2015 Dec 18. [Epub ahead of print] [PMID: 26707800 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.12.005]
- 29 Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith

WB, Fedorov O, Morse EM, Keates T, Hickman TT, Felletar I, Philpott M, Munro S, McKeown MR, Wang Y, Christie AL, West N, Cameron MJ, Schwartz B, Heightman TD, La Thangue N,

French CA, Wiest O, Kung AL, Knapp S, Bradner JE. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010; 468: 1067-1073 [PMID: 20871596 DOI: 10.1038/nature09504]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

胃癌组织中HER2基因扩增与化疗药物敏感性标志物的联合检测及意义

朱超亚, 王仰坤, 李芳, 王苏南, 李滢滢, 负田, 潘治宇

朱超亚, 新乡医学院 河南省新乡市 453000

王仰坤, 李芳, 潘治宇, 河南天佑中西医结合肿瘤医院病理科 河南省新乡市 451100

王苏南, 李滢滢, 深圳职业技术学院电子与通信工程学院图像分析室 广东省深圳市 518055

负田, 中国人民解放军第150医院病理科 河南省洛阳市 471000

河南省重点科技攻关计划基金资助项目, No. 132102310008

作者贡献分布: 此课题由朱超亚与王仰坤共同设计; 研究过程由李芳、王苏南及李滢滢操作完成; 数据分析由负田、王苏南及潘治宇完成; 论文写作由朱超亚与王仰坤完成。

通讯作者: 王仰坤, 主任医师, 硕士生导师, 451100, 河南省新郑市解放北路, 河南天佑中西医结合肿瘤医院病理科。

dr.wyk@163.com

电话: 0371-56565105

收稿日期: 2016-02-06

修回日期: 2016-02-24

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-04-08

Significance of combined detection of *HER2* gene amplification and markers of chemosensitivity in gastric cancer

Chao-Ya Zhu, Yang-Kun Wang, Fang Li, Su-Nan Wang, Ying-Ying Li, Tian Yun, Zhi-Yu Pan

Chao-Ya Zhu, Graduate School of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, He'nan Province, China

Yang-Kun Wang, Fang Li, Zhi-Yu Pan, Department of Pathology, He'nan Tianyou Cancer Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Xinzhen 451100, He'nan Province, China

Su-Nan Wang, Ying-Ying Li, Department of Image

Analysis, Shenzhen Polytechnic Institute of Electronics and Communication Engineering, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Tian Yun, Department of Pathology, People's Liberation Army No. 150 Hospital, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Supported by: Key Scientific and Technological Projects of He'nan Province, No. 132102310008

Correspondence to: Yang-Kun Wang, Chief Physician, Department of Pathology, He'nan Tianyou Cancer Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Jiefang North Road, Xinzhen 451100, He'nan Province, China. dr.wyk@163.com

Received: 2016-02-06

Revised: 2016-02-24

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the significance of combined detection of *HER2* gene amplification and markers of chemosensitivity in gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemistry (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and fluorescence RT-PCR were used to detect *HER2* protein expression in 120 cases of gastric cancer, *HER2* gene amplification, and *ERCC1*, *TUBB3*, and *TYMS* mRNA expression, respectively.

RESULTS: The positive rate of *HER2* expression was 40.8% (49/120), and the rates of strong positivity (+++), moderate positivity (++), and weak positivity (+) were 10.8% (13/120), 14.2% (17/120), and 15.8% (19/120), respectively. The

背景资料

近年来,随着分子病理的发展,使每个患者能精准分型、精准治疗。因此,规范胃癌 $HER2$ 和化疗药物的检测是正确指导用药的保证。通过检测化疗药物敏感性标志物来选择化疗方案,进行胃癌个体化治疗将成为必然趋势。

同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

■ 研究前沿

由于临床上化疗药物的选择存在盲目性, 导致患者在接受化疗后未能受益, 反而因诸多不良反应影响生活质量, 并延误治疗时机。免疫组织化学法和实时定量PCR检测技术检测胃癌判断标准, 以便更好地为抗肿瘤药物治疗过程中受益提供量化的参考指标。

rate of *HER2* gene amplification was 38.8% (19/49). With regards to *ERCC1*, *TUBB3*, and *TYMS* mRNA expression, 41 cases showed moderate or low expression of only one gene, 45 cases showed moderate or low expression of two genes, 19 cases showed moderate or low expression of three genes, and 15 cases showed no moderate or low expression of the genes. Of 19 cases showing moderate or low expression of the three genes, 11 cases received chemotherapy combined with trastuzumab treatment. Follow-up results showed that *HER2* gene status and *ERCC1*, *TUBB3*, and *TYMS* gene expression were positively related to treatment response. In 5 cases with strong *HER2* expression, *HER2* gene amplification, and low expression of *ERCC1*, *TUBB3*, and *TYMS*, overall survival was 19.1 mo.

CONCLUSION: *HER2* testing in gastric cancer has great heterogeneity, and simultaneous detection of *HER2* protein expression, *HER2* gene amplification and markers of chemosensitivity provides an important reference index for antitumor drug therapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neoplasms; *HER2* gene; *HER2* protein; Fluoresce *in situ* hybridization; Immunohistochemistry

Zhu CY, Wang YK, Li F, Wang SN, Li YY, Yun T, Pan ZY. Significance of combined detection of *HER2* gene amplification and markers of chemosensitivity in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1511-1519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1511.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1511>

摘要

目的: 探讨胃癌*HER2*基因扩增与化疗药物敏感性标志物的联合检测及意义。

方法: 采用免疫组织化学、荧光原位杂交和实时定量PCR检测技术对120例胃癌*HER2*蛋白表达、*HER2*基因扩增与*ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因mRNA表达水平。

结果: *HER2*蛋白表达率40.8%(49/120), 其中*HER2*蛋白3+, 占10.8%(13/120)。 *HER2*蛋白2+, 占14.2%(17/120)。 *HER2*蛋白1+, 占15.8%(19/120)。 *HER2*基因扩增率38.8%(19/49)。 *ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因mRNA表达检测, 其中单基因中、低表达

41例、双基因中、低表达45例, *ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因均中、低表达19例、均无中、低表达15例。 *HER2*基因扩增49例和*ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因中、低表达19例的患者中有11例接受了化疗联合曲妥珠单抗治疗, 随访结果显示*HER2*基因状态与*ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因低表达联合治疗效果呈正相关, 其中本组5例*HER2*蛋白3+广泛型又是*HER2*基因簇状扩增、*ERCC1*、*TUBB3*、*TYMS*基因低表达的患者总生存期长达19.1 mo。

结论: 胃癌*HER2*检测有很大的异质性, 同时检测*HER2*蛋白表达、*HER2*基因扩增和化疗药物敏感性标志物联合检测, 能更好地为抗肿瘤药物治疗过程中受益提供重要的参考指标; 胃癌靶向与化疗药物的联合检测来选择个体化方案有推广价值。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肿瘤; *HER2*基因; *HER2*蛋白; 免疫组织化学; 荧光原位杂交

核心提示: 由于胃癌有很大的异质性, 治疗前同时检测*HER2*蛋白表达、*HER2*基因扩增和化疗药物敏感性标志物联合检测, 能更好地为抗肿瘤药物治疗过程中受益提供重要的参考指标。

朱超亚, 王仰坤, 李芳, 王苏南, 李滢滢, 负田, 潘治宇. 胃癌组织中*HER2*基因扩增与化疗药物敏感性标志物的联合检测及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1511-1519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1511.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1511>

0 引言

“精准医学”火热, 提倡异病同治, 一个患者在不同阶段需要调整方案, 随着分子病理的发展, 使每个患者能精准分型、精准治疗^[1,2]。近年来, 针对信号转导、生长因子及其受体, 人们研发几种新型药物, 并且已取得了重要成果, 其表达的蛋白产物为人表皮生长因子受体2, 后者的高表达可活化细胞信号转导系统, 导致细胞转化、增殖^[3,4]。乳腺癌中*HER2*是一种广泛采用的治疗靶点^[5-7], 越来越多的证据表明, *HER2*是胃癌的重要标志物, 高*HER2*表达的肿瘤患者最为受益^[8-11]。与乳腺癌相比, 胃癌表现出独特的免疫染色特性, *HER2*阳性病例中有较高的肿瘤异质性, 因此, 规范胃癌*HER2*

是正确指导用药的保证. 另外, 化疗又是中晚期胃癌患者的主要治疗选择, 由于临床上化疗药物的选择存在盲目性, 导致患者在接受化疗后未能受益, 反而因诸多不良反应影响生活质量, 并延误治疗时机. 胃癌常见的化疗药物包括氟尿嘧啶类、铂类和紫杉类. 我们采用免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)技术检测胃癌HER2蛋白表达、荧光原位杂交(fluoresce *in situ* hybridization, FISH)技术检测胃癌HER2基因状态, 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)技术检测氟尿嘧啶类、铂类和紫杉类胃癌常用药物表达, 探讨FISH、IHC和qRT-PCR技术检测胃癌判断标准, 以便更好地为抗肿瘤药物治疗过程中受益提供量化的参考指标, 来指导个体化的选择.

1 材料和方法

1.1 材料 收集洛阳市第150中心医院于2011-02/2013-09外科手术切除的胃及食管胃连接部根治标本120例, 组织学诊断标准按照文献胃癌病理学^[12]和2010年版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系肿瘤胃癌组织学分类^[13]. 本组年龄25-74岁, 平均年龄62.4岁. 手术离体后标本均在30 min内固定, 经新鲜配置的40 g/L甲醛固定8-48 h, 固定液与组织体积比为10:1. 切取肿瘤组织4-6块(常规切取近端、远端切缘, 肿瘤及临近胃黏膜等处组织标本块不包括在内), 包括最深浸润点及最邻近浆膜层. 分别进行HE、IHC、FISH和qRT-PCR技术检测. 试剂: 美国美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的HER2免疫组织化学染色试剂盒, HER2 Hercep Test™ Kit pharmDx™ Kit均购自Dako Cytomation公司. 试剂、探针Paraffin Pretreatment Kit II 试剂盒, 其中主要含有预处理溶液和蛋白酶溶液; Path Vysion™ HER2探针试剂盒; 人ERCC1、TUBB3、TYMS基因表达相对定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法), ERCC1、TUBB3、TYMS PCR反应液、引物探针混合液、阳性质控品、阴性质控品, 以及内参PCR反应液、内参引物探针混合液、内参阳性质控品、内参阴性质控品. 不同批次之间同一组分不可以相互替换.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 染色阳性强度的结

果判读: 每例4-6张切片中肿瘤细胞的细胞膜均无染色, 结果为0; 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色者, 结果为1+; 肿瘤细胞的基底膜、侧面膜或完整性的膜有弱至中度染色者, 结果为2+; 肿瘤细胞的基底膜、侧面膜或完整性的膜有强阳性染色者, 结果为3+. 染色阳性面积的结果判读: 每例4-6张切片中肿瘤细胞的细胞膜均无着色为阴性, $\geq 80\%$ 为广泛型、79%-21%为部分型、 $\leq 20\%$ 为局灶型.

1.2.2 FISH技术检测: 试剂、探针及FISH操作步骤: 石蜡包埋胃癌组织切片的预处理程序、操作步骤按照文献及试剂盒说明进行^[9]. FISH结果判断: 主要是根据IHC检测切片的HER2阳性区域, 进行FISH技术检测. 首先在HE染色切片上确认癌细胞阳性区域, 然后在 $\times 10$ 物镜下, 于FISH切片上找到HE的同一视野, 在 $\times 40$ 物镜下观察整张切片, 75%以上癌细胞核中都有杂交信号视为结果满意, 然后换成 $\times 100$ 物镜, 计数至少30个边界完整、孤立无重叠的癌细胞. HER2基因状态评价标准: 随机计数30个癌细胞核中HER2基因拷贝数与17号染色体数量的比值, 17号染色体比值 > 2.2 为阳性结果, 提示样本中HER2基因发生扩增, 比值 < 1.8 为阴性结果, 提示该样本无HER2基因扩增. 如果HER2基因拷贝数在1.8-2.2之间时, 可选择其他肿瘤组织区域再进行30个肿瘤细胞计数.

1.2.3 qRT-PCR技术: 石蜡切片样品应含有足够比例的肿瘤细胞, 样品无蛋白或DNA污染, 商品化的RNA提取试剂盒处理样本, 操作步骤按照试剂盒说明书进行. ERCC1、TUBB3、TYMS阳性质控品和内参阳性质控品、校准RNA质控品无需抽提, 使用前室温融化, 涡旋振荡10 s, 2000 r/min离心15 s. 确定反应数(待检样本数1加质控品数; 待检样本数2加质控品数). 将阴性质控品、已处理样本、校准RNA质控品和阳性质控品分别取6 μ L加入到ERCC1 PCR反应管和内参PCR反应管中, 盖紧管盖, 2000 r/min离心15 s, 将管壁上的液体全部甩至管底, 避免产生气泡, 再次2000 r/min离心15 s, 然后立即进行PCR扩增反应. 高、中、低划分为, 低表达为 $< 37.5\%$; 中表达为37.5%-62.5%之间; 高表达为 $> 62.5\%$. ERCC1低表达和中表达选用DDP(C), TUBB3低表达和中表达选用Docetaxel(D), TYMS低表达和中表达选用5-氟胞嘧啶(F)组成敏感的化疗方案.

■ 相关报道

胃癌HER2检测与乳腺癌不同, 其检测结果受到诸多因素的影响, HER2检测规范和细化便于用药效果的指导, HER2检测的范围和强度划分为广泛、部分和灶性, 能提示指导、评估靶向药物的受益情况.

■ 创新盘点

$HER2$ 是胃癌的重要标志物, 高 $HER2$ 表达的肿瘤患者最为受益, 在胃癌靶向治疗中还必须同时化疗药物敏感性标志物的检测, 通过检测化疗药物敏感性标志物来选择化疗方案, 进行胃癌个体化治疗将成为必然趋势.

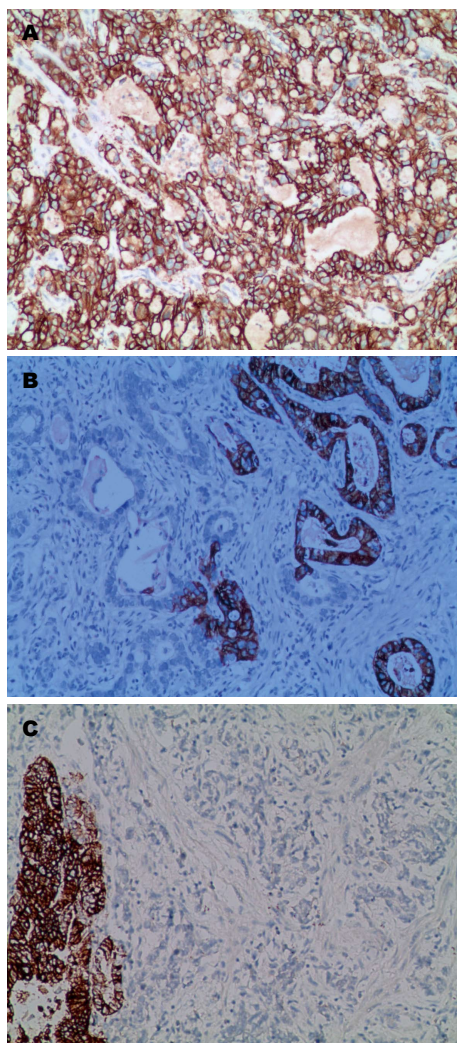


图 1 胃管状腺癌 $HER2$ 蛋白阳性3+(En Vision $\times 40$). A: 广泛型; B: 部分型; C: 局灶型.

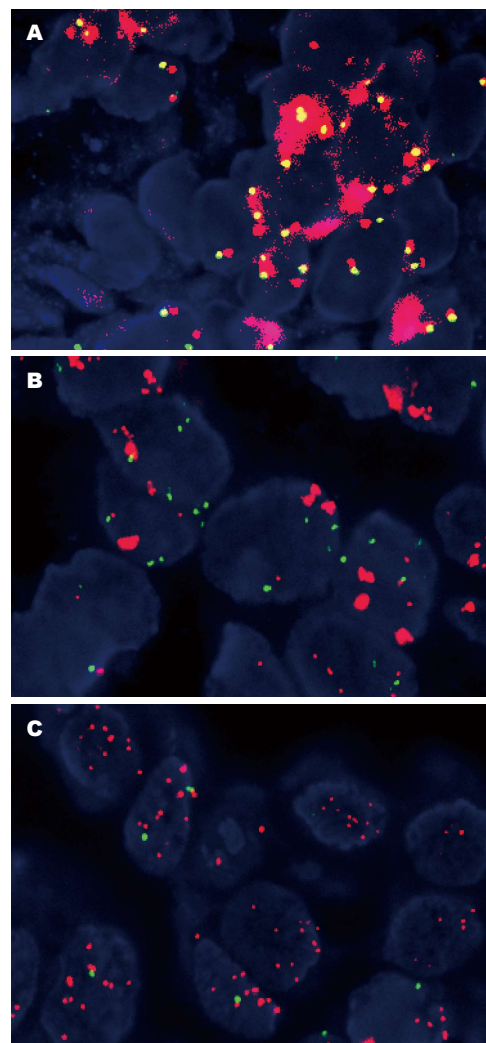


图 2 FISH法检测 $HER2$ 基因($\times 1000$). A: 胃乳头状腺癌, $HER2$ 基因簇状扩增; B: 胃低分化腺癌, $HER2$ 基因大颗粒扩增; C: 胃低分化腺癌, $HER2$ 基因点状扩增. 红色为探针信号, 绿色为17号染色体.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析, 应用 t 检验和 χ^2 检验比较两组 $HER2$ 基因状态; $HER2$ 基因扩增与 $ERCC1$ 、 $TUBB3$ 、 $TYMS$ 基因mRNA表达水平. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织形态学 胃癌120例, 其中乳头状腺癌24例(19.0%)、腺管状腺31例(22.9%)、黏液腺癌19例(16.1%)、低黏附性腺癌11例(12.4%)、混合性腺癌35例(29.6%). 混合性腺癌包括乳头状腺癌、腺管状腺、黏液腺癌和低黏附性腺癌等不同组织学结构混合. 本组病例均为pT2-4期.

2.2 胃癌 $HER2$ 蛋白表达率及其表达特点 胃癌 $HER2$ 蛋白表达率与组织学类型的关系如表1. $HER2$ 蛋白阳性表达定位在细胞膜, 表达率40.8%(49/120), 其中 $HER2$ 阳性3+广泛型3例(图

1A)、部分型7例(图1B)、局灶型3例(图1C), 占10.8%(13/120). $HER2$ 蛋白2+广泛型5例、部分型7例、局灶型5例, 占14.2%(17/120). $HER2$ 阳性1+广泛型7例、部分型8例、局灶型4例, 占15.8%(19/120). 胃癌 $HER2$ 蛋白表达的显著特点是异质性, 每例4-6张切片中只有广泛型、部分型、局灶型和阴性的任何一种类型者, 称为单信号型, 占63.3%(31/49), 每例4-6张切片中同时有 $HER2$ 阳性3+、 $HER2$ 阳性2+、 $HER2$ 阳性1+和阴性的2种或2种以上者称为多信号型, 占36.7%(18/49)(表2).

2.3 17号染色体高拷贝数和 $HER2$ 基因扩增及其特点 $HER2$ 基因扩增率38.8%(19/49)(表3). $HER2$ 蛋白3+者占92.3%(12/13)、 $HER2$ 蛋白2+者占35.3%(6/17)和 $HER2$ 蛋白1+者占5.3%(1/19). 19

表 1 120例胃癌HER2基因蛋白表达与组织学类型的关系

类型	n	IHC				
		面积/强度	-	1+	2+	3+
乳头状腺癌	24	≥80%		1	1	2
		21%–79%		1	2	2
		≤20%		0	1	1
		阴性	13			
管状腺癌	31	≥80%		2	2	1
		21%–79%		3	1	2
		≤20%		0	2	1
		阴性	17			
黏液腺癌	19	≥80%		0	1	0
		21%–79%		1	1	1
		≤20%		1	1	0
		阴性	13			
低黏附性癌	11	≥80%		0	1	0
		21%–79%		0	1	1
		≤20%		1	0	0
		阴性	7			
混合性腺癌	35	≥80%		4	0	0
		21%–79%		3	2	1
		≤20%		2	1	1
		阴性	21			
合计	120		71(59.2)	19(15.8)	17(14.2)	13(10.8)
						49(40.8)

应用要点

胃癌在所有的实体瘤中是预后较差, 异质性很强, 药物敏感性较差, 是对个体化要求较强的肿瘤, 在临床研究和临床实践中必须关注这些患者以及肿瘤特征合理的个体化的选择药物, 才有可能使患者真正获益, 并延长生存。

表 2 HER2蛋白阳性强度和面积分布的特点

类型	广泛型	部分型	局灶性	合计n(%)
单信号型 ¹	11	13	7	31(63.3)
多信号型 ²	4	9	5	18(36.7)
合计n(%)	15(30.6)	22(44.9)	12(24.5)	49(100.0)

¹每例4–6张切片中只有广泛型、部分型、局灶性的任何一种类型; ²每例患者的4–6张切片中有阴性, 同时又有HER2阳性3+、HER2阳性2+、HER2阳性1+的广泛型、部分型和局灶型的2种或2种以上者。

例HER2基因扩增中的形态类型: HER2基因簇状扩增(图2A)14.3%(7/19)、大颗粒状扩增(图2B)10.2%(5/19)、点状扩增(图2C)6.1%(3/19)和高多体8.2%(4/19)。

2.4 ERCC1、TUBB3、TYMS基因mRNA表达结果及其与HER2基因扩增的关系 ERCC1、TUBB3、TYMS三种基因中单基因中、低表达41例(图3A); 双基因中、低表达45例(图3B); 三基因均为中、低表达19例(图3C); 三基因均无中、低表达15例(13.3%)。HER2基因扩增与ERCC1、TUBB3、TYMS基因mRNA表达的关系(表4)。

2.5 HER2基因扩增联合ERCC1、TUBB3、

TYMS基因mRNA表达水平方案与单纯化疗方案比较 HER2基因扩增联合ERCC1、TUBB3、TYMS基因mRNA表达水平方案称联合方案, 仅用化疗药的称单纯化疗(DCF方案化疗)。HER2基因扩增49例和ERCC1、TUBB3、TYMS基因中、低表达19例的患者中有11例接受了化疗联合曲妥珠单抗治疗(表5)。

3 讨论

近年来, 靶向HER2蛋白的单克隆抗体: 曲妥珠单抗(trastuzumab; 商品名赫赛汀, Herceptin)被证实能提高原发性和转移性HER2阳性乳腺癌患者的生存率^[14,15]。为准确挑选最适宜的患

同行评价

本文设计新颖, 临床思路和分组设计合理, 统计处理较好, 有一定的临床意义.

表 3 HER2蛋白阳性与HER2基因扩增结果比较

HER2强度(n)	HER2蛋白表达		HER2基因扩增状态				扩增n(%)
	范围	n	簇状	大颗粒状	点状	高多体	
3+(13)	广泛型	3	2	1	1	1	12(92.3)
	部分型	7	2	1	1	1	
	局灶型	3	0	0	0	0	
2+(17)	广泛型	5	1	1	1	1	6(35.3)
	部分型	7	1	1	0	1	
	局灶型	5	0	0	0	0	
1+(19)	广泛型	7	0	1	0	0	1(5.3)
	部分型	8	1	0	0	0	
	局灶型	4	0	0	0	0	
总计		49	7(14.3)	5(10.2)	3(6.1)	4(8.2)	19(38.8)

表 4 HER2基因扩增与ERCC1、TUBB3、TYMS基因mRNA表达水平的关系

表达水平	n	HER2基因状态			
		簇状	大颗粒状	点状	高多体
单基因中、低表达	41	2	2	1	1
双基因中、低表达	45	3	2	1	2
三基因均为中、低表达	19	1	0	1	1
三基因均无中、低表达	15	1	1	0	0
合计	120	7	5	3	4

表 5 11例HER2基因扩增接受单纯化疗与化疗联合曲妥珠单抗治疗的结果对比

分组	HER2基因 状态49例	三基因均为 中、低表达	PFS和OS的平均值(mo)	
			中位PFS	中位OS
联合方案	11	11	9.1	16.7
DCFf方案	38	8	5.6	12.1

OS: 整体生存期; PFS: 无进展生存期.

者接受治疗, 同时避免某些患者不必要的用药, 2007年美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理医师学院(College of American Pathologist, CAP)公布了在2007年版ASCO/CAP HER2检测指南^[16]基础上的更新版^[17], 对乳腺癌HER2检测的技术路线、结果判读标准、质量控制等多方面提出了新要求, 是具有循证医学意义的参考, 标志着HER2的检测向标准化迈进了一大步. 而在胃癌中, 相关研究起步稍晚. 新近一项包括中国在内的24个国家参与的全球多中心III期临床试验(ToGA)揭示了曲妥珠单抗对HER2阳性晚期胃癌和胃食管交界癌患者的疗效^[16,18,19], 随后FDA批准了该药联合化疗治疗HER2阳性转移性胃

癌和胃食管交界癌患者^[16,17]. 目前, 国内外一般采用IHC法检测HER2蛋白表达状态. 在胃癌中, 不同研究^[20-22]报道的HER2蛋白过表达率不一致, 大部分集中在6.8%-34.0%. 胃癌HER2检测与乳腺癌不同, 其检测结果受到诸多因素的影响, 包括标本的术前处理、固定、检测的试剂及方法、实验室的质量控制、染色结果的判读等^[23-26]. 本研究采用IHC和FISH技术联合检测120例胃癌, HER2蛋白表达率40.8%(49/120), 其中HER2蛋白3+, 占10.8%(13/120). HER2蛋白2+, 占14.2%(17/120). HER2蛋白1+, 占15.8%(19/120). HER2基因扩增率38.8%(19/49)(表3). HER2蛋白3+者占92.3%(12/13)、HER2蛋白2+者占35.3%(6/17)

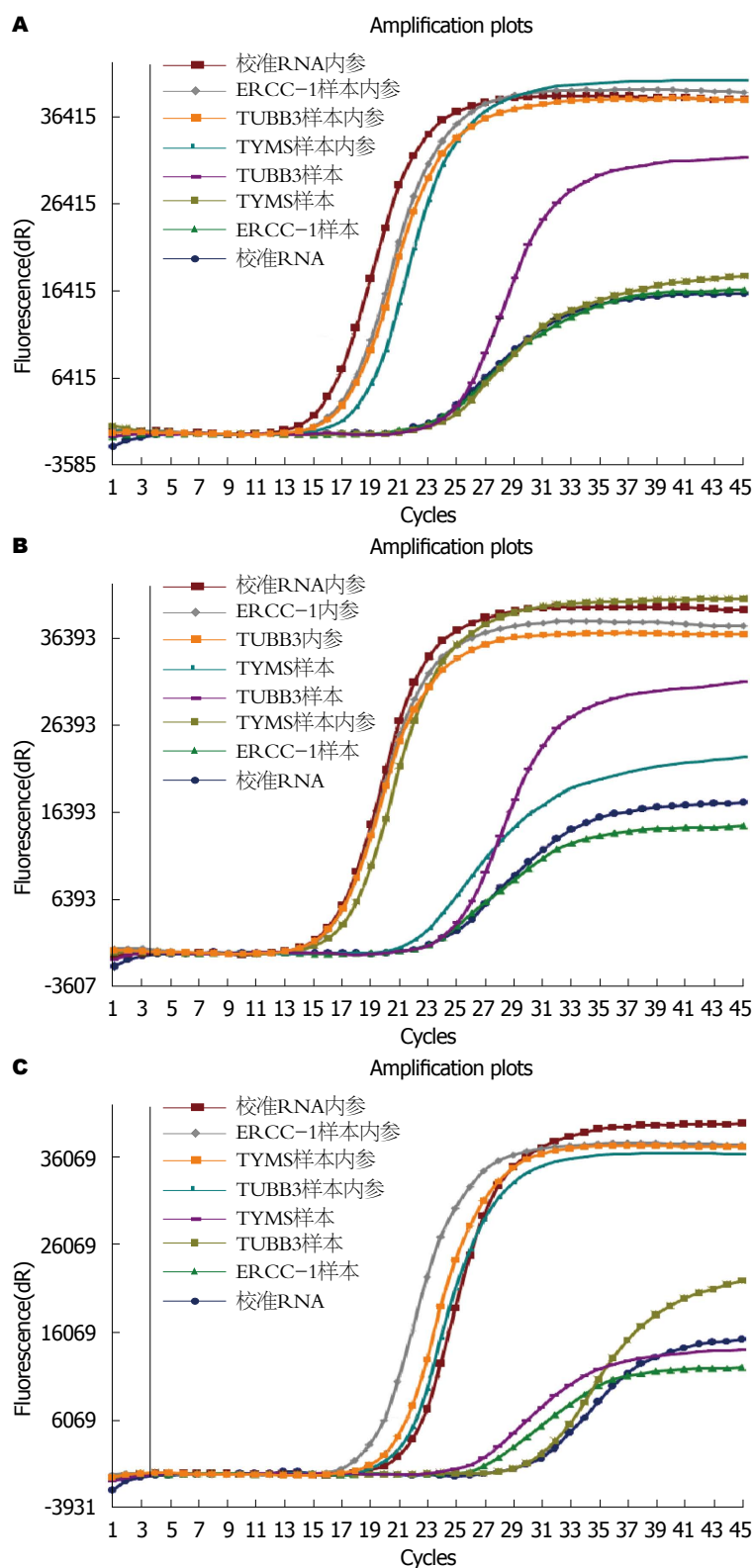


图3 $ERCC-1$ 、 $TUBB3$ 、 $TYMS$ 基因mRNA表达结果。A: 单基因低表达, 显示 $ERCC-1$ 基因低表达, $TUBB3$ 和 $TYMS$ 基因高表达; B: 双基因低表达, 显示 $ERCC-1$ 和 $TYMS$ 基因低表达, $TUBB3$ 基因高表达; C: 三基因低表达, 显示 $ERCC-1$ 、 $TYMS$ 和 $TUBB3$ 基因低表达。

和 $HER2$ 蛋白1+者占5.3%(1/19)。19例 $HER2$ 基因扩增中的形态类型: $HER2$ 基因簇状扩增(图2A)14.3%(7/19)、大颗粒状扩增(图

2B)10.2%(5/19)、点状扩增(图2C)6.1%(3/19)和高多体8.2%(4/19)。由此, 我们提出检测 $HER2$ 蛋白结果划分为广泛型、部分型和局灶

型和HER2基因扩增结果划分为簇状、大颗粒状、点状和高多体性,能更好地为靶点的抗肿瘤药物治疗过程中受益提供量化的参考指标。只有提供检测报告的完整性,临床才有可能实施有效的个体化治疗。

目前,胃癌的化疗多采用联合方案,通常采用氟尿嘧啶类、铂类和紫杉类常用药。三药联合的化疗方案属于较为强烈的化疗方案;而单药或两药联合的化疗属于非强烈的方案。三药联合的生存优势明显,但不良反应较大^[27,28]。由于胃癌在所有的实体瘤中是预后较差,异质性很强,药物敏感性较差,是对个体化要求较强的肿瘤,在临床研究和临床实践中必须关注这些患者以及肿瘤特征合理的个体化的选择药物,才有可能使患者真正获益,并延长生存。使得人们更加关注胃癌的高度异质性,如何实现细胞毒药物和靶向药物在进展期胃癌中的个体化治疗成为大家讨论的热点^[28,29]。本研究采用IHC、FISH和qRT-PCR技术联合对胃癌靶向和化疗药物的检测,对HER2基因扩增的49例和ERCC1、TUBB3、TYMS基因中、低表达的19例患者中的11例,采用西妥昔单抗联合奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶方案;并进行了27 mo随访。随访结果显示HER2基因状态与ERCC1、TUBB3、TYMS基因低表达联合治疗效果呈正相关,其中本组5例HER2蛋白3+广泛型又是HER2基因簇状扩增、ERCC1、TUBB3、TYMS基因低表达的患者总生存期长达19.1 mo。采用了靶向药物的维持治疗,无进展生存期9.1 mo;客观缓解率显著改善;疾病控制率。胃癌HER2检测有很大的异质性,同时检测HER2蛋白表达、HER2基因扩增和化疗药物敏感性标志物联合检测,能更好地为抗肿瘤药物治疗过程中受益提供重要的参考指标;胃癌靶向与化疗药物的联合检测来选择个体化方案有推广价值。

总之,规范胃癌HER2检测与化疗药物敏感性标志物检测标准的判别是正确指导用药的保证。胃癌组织中HER2检测有很大的异质性,HER2检测规范和细化便于用药效果的指导,HER2检测的范围和强度的广泛、部分和灶性的划分提示指导、评估靶向药物的受益情况。在胃癌靶向治疗中还必须同时化疗药物敏感性标志物的检测,通过检测化疗药物敏感性标志物来选择化疗方案,进行胃癌个体化治疗将成为必然趋势。

4 参考文献

- 1 王巧凤, 李国庆, 王照飞. 胃癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4982-4989
- 2 Yk W, Cf G, T Y, Z C, Xw Z, Xx L, Nl M, Wz Z. Assessment of ERBB2 and EGFR gene amplification and protein expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Mol Cytogenet* 2011; 4: 14 [PMID: 21689422 DOI: 10.1186/1755-8166-4-14]
- 3 García-García E, Gómez-Martín C, Angulo B, Conde E, Suárez-Gauthier A, Adrados M, Perna C, Rodríguez-Peralto JL, Hidalgo M, López-Ríos F. Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method. *Histopathology* 2011; 59: 8-17 [PMID: 21771023 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03894.x]
- 4 Wadhwa R, Song S, Lee JS, Yao Y, Wei Q, Ajani JA. Gastric cancer-molecular and clinical dimensions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 643-655 [PMID: 24061039 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.170]
- 5 Rieck LD, Pottala JV, Eliason SL, Koch MR, Egland PG, Egland KA. Status of HER-2 gene amplification in breast cancers from Native American women. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 187: 54-56 [PMID: 18992644 DOI: 10.1016/j.cancer.2008.08.004]
- 6 English DP, Roque DM, Santin AD. HER2 expression beyond breast cancer: therapeutic implications for gynecologic malignancies. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 85-99 [PMID: 23529353 DOI: 10.1007/s40291-013-0024-9]
- 7 Kim Y, Kim J, Lee HD, Jeong J, Lee W, Lee KA. Spectrum of EGFR gene copy number changes and KRAS gene mutation status in Korean triple negative breast cancer patients. *PLoS One* 2013; 8: e79014 [PMID: 24205362 DOI: 10.1371/journal.pone.0079014]
- 8 Berezowska S, Novotny A, Bauer K, Feuchtinger A, Slotta-Huspenina J, Becker K, Langer R, Walch A. Association between HSP90 and Her2 in gastric and gastroesophageal carcinomas. *PLoS One* 2013; 8: e69098 [PMID: 23874879 DOI: 10.1371/journal.pone.0069098]
- 9 Matsuoka T, Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3: 42-51 [PMID: 25610849 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42]
- 10 王仰坤, 高春芳, 贡田, 张现伟, 赵文召, 郑国宝, 刘广洛. HER2和EGFR基因在胃癌组织中的状态及其与临床病理的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2642-2647
- 11 王仰坤, 高春芳, 张现伟, 贡田, 李富林, 赵元珍, 赵文召, 蒙念龙. 利用FISH技术检测胃癌组织中HER2基因及其与p53蛋白表达的相关性. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 126-129
- 12 哈米霍恩, 虞积耀. WHO肿瘤分类及诊断标准: 消化系统肿瘤病理学和遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 45-79
- 13 王仰坤. 胃肿瘤病理学. 北京: 人民军医出版社, 2012: 296-404
- 14 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke

- CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 15 李滢滢, 王苏南, 徐正顺, 王建军, 王仰坤. 胃混合性癌组织中HER2蛋白表达的判读要点. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4627-4633
 - 16 Roa I, de Toro G, Schalper K, de Aretxabala X, Churi C, Javle M. Overexpression of the HER2/neu Gene: A New Therapeutic Possibility for Patients With Advanced Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2014; 7: 42-48 [PMID: 24799970]
 - 17 Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 241-256 [PMID: 24099077 DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA]
 - 18 田磊, 肖秀英, 叶明. 胃癌分子靶向药物治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 773-781
 - 19 林晓琳, 肖秀英. 胃癌的组织学和分子分型与药物个体化治疗. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4141-4149
 - 20 Dahle-Smith Å, Stevenson D, Massie D, Murray GI, Dutton SJ, Roberts C, Ferry D, Osborne A, Clark C, Petty RD, Miedzybrodzka Z. Epidermal Growth Factor (EGFR) copy number aberrations in esophageal and gastro-esophageal junctional carcinoma. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 78 [PMID: 26478746 DOI: 10.1186/s13039-015-0181-0]
 - 21 Wang YK, Chen Z, Yun T, Li CY, Jiang B, Lv XX, Chu GH, Wang SN, Yan H, Shi LF. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in mixed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4680-4687 [PMID: 25914479]
 - 22 Somlo G, Chu P, Frankel P, Ye W, Groshen S, Doroshow JH, Danenberg K, Danenberg P. Molecular profiling including epidermal growth factor receptor and p21 expression in high-risk breast cancer patients as indicators of outcome. *Ann Oncol* 2008; 19: 1853-1859 [PMID: 18641005 DOI: 10.1093/annonc/mdn402]
 - 23 Wang SN, Li YY, Xu ZS, Zhao WZ, Yun T, Zhu WL, Wang YK. Study on the protein expression and amplification of HER2 gene in gastric cancer. *Chinese-German J Clin Oncol* 2014; 13: 267-272
 - 24 Zhang F, Yang X, Li L, Sun L, Wang BO, Yu X. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number analysis in gastric carcinoma samples from Chinese patients. *Oncol Lett* 2016; 11: 173-181 [PMID: 26870185]
 - 25 Tang D, Liu CY, Shen D, Fan S, Su X, Ye P, Gavine PR, Yin X. Assessment and prognostic analysis of EGFR, HER2, and HER3 protein expression in surgically resected gastric adenocarcinomas. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 7-14 [PMID: 25565860 DOI: 10.2147/OTT.S70922]
 - 26 Stahl P, Seeschaaf C, Lebok P, Kutup A, Bockhorn M, Izbicki JR, Bokemeyer C, Simon R, Sauter G, Marx AH. Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 7 [PMID: 25649416 DOI: 10.1186/s12876-015-0231-4]
 - 27 Luo Y, Li Z, Cui S, Shen C, Zhao J, Wu M, Li Y, Wang M, Chen R, Liu Z, Ri-Li G. Joint detection of ERCC1, TUBB3, and TYMS guidance selection of docetaxel, 5-fluorouracil and cisplatin (DDP) individual chemotherapy in advanced gastric cancer patients. *Eur J Med Res* 2014; 19: 50 [PMID: 25223338 DOI: 10.1186/s40001-014-0050-z]
 - 28 Li Y, Liu Z, Liu H, Wang LE, Tan D, Ajani JA, Wei QY. ERCC1 and ERCC2 variants predict survival in gastric cancer patients. *PLoS One* 2013; 8: e71994 [PMID: 24023723 DOI: 10.1371/journal.pone.0071994]
 - 29 Baek SK, Kim SY, Lee JJ, Kim YW, Yoon HJ, Cho KS. Increased ERCC expression correlates with improved outcome of patients treated with cisplatin as an adjuvant therapy for curatively resected gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2006; 38: 19-24 [PMID: 19771254 DOI: 10.4143/crt.2006.38.1.19]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



miR-143在胰腺癌组织中的表达及临床意义

王志红, 周琳, 王春峰, 张连峰

背景资料

MicroRNA(miRNA)是一种内源性非编码单链RNA分子, 基于与靶mRNA的3'非编码区以互补配对的方式进行结合, 从而造成靶mRNA翻译的抑制和/或导致靶mRNA降解, 进而抑制基因的表达。大量研究表明, miRNA参与肿瘤的发生发展。

王志红, 周琳, 王春峰, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王志红, 在读硕士, 主要从事胰腺疾病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此课题立项由王志红、周琳、王春峰及张连峰完成; 设计由王志红、周琳、王春峰及张连峰完成; 研究过程由王志红与张连峰完成; 数据分析与论文撰写由王志红完成; 实验指导及论文修改由张连峰完成。

通讯作者: 张连峰, 教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
 zhanglf3366@163.com
 电话: 0371-66862062

收稿日期: 2016-01-16
 修回日期: 2016-02-13
 接受日期: 2016-02-29
 在线出版日期: 2016-04-08

Clinical significance of expression of miR-143 in pancreatic carcinoma

Zhi-Hong Wang, Lin Zhou, Chun-Feng Wang, Lian-Feng Zhang

Zhi-Hong Wang, Lin Zhou, Chun-Feng Wang, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhanglf3366@163.com

Received: 2016-01-16
 Revised: 2016-02-13
 Accepted: 2016-02-29
 Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of miR-143

in human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and to explore the relation between miRNA-143 expression and prognosis of patients with PDAC.

METHODS: We collected 70 PDAC specimens from patients treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, including cancer tissues and paired cancer-adjacent tissues. The expression of miR-143 was examined by locked nucleic acids-*in situ* hybridization (LNA-ISH). Then the relation between the expression of miR-143 and clinical parameters was analyzed with SPSS16.0.

RESULTS: The expression rate of miR-143 was lower in cancerous tissues than in paired non-cancerous pancreatic tissues (25.71% *vs* 68.57%, $P = 0.001$). The expression of miR-143 in cancerous tissues was associated with lymph node metastasis ($P = 0.045$). The median survival of patients with low miR-143 expression was significantly shorter than that of patients with high miR-143 expression ($P = 0.026$).

CONCLUSION: The expression of miR143 is low in cancer tissue, and its low expression is associated with poor prognosis in patients with PDAC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; miR-143; Locked nucleic acids-*in situ* hybridization; Prognosis

Wang ZH, Zhou L, Wang CF, Zhang LF. Clinical significance of expression of miR-143 in pancreatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016;

同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 张海蓉, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

24(10): 1520-1525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1520.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1520>

摘要

目的: 探究miR-143在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织中的表达与临床参数、预后的相关性。

方法: 收集70例PDAC患者的癌组织及配对癌旁组织石蜡切片, 应用锁定核酸原位杂交(locked nucleic acids-*in situ* hybridization, LNA-ISH)法检测组织中miR-143的表达水平, 收集相关临床资料, 并对患者的预后进行随访, 采用SPSS16.0进行统计学分析。

结果: PDAC癌组织中miR-143阳性表达率明显低于癌旁组织(25.71% vs 68.57%, $P = 0.001$), miR-143的表达与淋巴结转移相关, 差异有统计学意义($P = 0.045$)。生存分析结果显示, miR-143阳性者的预后较好($P = 0.026$)。

结论: PDAC患者癌组织中miR-143呈低表达, 且与不良预后相关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; miR-143; 锁定核酸原位杂交; 预后

核心提示: 本研究采用锁定核酸原位杂交的方法, 检测出人胰腺癌组织中miR-143低表达, 且其表达与胰腺癌的淋巴结转移相关, miR-143阳性者的预后较好。提示胰腺导管腺癌患者癌组织中miR-143呈低表达, 且与不良预后相关。

王志红, 周琳, 王春峰, 张连峰. miR-143在胰腺癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1520-1525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1520.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1520>

0 引言

胰腺癌是一种常见的严重威胁人类健康的消化系恶性肿瘤, 约90%为起源于腺管上皮的导管腺癌, 其恶性程度极高、发展快、预后差, 尽管临床上手术和各种综合治疗方法有所改进, 但患者的5年生存率仍只有5%左右^[1]。而且, 胰腺癌早期诊断及治疗效果不理想, 多数患者确诊时已伴有局部和/或远处的侵袭、转移, 而

错失最佳手术时机^[2]。因此, 探讨胰腺癌的发生发展机制有利于提高胰腺癌的临床防治水平。miRNA由于性质稳定, 易于检测, 可能成为更加敏感的肿瘤标志物^[3]。既往研究^[4-9]显示miRNA-143在多种肿瘤中表达均明显下调, 包括结肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、宫颈癌等, 其通过调节一系列肿瘤相关基因参与肿瘤的发生发展。有研究^[10]表明miR-143的低表达影响了胰腺癌的组织学特性及生物学行为。但目前尚无其在人体胰腺癌组织中的相关研究, 因此本研究旨在探讨人体胰腺癌组织中miR-143的表达特点, 并分析其与临床指标、预后的关系, 为胰腺癌的诊断提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2014-12在郑州大学第一附属医院初治的胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者70例(均有病理学诊断), 收集石蜡包埋癌组织及癌旁组织, 其中27例为细针穿刺抽吸(fine needle aspiration, FNA)获取, 余43例为手术切除标本。70例PDAC患者均具有完整临床资料和随访资料。经郑州大学第一附属医院道德伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。通过电话进行随访, 最终时间为2015-05-01。记录每例患者的总生存时间(overall survival, OS), OS定义为确诊胰腺癌至死亡时间。杂交has-mir-143探针购自Exiqon公司; 抗地高辛碱性磷酸酶标记二抗anti-DIG-AP Fab来自Panpath公司; 酵母RNA购自美国Ambion公司; 兔抗人KRAS单克隆抗体、SP试剂盒、DAB、苏木素、甲酰胺、柠檬酸盐、肝素、DEPC、核固红NBT/BCIP等购自北京中杉金桥公司。

1.2 方法

1.2.1 锁定核酸原位杂交(locked nucleic acids-*in situ* hybridization, LNA-ISH)检测miR-143的表达: 所有实验步骤按照制造商(Exiqon)的说明进行。将厚度约为3 μm的石蜡包埋标本在二甲苯中脱蜡, 梯度乙醇脱蜡至水, 切片用蛋白酶K在37 °C下消化10 min, 在40 g/L多聚甲醛中固定切片10 min; 在不含探针的杂交缓冲液中预杂交2 h, 再加入含探针的杂交液, 专用盖玻片封闭过夜, 严格洗涤切片, 用含2%山羊血清的地高辛封闭试剂室温封闭1 h, 加入封闭液稀释的anti-DIG-AP Fab抗体, 4 °C过夜; 加高敏感显色底物(NBT/BCIP)显色1-48 h, 核固红复染

■ 研究前沿

胰腺癌恶性程度极高、发展快、预后差, 且其早期诊断及治疗效果不理想。miRNA由于性质稳定, 易于检测, 可能成为更加敏感的肿瘤标志物。然而miRNAs的种类众多, 寻找出与胰腺癌密切相关的miRNA, 并通过此靶点早期诊断及治疗胰腺癌是亟待研究的问题。

■ 相关报道

miR-143可能通过抑制靶基因KRAS的表达, 间接作用于miR-143所在序列的启动子, 减少miR-143的转录, 从而调控KRAS蛋白的表达; 而在KRAS突变的细胞中, miR-143的表达减少, 这减少了对靶基因KRAS的抑制作用, 从而通过调节下游的一系列反应而促进胰腺癌的发生。但胰腺癌的发生机制错综复杂, 且miR-143的靶基因种类较多, 具体的机制有待进一步的深入研究。

■ 创新盘点

miR-143在胰腺癌组织中的研究鲜有报道, 本文采用锁定核酸原位杂交的方法检测胰腺癌组织中的miR-143的表达情况, 该方法不仅可以提供miRNA在细胞和组织中表达的丰度以及定位信息, 且探针与靶miRNA有较好的亲和力, 敏感性、特异性较强, 能较真实的反映组织中的miR-143水平. 本文还通过生存分析发现miR-143与胰腺癌患者的预后相关.

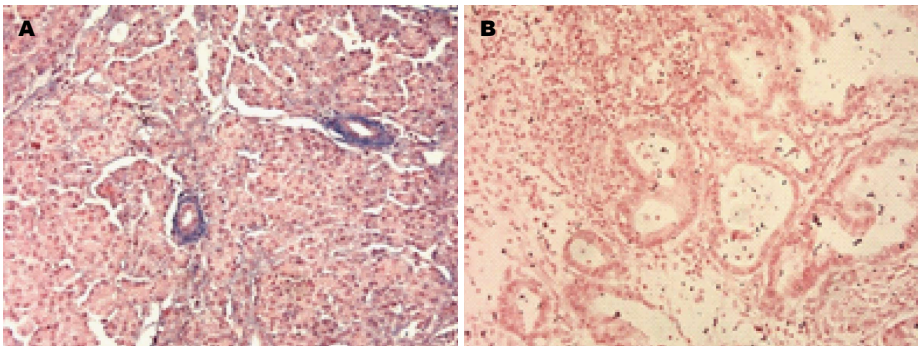


图 1 miR-143在癌旁组织和癌组织中的表达(×200). A: 癌旁组织; B: 癌组织. 蓝色为miR143阳性表达.

表 1 PDAC组织中miR-143的表达与肿瘤临床病理特征关系

临床参数	n	miR-143表达情况		χ^2 值	P值
		阴性表达	阳性表达		
性别				0.833	0.362
男	24	18	6		
女	46	34	12		
年龄(岁)				2.382	0.123
>60	42	30	12		
≤60	28	22	6		
肿瘤部位				0.962	0.327
体尾部	46	36	10		
胰头部	24	16	8		
病理分级				0.321	0.571
高中分化	48	36	12		
低分化	22	16	6		
TNM分期				1.361	0.243
I, II期	44	30	14		
III, IV期	26	22	4		
淋巴转移				4.024	0.045
有	32	28	4		
无	38	24	14		
远处转移				0.033	0.855
有	16	14	2		
无	54	38	16		

5-10 min, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明后封片。
1.2.2 结果判定: 结果由2位病理科医师独立评分: 以胞浆蓝染为阳性细胞的判断标准, 每张片子在200倍显微镜下随机选取5个视野, 计算阳性细胞数的百分比及染色强度. 按照阳性细胞数百分比, 阴性即阳性细胞<5%, 阳性即阳性细胞数≥5%.

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计分析, 阳性率的比较采用配对 χ^2 检验, 相关性采用Spearman相关分析, 生存情况以Kaplan-Meier曲线表示, 生存率比较采用Log-rank检

验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PDAC和癌旁组织中miR-143原位杂交结果 miR-143染色定位于细胞的胞浆中, 呈蓝色(图1). 结果显示, 癌组织中miR143的表达阳性率(25.71%, 18/70)低于癌旁组织(68.57%, 48/70), 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.283, P = 0.001$).

2.2 PDAC中miR-143的表达与临床指标的关系 表1显示, 70例PDAC中miR-143的表达在年

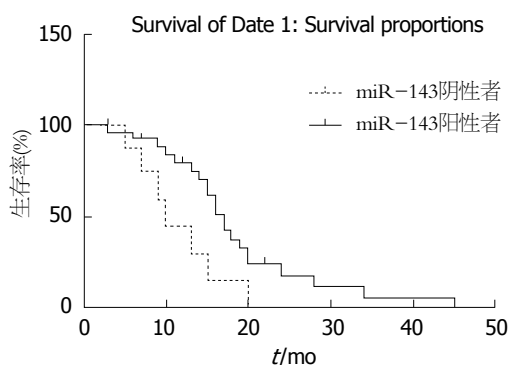


图2 miR-143的表达与胰腺癌患者生存时间的关系。

龄、性别、肿瘤部位、病理分级、TNM分期、远处转移均无显著相关性($P>0.05$), 但在是否有淋巴结转移间有显著差异($\chi^2 = 4.024$, $P = 0.045$)。

2.3 miR-143表达与患者生存期的关系 将PDAC患者分为miR-143阴性组和阳性组, 进行生存分析显示, 癌组织中miR-143阳性组患者的预后优于阴性组(中位生存时间17 mo vs 10 mo, $P = 0.026$, 图2)。

3 讨论

MicroRNA(miRNA)是一种长度约22个核苷酸的内源性非编码单链RNA分子, 他们基于与靶mRNA的3'非编码区以互补配对的方式进行结合, 从而造成靶mRNA翻译的抑制和/或导致靶mRNA降解, 进而抑制基因的表达^[11]。大量研究^[12]显示, miRNA在细胞增殖、分化、发育和凋亡等方面起着重要的作用, 并参与肿瘤的发生发展。miRNAs的表达有很强的组织特异性, 表达谱与肿瘤类型相关, 不同种类的肿瘤具有不同的miRNAs表达谱。miRNA的表达水平及活性在不同组织及不同时间内表现出差异, 且肿瘤细胞的侵犯、转移以及血管生成等同样受miRNA调控^[13]。miRNA常以“一对多”的方式, 同时调控多条肿瘤进展相关分子通道, 所以从理论上讲, 靶向miRNA比传统肿瘤相关蛋白更能有效地控制、反转涉及多基因改变的肿瘤表型^[14]。

miR-143在多种肿瘤中的表达降低, Michael等^[15]首先报道了miR-143在结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、淋巴瘤等恶性肿瘤细胞中低表达。更有研究者^[16]认为miR-143表达的降低很有可能是腺癌本身的特征。Chen等^[5]通过生物信息学筛选出miR-143的靶基

因*KRAS*, 并通过实验证实, miR-143和*KRAS*蛋白的表达与结肠癌的转移和预后相关。miR-143在结直肠癌Lovo细胞中的过表达可降低*KRAS*蛋白的表达, 从而抑制细胞的增殖; 相反, miR-143的低表达可使*KRAS*的表达增强, 从而促进细胞增殖。Kulda等^[17]对46例结直肠癌样本肿瘤和周围邻近正常组织中miR-143表达的研究发现, 肿瘤中miR-143表达下降; 同时, 这些患者中28例在术后进行了以氟尿嘧啶为基础联合其他化疗药物的规范化疗后发现, miR-143低表达的患者无病生存时间较短。过表达miR-143可降低结直肠癌HCT116细胞活性约60%, 联合应用抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶可增加Caspase3、Caspase8、Caspase9活性和细胞核碎裂, 引起细胞死亡, 这一过程由细胞外调节蛋白激酶5/核因子- κ B(extracellular regulated protein kinases 5/nuclear factor- κ B, ERK5/NF- κ B)信号通路调控。以上研究结果提示, 单独使用或者联合应用miR-143和抗肿瘤药物有望成为未来新的肿瘤化疗方案。Clapé等^[18]报道miR-143在前列腺癌中表达亦明显下调, 此表达量与肿瘤类型呈负相关。miR-143的靶基因涉及抑癌基因*ERK5*^[18]、*Bcl-2*^[19]、*KRAS*^[5]、DNA甲基转移酶A2^[20]、大肠癌转移相关基因(metastasis-associated in colon cancer-1, *MACC1*)^[21]、*hexokinase*己糖激酶^[21]。

miR-143的失表达在许多类型的癌症中被报道, 包括胰腺癌, 而恢复miR-143的表达已被证明能阻止肿瘤再生^[22,23]。研究^[24]发现, 胰腺癌细胞系BXPC-3以及HPAF-II中miR-143呈低表达, 恢复miR-143的表达可抑制胰腺癌细胞系中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 从而进一步阻止胰腺癌细胞的增殖。基础研究显示, *KRAS*基因突变的胰腺癌组织中miR-143的表达缺失或降低, 若恢复miR-143的表达, 肿瘤的形成可受到抑制^[25]。在胰腺癌中, miR-143的靶基因为*EGF1*、*EGF2*和*KRAS*, 其与肿瘤的侵袭和转移相关, 这提示miR143可能成为胰腺癌治疗的靶点^[26]。有研究者通过静脉注射含有miR-143的载体可减缓小鼠皮下胰腺癌MiaPaCa-2细胞移植物的生长, 若胰内注射, 则产生的减缓效应更为明显; 伴随着肿瘤生长的减慢还有凋亡的增加和增殖的抑制, 这一作用通过其靶基因*KRAS2*和RAS反应元件结合蛋白1(RREB1)实现^[4]。该研究结果为胰腺癌

应用要点

本研究通过锁定核酸原位杂交的方法检测出胰腺癌组织中的miR-143低表达, 且与不良预后相关, 为临床提供一种新的胰腺癌预后指标。另外, miR-143有可能成为治疗胰腺癌的一种新的辅助治疗靶点。

■名词解释

锁定核酸原位杂交(LNA-ISH): 是一种原位杂交的方法, 可以提供miRNA在细胞和组织中表达的定位信息以及miRNA表达的丰度。LNA单体是一个二环的高亲和RNA类似物, 其中核糖磷酸骨架的呋喃糖环由于引入了2'-O, 4'-O次亚基桥而被锁定在N构型, 从而增加了碱基的堆积及磷酸骨架的重组, 与靶分子杂交时可以提高杂化双链热稳定性, 与传统的DNA探针相比, 其检测成熟体miRNAs在有效性上至少提高了十倍。

的发病机制提供了新的认识。另有研究^[27]表明miR-143对人胰腺癌PANC-1细胞的迁移能力有抑制作用。

然而, 这些研究多从细胞或动物水平证实miR-143参与胰腺癌的发生发展, 关于miR-143在人胰腺癌组织中的研究鲜有报道, 因此本研究通过人PDAC癌组织和癌旁组织以研究胰腺癌患者中miR143的表达特点。miRNA能耐受核糖核酸酶的降解, 石蜡包埋组织中的miRNA水平基本不变, LNA-ISH不仅可以提供miRNA在细胞和组织中表达的丰度以及定位信息^[28], 且探针与靶miRNA有较好的亲和力, 敏感性及特异性较强。本研究应用LNA-ISH法检测人胰腺癌蜡块组织中miR-143的表达, 结果显示miR-143定位于胰腺癌及癌旁组织的细胞胞浆中, 胰腺癌组织中的miR-143的阳性率明显低于癌旁组织; 临床资料分析显示, 淋巴结转移者的miR-143阳性表达率降低, 无淋巴结转移者miR-143阳性表达率高, 这提示miR-143的表达缺失或下调与胰腺癌恶性生物学行为相关; 结合随访资料, 胰腺癌组织中miR-143的表达与患者术后的生存期呈正相关, 即阴性表达者, 平均生存期短, 阳性表达者, 平均生存期长, 这间接证实miR-143的表达水平可作为胰腺癌预后判断的指标。

*KRAS*突变的胰腺癌组织^[29]和胰腺癌细胞系^[30]中miR-143无表达或低表达, 若恢复miR-143的表达可抑制肿瘤的形成。我们推测miR-143可能通过抑制靶基因*KRAS*的表达, 间接作用于miR-143所在序列的启动子, 减少miR-143的转录, 从而调控*KRAS*蛋白的表达; 而在*KRAS*突变的细胞中, miR-143的表达减少, 这减少了对靶基因的抑制作用, 从而通过调节下游的一系列反应而促进胰腺癌的发生。但胰腺癌的发生机制错综复杂, 且miR-143的靶基因种类较多, 具体的机制有待进一步的深入研究。

总之, PDAC患者癌组织中miR-143呈低表达, 且与不良预后相关, 可能通过调节靶基因发挥功能, 这提示miR-143可成为研究胰腺癌发病机制的切入点之一, 且可能成为进行胰腺癌诊断、判断预后的新指标。

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]

- 2 Tuveson DA, Neoptolemos JP. Understanding metastasis in pancreatic cancer: a call for new clinical approaches. *Cell* 2012; 148: 21-23 [PMID: 22265397 DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.021]
- 3 Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2009; 7: 147-154 [PMID: 20172487 DOI: 10.1016/S1672-0229(08)60044-3]
- 4 Takagi T, Iio A, Nakagawa Y, Naoe T, Tanigawa N, Akao Y. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers. *Oncology* 2009; 77: 12-21 [PMID: 19439999 DOI: 10.1159/000218166]
- 5 Chen X, Guo X, Zhang H, Xiang Y, Chen J, Yin Y, Cai X, Wang K, Wang G, Ba Y, Zhu L, Wang J, Yang R, Zhang Y, Ren Z, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1385-1392 [PMID: 19137007 DOI: 10.1038/onc.2008.474]
- 6 Borralho PM, Simões AE, Gomes SE, Lima RT, Carvalho T, Ferreira DM, Vasconcelos MH, Castro RE, Rodrigues CM. miR-143 overexpression impairs growth of human colon carcinoma xenografts in mice with induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *PLoS One* 2011; 6: e23787 [PMID: 21901135 DOI: 10.1371/journal.pone.0023787]
- 7 Xu B, Niu X, Zhang X, Tao J, Wu D, Wang Z, Li P, Zhang W, Wu H, Feng N, Wang Z, Hua L, Wang X. miR-143 decreases prostate cancer cells proliferation and migration and enhances their sensitivity to docetaxel through suppression of KRAS. *Mol Cell Biochem* 2011; 350: 207-213 [PMID: 21197560 DOI: 10.1007/s11010-010-0700-6]
- 8 Song T, Zhang X, Wang C, Wu Y, Dong J, Gao J, Cai W, Hong B. Expression of miR-143 reduces growth and migration of human bladder carcinoma cells by targeting cyclooxygenase-2. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 929-933 [PMID: 21790228]
- 9 Deftereos G, Corrie SR, Feng Q, Morihara J, Stern J, Hawes SE, Kiviat NB. Expression of mir-21 and mir-143 in cervical specimens ranging from histologically normal through to invasive cervical cancer. *PLoS One* 2011; 6: e28423 [PMID: 22194833 DOI: 10.1371/journal.pone.0028423]
- 10 Tavano F, di Mola FF, Piepoli A, Panza A, Copetti M, Burbaci FP, Latiano T, Pellegrini F, Maiello E, Andriulli A, di Sebastiano P. Changes in miR-143 and miR-21 expression and clinicopathological correlations in pancreatic cancers. *Pancreas* 2012; 41: 1280-1284 [PMID: 22836856 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824c11f4]
- 11 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 12 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460]
- 13 聂伟伟, 唐林, 韦凤, 陈龙邦, 张辰宇, 朱琳, 李冬海, 管晓翔. miR-144/451基因簇调控网络的生物信息学分析. *医学研究生学报* 2012; 25: 229-233
- 14 Kitade Y, Akao Y. MicroRNAs and their

- therapeutic potential for human diseases: microRNAs, miR-143 and -145, function as anti-oncomirs and the application of chemically modified miR-143 as an anti-cancer drug. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 276-280 [PMID: 20953119]
- 15 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
 - 16 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNAs in human cancers. *Oncol Rep* 2006; 16: 845-850 [PMID: 16969504]
 - 17 Kulda V, Pesta M, Topolcan O, Liska V, Treska V, Sutnar A, Rupert K, Ludvikova M, Babuska V, Holubec L, Cerny R. Relevance of miR-21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 200: 154-160 [PMID: 20620599 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.015]
 - 18 Clapé C, Fritz V, Henriquet C, Apparailly F, Fernandez PL, Iborra F, Avancès C, Villalba M, Culine S, Fajas L. miR-143 interferes with ERK5 signaling, and abrogates prostate cancer progression in mice. *PLoS One* 2009; 4: e7542 [PMID: 19855844 DOI: 10.1371/journal.pone.0007542]
 - 19 Liu L, Yu X, Guo X, Tian Z, Su M, Long Y, Huang C, Zhou F, Liu M, Wu X, Wang X. miR-143 is downregulated in cervical cancer and promotes apoptosis and inhibits tumor formation by targeting Bcl-2. *Mol Med Rep* 2012; 5: 753-760 [PMID: 22160209 DOI: 10.3892/mmr.2011.696]
 - 20 Ng EK, Tsang WP, Ng SS, Jin HC, Yu J, Li JJ, Röcken C, Ebert MP, Kwok TT, Sung JJ. MicroRNA-143 targets DNA methyltransferases 3A in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 699-706 [PMID: 19638978 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605195]
 - 21 Zhang Y, Wang Z, Chen M, Peng L, Wang X, Ma Q, Ma F, Jiang B. MicroRNA-143 targets MACC1 to inhibit cell invasion and migration in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2012; 11: 23 [PMID: 22533346 DOI: 10.1186/1476-4598-11-23]
 - 22 Fang R, Xiao T, Fang Z, Sun Y, Li F, Gao Y, Feng Y, Li L, Wang Y, Liu X, Chen H, Liu XY, Ji H. MicroRNA-143 (miR-143) regulates cancer glycolysis via targeting hexokinase 2 gene. *J Biol Chem* 2012; 287: 23227-23235 [PMID: 22593586 DOI: 10.1074/jbc.M112.373084]
 - 23 Yang Y, Chaerkady R, Kandasamy K, Huang TC, Selvan LD, Dwivedi SB, Kent OA, Mendell JT, Pandey A. Identifying targets of miR-143 using a SILAC-based proteomic approach. *Mol Biosyst* 2010; 6: 1873-1882 [PMID: 20544124 DOI: 10.1039/c00401f]
 - 24 Pham H, Rodriguez CE, Donald GW, Hertzner KM, Jung XS, Chang HH, Moro A, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. miR-143 decreases COX-2 mRNA stability and expression in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 6-11 [PMID: 23973710 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.042]
 - 25 Kent OA, Chivukula RR, Mullendore M, Wentzel EA, Feldmann G, Lee KH, Liu S, Leach SD, Maitra A, Mendell JT. Repression of the miR-143/145 cluster by oncogenic Ras initiates a tumor-promoting feed-forward pathway. *Genes Dev* 2010; 24: 2754-2759 [PMID: 21159816 DOI: 10.1101/gad.1950610]
 - 26 Hu Y, Ou Y, Wu K, Chen Y, Sun W. miR-143 inhibits the metastasis of pancreatic cancer and an associated signaling pathway. *Tumour Biol* 2012; 33: 1863-1870 [PMID: 23070684 DOI: 10.1007/s13277-012-0446-8]
 - 27 程文捷, 唐健, 黄凤婷, 庄燕妍, 陈文博, 张世能. 微小RNA-143对人胰腺癌PANC-1细胞迁移的抑制作用及其机制的探讨. *肿瘤* 2012; 32: 855-861
 - 28 Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, Alvarez-Saavedra E, Berezikov E, de Bruijn E, Horvitz HR, Kauppinen S, Plasterk RH. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005; 309: 310-311 [PMID: 15919954]
 - 29 Sakahara H, Endo K, Nakajima K, Nakashima T, Koizumi M, Ohta H, Hidaka A, Kohno S, Nakano Y, Naito A. Serum CA 19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1324-1326 [PMID: 3456252]
 - 30 Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, Rogatko A, Ridge JA, Eisenberg BL. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 551-556 [PMID: 9367020]

同行评价

本文研究了miR-143在胰腺癌中的表达,并分析了miR-143与胰腺癌淋巴结转移、预后等临床特征参数间的相关性,具有一定的意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胃肠道菌群与慢性萎缩性胃炎的关系概述

王圆圆, 刘雅楠, 唐天瀛, 祁琴, 吴焕淦, 黄任佳, 王晓梅

■背景资料

自1982年澳大利亚学者从慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者的胃黏膜中分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)开始,*H. pylori*一直成为研究CAG病因病机和治疗方法的关键因素。近年来越来越多的研究发现*H. pylori*的根除率受耐药性的影响已逐渐降低,因此寻求新的治疗方法和药物已成为热点,有益菌(乳酸杆菌和双歧杆菌)及其生物制剂能够有效的抑制*H. pylori*的增殖,发挥抗炎作用。

王圆圆, 刘雅楠, 唐天瀛, 祁琴, 上海中医药大学岳阳临床医学院 上海市 201203

吴焕淦, 黄任佳, 王晓梅, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

王圆圆, 在读硕士, 主要从事针灸治疗胃肠疾病的临床与基础研究。

上海市卫计委中医药科研基金资助项目, No. 2014LP066A
国家自然科学基金资助项目, No. 81473758
上海市人才发展基金资助项目, No. 2014068
国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2015CB554500

作者贡献分布: 论文写作由王圆圆完成; 文献检索由王圆圆与刘雅楠完成; 资料筛选与整理由唐天瀛、祁琴及黄任佳完成; 吴焕淦与王晓梅指导、审校。

通讯作者: 王晓梅, 副教授, 博士后, 硕士生导师, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所。
wxm123@vip.sina.com
电话: 021-64381106

收稿日期: 2016-01-18
修回日期: 2016-01-29
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-04-08

Relationship between gastrointestinal flora and chronic atrophic gastritis

Yuan-Yuan Wang, Ya-Nan Liu, Tian-Ying Tang, Qin Qi, Huan-Gan Wu, Ren-Jia Huang, Xiao-Mei Wang

Yuan-Yuan Wang, Ya-Nan Liu, Tian-Ying Tang, Qin Qi, Yueyang Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Huan-Gan Wu, Ren-Jia Huang, Xiao-Mei Wang, Shanghai Research Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, Shanghai 200030, China

Supported by: Scientific Research Fund of Traditional

Chinese Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 2014LP066A; National Natural Science Foundation of China, No. 81473758; Shanghai Talent Development Fund, No. 2014068; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554500

Correspondence to: Xiao-Mei Wang, Associate Professor, Shanghai Research Institute of Acupuncture-Moxibustion and Meridian, 650 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200030, China. wxm123@vip.sina.com

Received: 2016-01-18
Revised: 2016-01-29
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-04-08

Abstract

Large amounts of intestinal flora are living in the gastrointestinal tract and have a close relationship with human health. The imbalance of gastrointestinal flora can lead to various gastrointestinal diseases, including chronic atrophic gastritis (CAG). CAG is a common gastrointestinal disease caused by a combination of many factors. In recent years, more and more studies have been performed to investigate the relationship between gastrointestinal flora and CAG. This paper summarizes their relationship in terms of the pathogenic mechanism and eradication of *Helicobacter pylori*, and the physiological function and anti-inflammatory mechanism of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, with an aim to help better understand the pathogenesis and clinical treatment of CAG.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Chronic atrophic gastritis; *Helicobacter pylori*; *Lactobacillus*; *Bifidobacterium*

■同行评议者

严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

Wang YY, Liu YN, Tang TY, Qi Q, Wu HG, Huang RJ, Wang XM. Relationship between gastrointestinal flora and chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1526-1531 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1526>

摘要

胃肠道菌群寄居在人体胃肠道内, 数量较大、种类繁多, 与机体健康有着不可分割的联系, 当胃肠道菌群失调时, 就会引发各种胃肠道疾病。慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种常见的胃肠道疾病, 其发生发展是多种因素的综合作用所致, 近年来越来越多的学者研究胃肠道菌群与CAG的关系。本文拟从幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)的致病机制及其根除治疗, 以及乳酸杆菌和双歧杆菌的生理作用和抗炎机制等方面对胃肠道菌群与CAG的关系作一简要概述, 以期对CAG的发病机制和临床治疗有进一步的认识。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠道菌群; 慢性萎缩性胃炎; 幽门螺杆菌; 乳酸杆菌; 双歧杆菌

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的主要致病因素, *H. pylori*能破坏黏液层而定居在胃上皮细胞表面, 破坏胃上皮细胞而成为致病因子, 引发各种急慢性胃炎; 而乳酸杆菌和双歧杆菌能及其分泌物能有效的抑制*H. pylori*的增殖, 降低炎症反应, 从而起到抗炎的作用。本文就*H. pylori*的致病机制及其根除治疗, 乳酸杆菌和双歧杆菌的抗炎机制进行重点阐述。

王圆圆, 刘雅楠, 唐天瀛, 祁琴, 吴焱淦, 黄任佳, 王晓梅. 胃肠道菌群与慢性萎缩性胃炎的关系概述. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1526-1531 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1526.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1526>

0 引言

胃肠道菌群种类庞大, 数量繁多, 是人体细胞总数的10倍^[1], 他们帮助机体消化食物, 分解毒素, 合成多种人体生长发育必须的一些维生素和必需氨基酸, 并参与糖类和蛋白质的代谢, 抵御入侵者, 调节机体免疫功能, 对人类

的健康有着极其重要作用。胃肠道菌群大致可分为有益菌、有害菌和中性菌。有益菌, 也称之为益生菌, 主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等, 是人体健康不可缺少的要素, 可以合成各种维生素, 参与食物的消化, 促进肠道蠕动, 抑制有害菌和致病菌群的生长, 分解有害、有毒物质等。中性菌, 即具有双重作用的细菌, 如大肠杆菌、肠球菌等, 在正常情况下对健康有益, 一旦增殖失控, 或从肠道转移到身体其他部位, 就可能引发许多健康问题。菌群平衡遭到破坏会引起慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)等各种胃肠道疾病。其发生发展与饮食、自身免疫、胆汁反流、家族遗传及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染等多种因素有关, 其中*H. pylori*感染是主要致病因素^[2]。*H. pylori*是CAG相关的常见的有害菌, 他主要寄生在胃黏膜组织, 是导致萎缩性胃炎的主要致病因素, 有益菌为双歧杆菌和乳酸杆菌, 可以抑制*H. pylori*的增殖, 降低炎症反应, 发挥抗炎作用。本文拟对*H. pylori*的致病机制及其根除治疗, 以及乳酸杆菌和双歧杆菌的生理作用和抗炎机制等方面对胃肠道菌群与CAG的关系作一简要概述, 以期对CAG的发病机制和临床治疗有更进一步的认识。

1 *H. pylori*与CAG

1.1 *H. pylori*的致病机制 *H. pylori*是由澳大利亚学者1982年从慢性胃炎患者的胃黏膜中分离出来, *H. pylori*是一种寄居在胃黏膜上皮表面的革兰氏阴性菌, 电镜下观察有4-6条带鞘鞭毛, 光镜下呈S型, 其鞭毛首先和胃黏膜表面的黏液层发生亲和性吸附作用, 然后再借助螺旋状结构的自由活动, 最后通过表面的网状结构与胃黏膜上皮细胞密切结合。*H. pylori*可与胃黏膜上皮特异性受体结合, 使之受到刺激而兴奋, 钙离子由细胞膜外进入膜内, 激发细胞内的微丝等结构, 使黏液与细胞接近并融合, 将分泌物排出, 黏液颗粒遂排放并逐渐减少, 使黏液屏障功能减弱^[3]。另外, 有研究^[4]表明, *H. pylori*能破坏黏液层而定居在胃上皮细胞表面, 破坏胃上皮细胞而成为致病因子, 从而引起各种急慢性胃炎。据调查显示^[5-7], 正常人群中*H. pylori*的感染率在50%以上, *H. pylori*的感染率与年龄、饮食及家族胃病史有关, 18-25年龄阶段的成人*H. pylori*的感染率较低, 而46-55

■ 研究前沿

近年来很多学者研究发现胃肠道菌群在CAG的发生发展中起着重要的作用, *H. pylori*是CAG最主要的致病因素, 乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌能抑制*H. pylori*的增殖, 有很好的抗炎作用, 但其抗炎机制尚不完全清楚, 仍需进一步研究。

■ 相关报道

苏国娟等认为CAG的发病机制之一为*H. pylori*感染后可诱导高表达叉头蛋白3的调节性T细胞, 肿瘤生长因子-β1与白介素-10的表达上调, 使胃黏膜局部的免疫力下降, 从而更有利于*H. pylori*感染, 使胃酸分泌发生变化。赵东等研究发现益生菌可以降低炎症因子如白介素-8和干扰素-1的水平。

岁中老年人的感染率较高; 高盐饮食, 饮食偏私嗜, 长期饮用不洁净水以及有胃炎及慢性胃炎家族史的人感染率较高。谢洋均等^[8]研究认为在胃黏膜病变组织中随病变的进展*H. pylori*感染阳性率呈逐渐增高的趋势。苏国娟等^[9]认为*H. pylori*感染后, 可诱导高表达叉头蛋白3(fork head3, Foxp3)的调节性T细胞(regulatory cell, Treg), 肿瘤生长因子-β1(tumor growth factor-β1, TGF-β1)与白介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达上调而使机体胃黏膜局部的免疫力下降, 从而更有利于*H. pylori*的感染。研究^[10,11]表明,*H. pylori*感染可抑制壁细胞的泌酸功能,*H. pylori*感染后胃酸分泌发生变化也可能是其中机制之一。李凤斐等^[12]认为*H. pylori*对细胞泌酸功能的抑制作用是通过下调壁细胞H⁺-K⁺-ATP酶的基因表达实现的。还有研究显示^[13,14], 人体血清生长激素素(ghrelin)的水平受*H. pylori*感染程度的影响, 但*H. pylori*对CAG患者ghrelin水平的影响研究结果尚不一致, 张颖等^[15]认为慢性胃炎患者中*H. pylori*感染者的ghrelin水平较非*H. pylori*感染者的显著降低; 而Cindoruk等^[16]的研究则认为*H. pylori*感染对CAG患者的ghrelin水平没有明显影响。

1.2 根除*H. pylori*治疗 根除*H. pylori*的首选方案是标准三联疗法(质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素或甲硝唑), 但近年来由于克拉霉素和甲硝唑的耐药性不断升高, 从而导致治疗效果明显下降, 寻求新的治疗方法及药物成为研究的热点。孙月梅^[17]研究发现, 采用洛赛克联合标准三疗法治疗CAG的*H. pylori*的根除率优于标准三联疗法。徐杲等^[18]采用标准三联疗法+益生菌治疗CAG的总有效率明显优于单纯的标准三联疗法。序贯疗法也是CAG的新疗法之一, 陈羽等^[19]和刘秋香等^[20]采用序贯疗法治疗CAG, 结果发现CAG治疗组的总有效率明显高于对照组传统三联疗法。郭广英等^[21]采用标准三联疗法加服三仁汤合连朴饮加减的方法, 研究表明CAG治疗组的总有效率明显高于对照组。张万岱^[22]认为常用的铋剂二联、三联治疗CAG, 虽然效果不错, 但治疗时间长, 抗生素易产生不良反应, 故选用克拉霉素, 甲硝唑或替硝唑和奥拉美唑三联疗法治疗1 wk, *H. pylori*的根除率可达90%-100%。

菌科, 菌体通常呈细长杆状, 无芽孢和荚膜, 适合生存于30℃-43℃的环境中。乳酸杆菌耐酸性强, 可在酸性环境下正常生长, 是目前公认的益生菌, 也是人和动物口腔、消化道和阴道的正常菌群的重要组成成员^[23-25]。乳酸菌对人体的作用包括: (1)调节人体的微生态平衡, 抑制病原菌的生长^[26]; (2)提高机体的免疫力; (3)合成多种维生素, 促进营养物质的吸收^[27]; (4)参与肠膜菌群的构成, 乳酸杆菌自身的某些特殊结构能够与肠乳膜细胞的受体发生紧密结合, 致使外来致病菌不能定植和入侵^[28]; (5)代谢产生大量的有机酸, 可以减少毒素和代谢产物的吸收。

2.2 乳酸杆菌的抗炎作用机制 乳酸杆菌是目前研究最为广泛的一种益生菌, 大量研究表明乳酸杆菌可以抑制*H. pylori*的增殖, 抑制特性呈菌株依赖性, 即不同菌种的乳酸杆菌对*H. pylori*的抑制活性不同^[29,30]。Maassen等^[31]观察肠系膜中的8种不同的乳酸菌菌株水平与炎症因子表达的关系, 发现致炎因子肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和IL-2的表达随着肠黏膜乳酸杆菌水平的升高而下降。另外, 研究^[32]发现乳酸杆菌的某些菌株, 如嗜酸乳杆菌CRL639、LB、NAS和DDS-1株以及*L. johnsonii* La1、*L. salivarius* WB 1004株及其代谢产物能抑制或杀灭*H. pylori*。目前对乳酸杆菌在人体内抑制*H. pylori*增殖的机制并不是完全清楚, 分析其可能的机制如下: (1)乳酸杆菌分泌的代谢产物有机酸可通过三羧酸循环使*H. pylori*失去生长繁殖所必需的能量, 从而抑制*H. pylori*的增殖^[33]; (2)*H. pylori*可通过黏附于胃黏膜上皮细胞对胃黏膜层造成损害, 而乳酸杆菌对胃上皮细胞有高度亲和力, 通过阻碍或抑制*H. pylori*对胃上皮细胞的黏附作用^[34], 减弱*H. pylori*对人体的炎性作用^[35]; (3)致病因子氨和二氧化碳是由尿素酶分解尿素产生的, 而乳酸杆菌可抑制尿素酶的活性。但王传芳等^[36]研究结果发现, 胃内自然存在的乳酸杆菌对体内*H. pylori*感染无明显作用。其原因可能为: (1)由于胃内自然存在的乳酸杆菌数量很少, 其代谢产物还不足以使*H. pylori*在体内的生长得到抑制^[37,38]; (2)并不是所有种类的乳酸杆菌及其菌株对*H. pylori*的生长都起抑制作用。

2 乳酸杆菌与CAG

2.1 乳酸杆菌的益生作用 乳酸杆菌属于乳酸杆

3 双歧杆菌与CAG

3.1 双歧杆菌的益生作用 双歧杆菌(*Bifidobacterium*)

是由法国学者于1899年从母乳营养儿的粪便中分离出来的, 厌氧的革兰氏阳性菌, 呈现L形、V形和Y形等多种^[39]。在胃肠道的数量随着年龄的增长而减少, 婴儿体内的双歧杆菌占肠道菌群总数的60%, 而60岁以上老人体内的双歧杆菌只占7.9%。

双歧杆菌的主要生理功能: (1)能够改善胃肠道菌群。菌群失调尤其是双歧杆菌大量减少可以导致肠道功能减退, 引起持续性和复发性感染, 肠道内适宜的双歧杆菌可以抑制病原体的致病作用, 一方面双歧杆菌能够阻止长期定居的侵入性病原体的影响; 另一方面双歧杆菌具有广谱抗菌物质, 对普通沙门菌属、李斯特菌属、志贺菌属都有抑制作用^[40]; (2)能够促进消化吸收。双歧杆菌合成的维生素和氨基酸, 提高钙离子的吸收, 促进胃肠道的消化吸收功能。其主要的原因为双歧杆菌和其他厌氧菌能够使被寄居体部位的pH和氧化还原电势(Eh)下降, 有利于二价铁和维生素D及钙的吸收^[41]; (3)润肠通便的作用。双歧杆菌产生的醋酸和乳酸能够促进肠道蠕动, 从而起到润肠通便的作用; (4)免疫调节作用。双歧杆菌可以使贴壁细胞激活分化, 分泌一种可溶性的因子, 刺激机体的免疫系统, 使B淋巴细胞的增殖分化, 参与免疫调节反应^[41]; (5)抗肿瘤的作用。人体肠道内的拟杆菌、梭状芽胞杆菌等腐生菌在代谢的过程中可产生致癌物质, 而益生菌如双歧杆菌可以通过使致癌物质失活、调节免疫等途径起到抑制肿瘤的功效^[42]。另外, 双歧杆菌可与胃肠上皮细胞密切接触, 构成胃肠道的定植抗力, 有序地定植在胃肠黏膜表面, 形成生物屏障, 从而阻止了致病菌和条件致病菌的定植和入侵。

3.2 双歧杆菌的抗炎作用 双歧杆菌的抗炎机制可能: (1)通过产生有机酸来阻碍*H. pylori*与胃黏膜的黏附作用, 从而可以起到抑制*H. pylori*生长繁殖的作用^[43]; (2)可以抑制*H. pylori*感染后的炎症反应, 徐桂芳等^[44]研究发现益生菌可以降低炎症因子如IL-8和干扰素(interferon, IFN)-1的水平。双歧杆菌四联活菌片具有黏附胃黏膜上皮细胞的能力, 对胃肠道微生态平衡至关重要。有研究^[45]表明CAG患者服用双歧杆菌四联活菌片后, ¹³C呼吸实验检验其*H. pylori*指数呈持续下降的趋势。唐捷等^[46]研究表明传统的三联疗法的*H. pylori*根除率不理想, 而联

合双歧杆菌三联活菌胶囊时, 根除率显著增高。双歧杆菌三联活菌胶囊复方制剂的主要成分为肠道益生菌, 这些益生菌主要包括长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌, 其中嗜酸性乳杆菌具有较强的耐酸性、对多种抗生素有耐药性。现代药理研究表明双歧杆菌三联活菌片具有改善肠道菌群失调引起的腹泻、便秘、胃部疾病、厌食、消化不良等症状的作用, 还可以提高机体免疫力和合成维生素^[47-49]。金花善等^[50]实验中的B1组用单纯的四联疗法, B2组在四联疗法的基础上加用双歧杆菌, 治疗结果发现两者的*H. pylori*根除率分别为76.7%和94.7%, 两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。莫雅娴^[51]将临床患者按奇偶数随机分为对照组和治疗组, 对照组用单纯的三联疗法进行治疗, 治疗组则在对照组治疗的基础上联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片, 结果对照组的总有效率为84.0%, 治疗组的为96.7%, 两者差异显著有统计学意义($P<0.05$)。

近年来双歧杆菌活菌制剂日益增多, 而有关双歧杆菌的基础研究仍相对薄弱。国内外对双歧杆菌正进行着更深入的研究, 定植机制是其热点之一。双歧杆菌黏附于肠道细胞上后通过改变肠道微环境而发挥定植作用^[52], 这是双歧杆菌定植的前提条件。双歧杆菌是通过黏附素发挥黏附作用的, 黏附作用受菌种、宿主自身条件的影响^[53], 而目前关于黏附素的认知尚不统一, 主要有脂磷壁酸说、黏附蛋白说和表面分子说等^[52]。

4 结论

正常情况下胃肠道菌群维系着人体的健康, 但当菌群失调时则会引发CAG等胃肠道疾病。*H. pylori*感染是最主要的致病因素, 因此提高*H. pylori*的根除率在临床治疗中尤为重要, 由于耐药性不断增强, 传统三联疗法的治疗效果明显下降, 而益生菌及其生物制剂能够有效的抑制*H. pylori*的生长增殖, 降低炎症反应, 且无耐药性, 可为CAG的防治提供一种新的治疗思路。

5 参考文献

- 1 Tomasello G, Bellavia M, Palumbo VD, Gioviale MC, Damiani P, Lo Monte AI. From gut microflora imbalance to mycobacteria infection: is there a relationship with chronic intestinal inflammatory diseases? *Ann Ital Chir* 2011; 82: 361-368 [PMID: 21988043]

■创新盘点

本文从胃肠道菌群与CAG的关系出发, 重点阐述与CAG发病密切相关的*H. pylori*的致病机制和根除治疗, 以及胃肠道常见益生菌乳酸杆菌和双歧杆菌的生理作用和抗炎机制, 对进一步认识CAG的发病机制和临床治疗提供一些新的启示。

应用要点

胃肠道菌群失调在胃肠疾病发生发展中的作用越来越受到关注。近年来有关胃肠道菌群在CAG发病中的作用机制研究也取得了一些进展, 本文重点阐述了*H. pylori*的致病机制及乳酸杆菌和双歧杆菌的抗炎机制, 为进一步开展胃肠道菌群在CAG发病机制和临床治疗中的研究提供新方向。

- 2 林根友, 谢海萍. 慢性萎缩性胃炎胃镜下不同病理改变与幽门螺杆菌感染的关系. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2400-2402
- 3 李萍, 张玉兰, 王宝西. 儿童幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的研究进展. 医学信息 2003; 16: 97-98
- 4 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144]
- 5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国幽门螺杆菌科研协作组. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 6 Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, Cook P, Anderson G, Morgan DR, Baker LH, Greenberg ER, Herrero R. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control* 2013; 24: 209-215 [PMID: 23263777 DOI: 10.1007/s10552-012-0117-5]
- 7 郑奕. 成年体检人群幽门螺杆菌感染的相关因素. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5412-5416
- 8 谢洋均, 王昌雄. 胃癌和胃癌病变中幽门螺杆菌及环氧化酶-2和p53的表达及相关性研究. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 122-123
- 9 苏国娟, 郭彦言. 胃黏膜细胞中FoxP3、TGF- β 1、IL-10的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. 世界华人杂志 2014; 22: 131-133
- 10 Smolka AJ, Backert S. How Helicobacter pylori infection controls gastric acid secretion. *J Gastroenterol* 2012; 47: 609-618 [PMID: 22565637 DOI: 10.1007/s00535-012-0592-1]
- 11 Saha A, Hammond CE, Beeson C, Peek RM, Smolka AJ. Helicobacter pylori represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut* 2010; 59: 874-881 [PMID: 20581234 DOI: 10.1136/gut.2009.194795]
- 12 李凤斐, 度维桓, 杨桂彬. ATP4B在不同程度胃黏膜病变中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. 北京医学 2014; 36: 12-14
- 13 Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6327-6333 [PMID: 19009647 DOI: 10.3748/wjg.14.6327]
- 14 Chuang CH, Sheu BS, Yang HB, Lee SC, Kao AW, Cheng HC, Chang WL, Yao WJ. Gender difference of circulating ghrelin and leptin concentrations in chronic Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2009; 14: 54-60 [PMID: 19191897 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00653.x]
- 15 张颖, 齐凤祥, 张志广. 根除幽门螺杆菌对慢性胃炎患者生长激素调素水平的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2951-2955
- 16 Cindoruk M, Yetkin I, Deger SM, Karakan T, Kan E, Unal S. Influence of H pylori on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1595-1598 [PMID: 17461454 DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.1595]
- 17 孙月梅. 用洛赛克对合并幽门螺杆菌感染的慢性胃炎患者进行治疗的效果分析. 当代医药论丛 2015; 13: 271-272
- 18 徐杲, 华娴, 华婷琰, 陆雯. 标准三联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌相关慢性胃炎的疗效. 山西医药杂志 2015; 44: 2470-2472
- 19 陈羽, 吴礼浩, 何兴祥. 中国序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌感染荟萃分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3365-3369
- 20 刘秋香, 牛福玉. 新序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎的疗效对比. 中国疗养医学 2015; 24: 1194-1195
- 21 郭广英, 郝亚杰, 姜瑞琴, 卢干. 中西医结合治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎. 内蒙古医学杂志 2014; 46: 477-479
- 22 张万岱. 中西医结合提高幽门螺杆菌根除率的探讨. 医学与哲学 2012; 33: 12-13
- 23 吕琼. 乳酸杆菌免疫作用的研究进展. 国际检验医学杂志 2009; 30: 54-56
- 24 Ritchie LE, Steiner JM, Suchodolski JS. Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 2008; 66: 590-598 [PMID: 19049654 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x]
- 25 蒲瑞雪, 郭红, 廖亚玲, 邹全明, 郭刚. 幽门螺杆菌对胃内正常菌群结构的影响. 第三军医大学学报 2010; 32: 450-453
- 26 Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365-378 [PMID: 2666378]
- 27 Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573-4580 [PMID: 9797324]
- 28 Coconnier MH, Liévin V, Bernet-Camard MF, Hudault S, Servin AL. Antibacterial effect of the adhering human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1046-1052 [PMID: 9145867]
- 29 Boonyaritichai S, Kuwabara K, Nagano J, Kobayashi K, Koga Y. Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2009; 14: 202-207 [PMID: 19702850 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00675.x]
- 30 Cui Y, Wang CL, Liu XW, Wang XH, Chen LL, Zhao X, Fu N, Lu FG. Two stomach-originated Lactobacillus strains improve Helicobacter pylori infected murine gastritis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 445-452 [PMID: 20101769 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.445]
- 31 Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, Boersma WJ, Claassen E. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. *Vaccine* 2000; 18: 2613-2623 [PMID: 10775795 DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00378-3]
- 32 Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of Helicobacter pylori infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-366 [PMID: 14522098]
- 33 Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, Black A, Hsing AW, Linet MS, Park Y, Schairer C, Berrington de González A. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Causes Control* 2012 Feb 1. [Epub ahead of print] [PMID: 22294499 DOI: 10.1007/s10552-012-9896-y]
- 34 Kim JE, Kim MS, Yoon YS, Chung MJ, Yum DY. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of Helicobacter pylori infection. *J*

- Microbiol* 2014; 52: 955-962 [PMID: 25277407 DOI: 10.1007/s12275-014-4355-y]
- 35 Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2097-2101 [PMID: 9820379 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00600.x]
 - 36 王传芳, 苏艳华, 杨南, 董全江, 王莉莉, 江曼, 战淑惠. 人胃粘膜乳酸杆菌与幽门螺杆菌感染的相关性. *现代生物医学进展* 2012; 12: 2937-2939
 - 37 Lorca GL, Wadström T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42: 39-44 [PMID: 11116395]
 - 38 Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, Felley C, Porta N, Rouvet M, Blum AL, Corthésy-Theulaz I. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-209 [PMID: 10343133 DOI: 10.1159/000007660]
 - 39 Grill JP, Crociani J, Ballongue J. Characterization of fructose 6 phosphate phosphoketolases purified from *Bifidobacterium* species. *Curr Microbiol* 1995; 31: 49-54 [PMID: 7767228]
 - 40 Djouzi Z, Andrieux C, Pelenc V, Somarriba S, Popot F, Paul F, Monsan P, Szylit O. Degradation and fermentation of alpha-gluco-oligosaccharides by bacterial strains from human colon: in vitro and in vivo studies in gnotobiotic rats. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 117-127 [PMID: 7592106]
 - 41 刘辉, 周迪, 刘文波, 张供岭, 柴同杰. 双歧杆菌的研究与应用. *山东家禽* 2002; 3: 36-38
 - 42 吕锡斌, 何腊平, 张汝娇, 李翠芹, 张玲, 朱秋劲. 双歧杆菌生理功能研究进展. *食品工业科技* 2013; 34: 353-358
 - 43 张洪涛, 卞煜锋, 张晓海, 姚敏, 施惠娟. 复方嗜酸乳杆菌片、双歧杆菌三联活菌胶囊配伍四联疗法根除幽门螺杆菌的临床研究. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 581-585
 - 44 徐桂芳, 赵东, 邹晓平. 益生菌对幽门螺杆菌感染幽门螺杆菌的C57BL/6小鼠胃粘膜IL-8、IFN-1以及IL-4、IL-10的调节效应. *胃肠病学* 2012; 17: 271-275
 - 45 袁春明. 奥美拉唑联合克拉霉素治疗慢性胃炎临床疗效探讨. *按摩与康复医学* 2012; 3: 94-95.
 - 46 唐捷, 龙云, 苏强, 夏小燕, 张惠. 4种方案治疗幽门螺杆菌感染的疗效比较. *临床医药* 2015; 24: 119-120
 - 47 孙丽群. 双歧杆菌四联活菌片联合埃索美拉唑、阿莫西林、克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染的临床研究. *临床消化病杂志* 2012; 24: 101-102
 - 48 余倩, 周蓉, 裴晓方, 刘衡川, 王国庆, 汪川, 林怡伶, 张玲琳, 苗俊杰. 双歧杆菌活菌液对肠道菌群调节效果的研究. *现代预防医学* 2008; 35: 4038-4039
 - 49 林麦连. 三联疗法联合双歧杆菌对幽门螺杆菌感染的消化性溃疡的治疗作用分析. *中国医学创新* 2011; 8: 163-164
 - 50 金花善, 李勋, 蔡英茂. 双歧杆菌四联活菌联合三联及四联疗法对幽门螺杆菌根除率的分析. *中外医疗* 2014; 33: 100-101
 - 51 莫雅娴. 益生菌联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的临床效果. *中国医药导报* 2015; 12: 122-125
 - 52 李航, 赵国华, 阚建全, 陈宗道. 双歧杆菌在肠道中定植机理的研究进展. *食品与发酵工业* 2004; 30: 67-70
 - 53 王长文, 张岚, 马洪波. 双歧杆菌对肠黏膜粘附及免疫调节功能的研究进展. *吉林医药学院学报* 2010; 31: 42-45

同符评价

本文通过文献分析探讨了胃肠道菌群中比较常见的几种细菌与CAG发病的关系, 认为主要致病因素为 *H. pylori* 感染; 而双歧杆菌和乳酸杆菌均为有益菌, 可以抑制 *H. pylori* 的增殖, 降低炎症反应. 该论文研究资料翔实, 立论充分, 研究结果对认识CAG的发病机制具有较好的科学意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝纤维化的影像学评价方法及研究进展

袁宇

■背景资料

我国肝脏疾病高发, 各种慢性肝病都会经过肝纤维化阶段并最终发展成为肝硬化。肝纤维化阶段如采取有效治疗可以延缓病程, 甚至发生逆转。如何准确有效地评估肝纤维化程度对于指导治疗有重要意义。随着各种新技术的应用, 影像学方法在肝纤维化的评价中起到越来越重要的作用。

袁宇, 天津医院超声科 天津市 300211

袁宇, 副主任医师, 主要从事腹部、血管等超声诊断方向的研究。

天津市卫计委基金资助项目, No. 2013KZ068

作者贡献分布: 本文综述由袁宇完成并审核。

通讯作者: 袁宇, 副主任医师, 300211, 天津市河西区解放南路406号, 天津医院超声科. pang5466@sina.com

收稿日期: 2016-02-13

修回日期: 2016-02-27

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-08

Imaging methods for evaluation of liver fibrosis

Yu Yuan

Yu Yuan, Department of Ultrasound, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Supported by: Tianjin Health Development Planning Commission Funded Projects, No. 2013KZ068

Correspondence to: Yu Yuan, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Tianjin Hospital, 406 Jiefang South Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. pang5466@sina.com

Received: 2016-02-13

Revised: 2016-02-27

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-08

Abstract

Liver fibrosis is a development stage of various chronic liver diseases. Since liver fibrosis is still a reversible process, the development of irreversible cirrhosis can be delayed or prevented

if the patient is early diagnosed and receives timely and effective treatment. Therefore, how to accurately, effectively and easily evaluate the severity of liver fibrosis remains a clinical problem to be solved. Ultrasound, CT and MRI are common examinations for hepatic lesions. Imaging examinations can non-invasively and accurately evaluate the degree of liver fibrosis. With the development and application of new imaging technologies, flexible technology has been widely applied in the assessment of liver fibrosis. This article reviews the application of various imaging modalities, especially elastic technology, for assessment of hepatic fibrosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Liver stiffness; Elastography; Ultrasonography; Magnetic resonance elastography

Yuan Y. Imaging methods for evaluation of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1532-1538
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1532.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1532>

摘要

肝纤维化是各种慢性肝病发展的必经阶段。肝纤维化尚属可逆的过程, 早期诊断与及时有效治疗可延缓或避免发展成为不可逆的肝硬化阶段。因此, 如何准确、有效、简便地评价肝纤维化的严重程度成为临床亟待解决的难题。超声、CT、核磁共振成像都是肝脏病变的常用检查手段, 影像学检查可以比较准确的无创性评估肝纤维化程度, 随着新技术的发展与应用, 弹性技术在肝纤维化

■同行评议者

曾宪春, 副主任医师, 贵州省人民医院影像科

评估中得到广泛应用. 本文就影像学评估肝纤维化的方法, 尤其是弹性技术的应用进展进行综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; 肝脏硬度; 弹性; 超声检查; 磁共振弹性成像

核心提示: 各种影像学检查方法可以比较准确地评估肝纤维化的严重程度. 随着各种新技术的开发应用, 尤其是弹性技术的应用, 丰富了影像学的内涵, 拓展了应用范围, 可以准确地评价肝脏自身硬度的变化, 具有重要的应用价值.

袁宇. 肝纤维化的影像学评价方法及研究进展. 世界华人消化杂志. 2016; 24(10): 1532-1538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1532.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1532>

0 引言

肝纤维化是各种不同病因的慢性肝脏疾病发展的共同病理结局, 继而渐进性地发展为肝硬化. 如能采取有效措施, 肝纤维化可被逆转, 但若诊疗不及时, 则会发展成为不可逆的肝硬化^[1]. 因此, 肝纤维化程度的准确评价对于慢性肝病患者疾病发展程度判断和治疗具有重要意义. 目前国际通用Metavia评分方法将肝纤维化分为F0-F4共五级. 肝脏穿刺活检仍然是临床检测肝纤维化程度的“金标准”, 但作为有创性检查有一定的局限性, 另外肝纤维化是一个动态过程, 反复穿刺来动态观察变化并不可行. 因此, 无创诊断肝纤维化成为许多学者的研究目标, 也是患者和临床的迫切需求. 本文对肝纤维化的影像学评价方法及研究进展进行简要综述.

1 常规超声技术对肝纤维化的评价

普通二维超声主要用于检查肝脏形态学变化, 当早期肝纤维化尚未发展到肝硬化阶段时, 由于没有明确的形态学改变, 声像图不易辨别. 彩色多普勒和频谱多普勒超声可以通过分析肝动脉、门静脉、脾静脉血流流速曲线来反映血流动力学变化, 并在一定程度上反映肝纤维化程度, 但对明确肝纤维化分级不够可靠, 重复性较低. 因此临床工作中普通超声不用于评价肝纤维化.

肝脏纤维化时, 肝内外血流动力学和微循环发生改变. 由于肝内阻力增高, 肝动脉、门静脉血液绕过肝血窦直接进入肝静脉系统. 造影剂微泡可作为示踪剂反映肝脏微循环的这一改变, 主要表现为造影剂通过肝循环的时间缩短. Li等^[2]报道随着肝纤维化的进展, 肝内渡越时间和造影剂在肝实质及门静脉内的达峰强度逐渐减小. 肝动脉-肝静脉渡越时间和门静脉-肝静脉渡越时间预测F2级肝纤维化的准确率分别为89.3%和92.6%; 预测肝硬化的准确率分别为72.1%和87.7%. Sugimoto等^[3]发现超声造影可明确区分F1与F2-4期、F1-2与F3-4期的肝纤维化, 前者灵敏度和特异度分别为87.7%和92.3%, 后者灵敏度和特异度分别为91.4%和91.4%. Ishibashi等^[4]通过对比了多项指标, 认为成像时间和最大峰值时间间隔与纤维化程度之间有明显的相关性, 诊断 \geq F2、 \geq F3及F4期的ROC曲线下面积分别为0.94、0.96和0.98. 由于受心脏功能的影响, 评价参数不一, 造影剂的种类、剂量、推注方式等多种因素影响, 诊断准确性受主观因素影响较大, 且需注射造影剂, 因此超声造影评价肝纤维化分级的价值还有待进一步研究.

2 弹性超声技术对肝纤维化的评价

生物组织体内不同组织结构之间的硬度会存在差异. 弹性成像就是利用这种组织特性, 通过施加一个内部或外部的动态或静态/准静态的刺激, 使组织结构产生一定程度的应变响应, 再利用数字信号或数字图像处理技术评估组织内部的响应情况, 进而反映组织内部的硬度信息. 超声弹性成像是应用较为广泛且比较准确的肝纤维化评估手段.

2.1 瞬时弹性成像技术 瞬时弹性成像(transient elastography, TE)技术是通过探头的超声转换器产生剪切波, 剪切波在不同硬度的组织中传播的速度有差异, 再采用脉冲回波超声捕获装置测定其速度, 通过剪切波速度可以定量计算出相应组织的硬度. 剪切波在组织中的传播速度与硬度呈正比. Chon等^[5]进行了包括2722例慢性乙型肝炎患者的Meta分析, 利用TE测量肝脏硬度与病理比较, 结果显示TE对肝纤维化分期有较好的诊断价值, 诊断 \geq F2、 \geq F3及F4期的ROC曲线下面积分别为0.859、0.887及0.929, 诊断截点分别为7.9、8.8、11.7 kPa. 此外TE在

■ 创新盘点

本文对多种影像学检查工具在评价肝纤维化方面的研究进展进行综述, 尤其对弹性技术应用方面重点突出, 将弹性超声和磁共振弹性成像同时重点综述的文献较少, 结构清楚, 内容全面.

■ 同行评议

本文比较全面的综述了多种影像学检查工具在评价肝纤维化严重程度方面的研究进展,尤其是弹性技术在该领域的应用进展较为详实,对于临床应用和科研具有一定的参考价值 and 借鉴意义。

对肝硬化并发症的预测中也有应用价值^[6-8]。

TE技术具有快速、无创、可定量及重复性好等优点,而且取样体积范围大,较之穿刺活检术更能反映肝脏的整体弹性硬度。但因其测量时不能实时显示肝脏二维声像图,故无法避开肝内管道系统对测量的影响,肋骨、肺气、腹水、皮下脂肪过厚等都会影响结果的准确性^[9],文献报道^[10]测量失败或不可靠的患者比例占16.3%。

2.2 声脉冲辐射力弹性成像技术 声脉冲辐射力弹性成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)技术利用声脉冲辐射力成像及剪切波传播原理,通过特定系统测量被测组织与周围组织的剪切波速度,进而用剪切波传播速度来估测组织硬度。剪切波速度越大,组织硬度越大。Friedrich-Rust等^[11]对518例慢性肝炎患者的Meta分析显示,ARFI诊断肝纤维化 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 期及F4期的平均曲线下面积分别达到0.87、0.91、0.93。Nierhoff等^[12]对3951例肝纤维化患者进行研究显示,ARFI对肝纤维化程度的诊断具有较好的诊断意义,尤其是F4期。

ARFI技术可应用于腹水、肋间隙窄以及重度肥胖患者,可以避开胆囊及肝内管系结构的影响,可使检测的成功率明显增高。ARFI技术也存在一些限制因素,如ARFI技术测量结果直接受检测深度的影响,不同的测量深度会导致结果出现差异^[11],此外取样容积和取样深度还会受到设备本身的限制。

2.3 实时剪切波弹性成像技术 实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)利用超声探头高速发射多点聚焦的脉冲至体内,使沿声束方向不同深度的组织几乎同时发生位移,产生前端类似圆锥形的平面剪切波,即“马赫锥”现象,同时采用超高速的图像处理技术检测剪切波的传播速度并成像,可以得到定量生物组织彩色弹性图,并可定量测量肝脏杨氏模量,杨氏模量值越大,肝纤维化程度越重。国外学者报道^[13]肝脏正常SWE测值为 $5.5 \text{ kPa} \pm 0.7 \text{ kPa}$,国内报道^[14]健康人肝脏杨氏模量为 $5.10 \text{ kPa} \pm 1.02 \text{ kPa}$,较为一致。一项对国内303例慢性乙型肝炎患者进行的较大样本量的研究结果显示SWE判断慢性乙型肝炎肝纤维化程度准确性较高^[15],诊断 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 及F4期的ROC曲线下面积分别为0.917、0.945及0.945,诊断截点分别为7.2、9.1、11.7 kPa。Jeong等^[16]通过

研究证明SWE准确程度可以与血清学检查相媲美。

SWE诊断效能较高,操作简便、可重复性较好,而且同样可用于腹腔积液患者^[17],与同原理的ARFI技术相比,SWE的生物安全性更高,因取样区域方便调节,取样面积较大,所以能减少取样误差,ROI最好取直径20-30 mm,以使取样更有代表性。

2.4 实时组织弹性成像技术 实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)技术属于压迫性的超声弹性成像,即检查者用探头对组织施加一定的压力使组织受压发生形变,将受压组织的位移信息转化为实时彩色图像,通过可视化的彩色编码反映所测组织的硬度。RTE是二维图像中解剖结构相对弹性的定性的显示,不能进行硬度的定量评估。RTE技术可结合组织弥散定量分析功能,可以通过自身心血管搏动形成的组织形变进行成像,减少了手动加压的人为因素影响,可重复性较好^[18]。

由于不是定量测量组织弹性,通过对两处所选区域的应变程度计算弹性比值可以减少主观影响因素。Ochi等^[19]选用含有小静脉血管的肝实质为参照物,Xie等^[20]选择肋间肌肉作为参照物,结果显示弹性比率越高代表肝实质弹性越低,即纤维化程度越高。Tomeno等^[21]提出肝纤维化指数方法可以转化为定量评估。利用弥散定量分析软件可以比较准确地定量分析弹性图像的参数分级。曾婕等^[22]研究显示以蓝色区域面积百分比与病理分期相关性最高,并具有良好的诊断价值。RTE和TE一样,也会受到肥胖、肋间隙窄、腹水等因素限制^[23],另外弹性图ROI定位时应至少在肝被膜下 10 mm ^[24]。

2.5 几种方法诊断价值的比较 上述几种弹性技术在诊断肝纤维化分期中均有较好的诊断效能,但是不同学者研究的结果并不统一。Sporea等^[25]对332例肝脏分别采用ARFI、TE和SWE技术评估其纤维化程度,发现ARFI技术的可靠性最高,特别是在肥胖人群中,TE和SWE的可靠性近似。Bota等^[26]对13项研究1163例肝纤维化的Meta分析发现,虽然TE检测不成功可能性是ARFI的3倍,但是两者总体诊断效能相当。另有学者通过对SWE、TE和ARFI比较发现,当 $\geq F3$ 时SWE诊断优于TE,当 $\geq F2$ 时SWE诊断优于ARFI,其余分期三者诊断效能类似^[10]。Chung等^[27]研究表明TE、ARFI、RTE均是评

价肝纤维化的有效方法,但是在显著纤维化时TE、ARFI的诊断效能略高于RTE.

3 CT技术对肝纤维化的评价

肝脏检查中CT也是较为常用的一种影像检查技术,但是与常规超声技术一样,只有肝脏形态学出现明显改变时才有诊断意义,故无法用于评价早期肝纤维化的程度. CT灌注成像是诊断活体组织、器官血流灌注情况新型影像学方式,主要通过同层动态扫描获得该层面内获得每个时间点密度曲线,计算出灌注参数,并根据处理后图像计算血流灌注情况. CT灌注成像可将组织的功能与形态进行结合,反映器官的血流动力学变化,其优势在于可以满足同时测定门静脉和肝动脉的血流灌注情况,且具有空间分辨率高、无创的特点. 在肝纤维化过程中,肝内胶原纤维增生和降解失衡,纤维结缔组织增生等变化,最终导致门静脉分支受压变窄,门静脉灌注减少,在肝脏形态学尚无明显改变时,通过CT灌注成像可以反应出这些血流动力学细微的变化. Wang等^[28]通过对动物实验研究发现在F0和F1之间具有统计学差异的指标只有门静脉灌注量一项指标,随着肝纤维化进展,肝动脉灌注量、肝动脉灌注指数、血流量三项指标也会随之增长,血容量指标无明显变化. Zhan等^[29]报道门静脉灌注、总肝灌注、增强峰值和肝灌注与肝硬化分期呈负相关;肝动脉灌注指数、达峰时间与肝硬化分期呈正相关. 肝动脉灌注指数,尤其是达峰时间对肝硬化具有较高的预测效能. 梁明帮等^[30]报道肝动脉灌注分数在肝纤维化分级中具有较大的诊断价值. CT灌注技术的发展虽然对肝纤维化有一定的应用价值,但是诊断价值有限,并未广泛应用于临床工作. 随着超声弹性技术的发展,国外学者对CT灌注技术的研究逐渐减少.

4 磁共振技术对肝纤维化的评价

与CT相比,磁共振技术不仅具有安全无辐射的优点,而且还具有较高的软组织分辨率,可以清晰地显示肝脏形态学变化,同时其拥有多种成像序列,可以对肝脏的功能和代谢情况做进一步的显示. Balassy等^[31]对磁敏感加权像研究发现肝/肌肉信号强度比值下降与纤维化程度增加明显相关,对F4期纤维化的ROC曲线下面积为0.93. 磁共振扩散加权成像(diffusion-

weighted imaging, DWI)可以检测活体组织水分子的热运动,可以通过水分子的运动状态来反映组织内的结构特点. Tosun等^[32]报道, b值设为1000时肝硬化患者的信号强度明显高于正常人. ADC值是DWI中最常用的指标,肝脏纤维化时肝内纤维细胞增生,胶原纤维沉积在肝脏细胞间质中,水分子活动受到限制,从而引起病变组织ADC值降低, ADC值与肝脏纤维化程度呈负相关^[33]. ADC值在肝硬化期诊断意义比较明确,在早期肝纤维化分期中敏感性稍差^[34]. 磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是在DWI基础上发展起来的核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术. 研究发现运用DWI和DTI重建获得的肝纤维化患者的ADC值均明显减低,但是传统DWI的所获得的ADC值更有助于肝纤维化和炎症的诊断^[32]. DTI所得出的FA值对轻中度的肝纤维化更为敏感^[35]. 但是也有许多学者报道^[36,37]DTI可作为检查肝纤维化较敏感的手段. 磁共振波谱成像技术(magnetic resonance spectrum, MRS)是以MRI基本原理及与化学位移和自旋耦合现象为基础来定量测定活体组织器官生化改变及代谢状态的一种无创性的功能成像技术. ³¹P-MRS能够揭示肝脏病变的生化变化,有学者认为磷酸单脂/磷酸二脂是检测肝硬化的敏感指标,可利用该指标对轻中度肝纤维化与肝硬化进行区分^[38]. 磁共振灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)通过测量血流动力学参数从而无创地评价组织的血流灌注状态. Nilsson等^[39]通过定量评估肝组织摄取钆的含量发现肝硬化期肝细胞功能降低且降低情况分布不均匀. Hagiwara等^[40]报道,灌注技术区分F0-2期与F3-4期的敏感性为77%,特异性为79%.

5 磁共振弹性成像对肝纤维化的评价

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)1995年首次被报道,近年来在国外得到迅速发展,国内对MRE的研究相对较少. MRE的3个基本步骤是首先由外界的弹力装置产生低频剪切波;再由连接装置将声波传递至肝脏,产生肝脏内质点的微小位移;通过检测质点位移计算剪切波速度,运用特殊的成像序列进行成像,从而得到组织弹性特征^[41].

目前对于MRE诊断肝纤维化的研究中多

数文献报道正常肝脏实质的硬度低于3.0 kPa^[42], 当肝脏硬度大于该数值时诊断肝纤维化的灵敏度为80%-90%, 特异度为90%-100%, 准确率为89%-99%^[43]. Ichikawa等^[44]报告随着肝纤维化的进展, 肝脏的平均硬度值也会增加. Kim等^[45]报道, 诊断肝硬化最佳截断值为4.15 kPa. 王威等^[46]综合1851例患者的Meta分析表明MRE对肝纤维化4个分期的AUC值分别为0.95、0.96、0.96、0.97, 表明MRE对肝纤维化各分期均具有很高的诊断价值. Lee等^[47]对361例乙型肝炎患者进行MRE检查, 成功率为92.5%, 不成功的原因12例机械波传导不良, 12例肝内铁质沉积过多, 3例呼吸运动伪影严重, 与组织学检查相对照, MRE具有较高的诊断准确性.

根据力学方程及波动理论, 肝脏体积大、均质且体表距离近有利于波的传播和计算, 是MRE体内应用最理想的脏器. 与超声弹性成像相比, MRE能反映肝脏的全貌, 无需选择声窗, 且不受皮下脂肪、脂肪肝、腹水、肋间隙过窄、测量范围有限及诊断医生主观性等因素的干扰^[48]. 因此MRE能够得到全肝和肝脏不同区域弹性的量化指标, 相比肝穿刺活检及超声弹性成像更全面, 且对各期肝纤维化分级的准确性更高, 是目前最有前景的无创性肝纤维化定量方法. Ichikawa等^[49]报告对比肝穿刺活检结果, MRE的准确性高于TE. Yoon等^[50]报告虽然MRE和SWE对肝纤维化的诊断结果呈中度相关, 但是MRE所得数据的可靠性要高于SWE. 一项包含了3110例患者的Meta分析表明, MRE对肝纤维化诊断的敏感性和特异性均高于ARFI, 尤其是在 $\leq F2$ 的早期诊断中效果更好^[51]. 另有研究报道^[52,53]MRE区分 $\geq F2$ 、 $\geq F3$ 和 $F4$ 的肝纤维化的能力明显高于DWI, 且具有更高的敏感性和特异性.

MRE同时也具有一定的局限性: (1)肝脏内过高的铁含量会导致信噪比受限; (2)相比于弹性超声检测时间更长; (3)需要专门的设备安装; (4)缺乏不同参数仪器, 如1.5 T和3.0 T MRI机以及不同品牌的产品间的可比性的研究. 因此, 对于肝纤维化诊断和分期绝对截断值并没有定论, 还需要进行更多的研究.

6 结论

肝纤维化是一个动态过程, 定期评价肝纤维化程度可以为治疗提供依据. 影像学检查具有安

全、无创、可重复性强等无可比拟的优势. 超声弹性成像和磁共振弹性成像的不断发展提高了对肝纤维化程度检测的准确性, 是对传统影像检查的一个重要补充. 随着影像技术的不断完善, 将会有更多技术能够在减少患者痛苦基础上为临床提供更多更准确的诊断信息.

7 参考文献

- Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79 [PMID: 19568569 DOI: 10.4103/1319-3767.45072]
- Li N, Ding H, Fan P, Lin X, Xu C, Wang W, Xu Z, Wang J. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1066-1075 [PMID: 20620694 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.04.012]
- Sugimoto K, Shiraiishi J, Moriyasu F, Ichimura S, Metoki R, Doi K. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience. *Eur Radiol* 2010; 20: 2749-2757 [PMID: 20571803 DOI: 10.1007/s00330-010-1852-1]
- Ishibashi H, Maruyama H, Takahashi M, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Assessment of hepatic fibrosis by analysis of the dynamic behaviour of microbubbles during contrast ultrasonography. *Liver Int* 2010; 30: 1355-1363 [PMID: 20704652 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02315.x]
- Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930 [PMID: 23049764 DOI: 10.1371/journal.pone.0044930]
- Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, Forns X. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51: 23-34 [PMID: 19839063 DOI: 10.1002/hep.23240]
- Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, Bureau C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 55: 1017-1024 [PMID: 21354450 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.051]
- Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991 DOI: 10.1111/liv.12003]
- Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 463-467 [PMID: 19322509 DOI: 10.1007/s10120-009-0044-9]

- 10.1007/s00534-009-0075-9]
- 10 Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol* 2014; 61: 550-557 [PMID: 24815876 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.044]
- 11 Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: e212-e219 [PMID: 22239521 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01537.x]
- 12 Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23: 3040-3053 [PMID: 23801420 DOI: 10.1007/s00330-013-2927-6]
- 13 Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, Chu SH, Chan AW, Choi PC, Ahuja AT, Chan HL, Chu WC. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013; 269: 910-918 [PMID: 23912619 DOI: 10.1148/radiol.13130128]
- 14 Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2549-2555 [PMID: 25282481 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008]
- 15 Zeng J, Liu GJ, Huang ZP, Zheng J, Wu T, Zheng RQ, Lu MD. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 2014; 24: 2572-2581 [PMID: 25027837 DOI: 10.1007/s00330-014-3292-9]
- 16 Jeong JY, Kim TY, Sohn JH, Kim Y, Jeong WK, Oh YH, Yoo KS. Real time shear wave elastography in chronic liver diseases: accuracy for predicting liver fibrosis, in comparison with serum markers. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13920-13929 [PMID: 25320528 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13920]
- 17 Hudson JM, Milot L, Parry C, Williams R, Burns PN. Inter- and intra-operator reliability and repeatability of shear wave elastography in the liver: a study in healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 950-955 [PMID: 23453379 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.12.011]
- 18 Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46: 350-358 [PMID: 20697747 DOI: 10.1007/s00535-010-0301-x]
- 19 Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, Tokumoto Y, Soga Y, Tada F, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1271-1278 [PMID: 22488593 DOI: 10.1002/hep.25756]
- 20 Xie L, Chen X, Guo Q, Dong Y, Guang Y, Zhang X. Real-time elastography for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1053-1060 [PMID: 22733854]
- 21 Tomeno W, Yoneda M, Imajo K, Suzuki K, Ogawa Y, Shinohara Y, Mawatari H, Fujita K, Shibata W, Kirikoshi H, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Evaluation of the Liver Fibrosis Index calculated by using real-time tissue elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 735-742 [PMID: 23216963 DOI: 10.1111/hepr.12023]
- 22 曾婕, 郑荣琴, 苏中振, 任杰. 弹性成像定量分析与肝纤维化分期的相关性研究. *中华超声影像学杂志* 2011; 20: 311-313
- 23 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-659 [PMID: 21146892 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033]
- 24 Orlacchio A, Bolacchi F, Antonicoli M, Coco I, Costanzo E, Tosti D, Francioso S, Angelico M, Simonetti G. Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE). *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 537-544 [PMID: 22341049 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.023]
- 25 Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, Ratiu I, Szilaski M. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1933-1941 [PMID: 23932281 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.05.003]
- 26 Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013; 33: 1138-1147 [PMID: 23859217 DOI: 10.1111/liv.12240]
- 27 Chung JH, Ahn HS, Kim SG, Lee YN, Kim YS, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim HS, Kim BS. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 156-164 [PMID: 23837140 DOI: 10.3350/cmh.2013.19.2.156]
- 28 Wang L, Fan J, Ding X, Sun J, Zhang M. Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 15276-15282 [PMID: 26629014]
- 29 Zhan Y, Wu Y, Chen J, Liu F, Han X. [Value of liver perfusion imaging of 256-slice CT in evaluation of the cirrhosis]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2016; 41: 44-50 [PMID: 26819424 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347]
- 30 梁明帮, 黎进莲, 安玉松, 霍润枝. CT肝灌注成像在肝纤维化诊断中的价值及影像特点分析. *中西医结合肝病杂志* 2015; 25: 295-297
- 31 Balassy C, Feier D, Peck-Radosavljevic M, Wrba F, Witoszynskyj S, Kiefer B, Reiter G, Dai Y, Ba-

- Ssalamah A. Susceptibility-weighted MR imaging in the grading of liver fibrosis: a feasibility study. *Radiology* 2014; 270: 149-158 [PMID: 23925270 DOI: 10.1148/radiol.13122440]
- 32 Tosun M, Inan N, Sarisoy HT, Akansel G, Gumustas S, Gürbüz Y, Demirci A. Diagnostic performance of conventional diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging for the liver fibrosis and inflammation. *Eur J Radiol* 2013; 82: 203-207 [PMID: 23122674 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.09.009]
- 33 Cece H, Ercan A, Yıldız S, Karakas E, Karakas O, Boyacı FN, Aydoğan T, Karakas EY, Cullu N, Ulas T. The use of DWI to assess spleen and liver quantitative ADC changes in the detection of liver fibrosis stages in chronic viral hepatitis. *Eur J Radiol* 2013; 82: e307-e312 [PMID: 23518145 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.02.022]
- 34 单崑, 陈思争. ADC在肝纤维化患者诊断中的应用价值研究(附56例报告). *医学影像学杂志* 2014; 24: 1172-1174
- 35 Lee Y, Kim H. Assessment of diffusion tensor MR imaging (DTI) in liver fibrosis with minimal confounding effect of hepatic steatosis. *Magn Reson Med* 2015; 73: 1602-1608 [PMID: 24733754 DOI: 10.1002/mrm.25253]
- 36 章雅琴, 胡跃群, 廖云杰, 容鹏飞, 王维. 犬肝纤维化模型MR弥散张量成像及其与CT灌注参数、VEGF表达的相关性. *中国医学影像技术* 2012; 28: 216-220
- 37 Cheung JS, Fan SJ, Gao DS, Chow AM, Man K, Wu EX. Diffusion tensor imaging of liver fibrosis in an experimental model. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32: 1141-1148 [PMID: 21031520 DOI: 10.1002/jmri.22367]
- 38 Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Fitzpatrick J, Crossey MM, Hamilton G, Goldin RD, Thomas HC, Vennart W, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD. A comparison of 31P magnetic resonance spectroscopy and microbubble-enhanced ultrasound for characterizing hepatitis c-related liver disease. *J Viral Hepat* 2011; 18: e530-e534 [PMID: 21914073 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01455.x]
- 39 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, Jonas E. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol* 2013; 86: 20120653 [PMID: 23403453 DOI: 10.1259/bjr.20120653]
- 40 Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology* 2008; 246: 926-934 [PMID: 18195377]
- 41 Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 2010; 23: 497-511 [PMID: 20544947 DOI: 10.1002/ca.21006]
- 42 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 544-555 [PMID: 23423795 DOI: 10.1002/jmri.23731]
- 43 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: clinical applications. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 887-896 [PMID: 24270110 DOI: 10.1097/RCT.0000000000000032]
- 44 Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Araki T. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Magn Reson Med Sci* 2012; 11: 291-297 [PMID: 23269016 DOI: 10.2463/mrms.11.291]
- 45 Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology* 2013; 268: 411-419 [PMID: 23564711 DOI: 10.1148/radiol.13121193]
- 46 王威, 温锋, 赵相轩, 石喻, 王悦人, 郭启勇. 磁共振弹性成像评价肝纤维化分期的Meta分析. *中国临床医学影像杂志* 2015; 26: 329-333
- 47 Lee JE, Lee JM, Lee KB, Yoon JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B viral infection using magnetic resonance elastography. *Korean J Radiol* 2014; 15: 210-217 [PMID: 24643284 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.210]
- 48 Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ. Magnetic resonance elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34: 81-88 [PMID: 23395320 DOI: 10.1053/j.sult.2012.11.007]
- 49 Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Tatsumi A, Enomoto N, Matsuda M, Fujii H, Onishi H. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 26-30 [PMID: 25308096 DOI: 10.1016/j.mri.2014.10.003]
- 50 Yoon JH, Lee JM, Joo I, Lee ES, Sohn JY, Jang SK, Lee KB, Han JK, Choi BI. Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation. *Radiology* 2014; 273: 772-782 [PMID: 25007047 DOI: 10.1148/radiol.14132000]
- 51 Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, McCarthy RJ, Larson AC, Miller FH. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Abdom Imaging* 2015; 40: 818-834 [PMID: 24711064 DOI: 10.1007/s00261-014-0137-6]
- 52 Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2012; 56: 239-247 [PMID: 22278368 DOI: 10.1002/hep.25610]
- 53 Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, Fasanati CW, Bolster B, Shah S, Zuehlhdsorff S, Omary RA, Ehman RL, Miller FH. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 553-561 [PMID: 21343496 DOI: 10.2214/AJR.10.4580]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



肝癌射频消融术后残余癌影像学评估的研究进展

苒新伟, 马秀现, 朱荣涛, 李健

苒新伟, 马秀现, 朱荣涛, 李健, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

苒新伟, 在读硕士, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 苒新伟负责文献检索与论文撰写; 马秀现负责审阅与修改; 朱荣涛与李健查找部分文献。

通讯作者: 马秀现, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科。
maxiuxian2013@163.com
电话: 0371-67967127

收稿日期: 2016-01-24

修回日期: 2016-02-19

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-04-08

Imaging evaluation of residual cancer after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Rong-Tao Zhu, Jian Li

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Rong-Tao Zhu, Jian Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiu-Xian Ma, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. maxiuxian2013@163.com

Received: 2016-01-24

Revised: 2016-02-19

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and only a few

patients have the chance of surgical resection. Radiofrequency ablation (RFA) is a good treatment for patients with unresectable liver cancer. The existence of residual cancer after radiofrequency ablation has a direct impact on the prognosis of patients, so it is important to accurately determine whether there is residual cancer after RFA treatment in order to reduce the local recurrence and prolong the survival time of patients. In this paper, we discuss the evaluation of residual cancer after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma by ultrasound (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), digital subtraction angiography (DSA) and nuclear medicine modalities.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Radiofrequency ablation; Residual cancer; Evaluation

Chang XW, Ma XX, Zhu RT, Li J. Imaging evaluation of residual cancer after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1539-1544 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1539>

摘要

原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 只有少部分患者有手术切除的机会。对于无法手术切除的肝癌患者, 射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种较好的治疗方法。射频消融术后残余癌的存在直接影响患者预后, 故如何通过影像学检查准确判断RFA治疗后是否存在残余癌, 以便

背景资料

原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 但只有20%-30%的患者有手术切除的机会。射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种有效的替代疗法, 通过影像学检查技术对RFA治疗后残余癌进行评估, 有助于改善患者预后, 延长患者生存期。

同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

■ 研发前沿

利用超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)和核医学等检查技术对肝癌RFA后残余癌进行评估是研究的热点, 如何选择恰当的影像检查方法及时机是亟待研究的问题。

及时补充治疗, 对于减少术后局部复发, 延长患者生存期具有重要意义。本文就超声(ultrasound, US)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)和核医学等检查技术在肝癌RFA后残余癌的评价作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; 射频消融术; 残余癌; 评估

核心提示: 射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)对于不适合手术切除的原发性肝癌患者是一种有效的治疗方法。射频消融术后残余癌的存在直接影响患者预后, 因此通过影像学检查对RFA治疗后残余癌进行评估具有重要意义。

袁新伟, 马秀现, 朱荣涛, 李健. 肝癌射频消融术后残余癌影像学评估的研究进展. 世界华人消化杂志. 2016; 24(10): 1539-1544
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1539>

0 引言

原发性肝癌是世界上第五大最常见的恶性肿瘤, 位于癌症相关死因的第3位, 手术切除是治疗肝癌的一种传统方式, 但多数肝癌患者出现临床症状时已中晚期, 只有20%-30%的患者有手术切除的机会^[1-5]。对于不适合手术切除的肝癌患者, 射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是一种可行的替代疗法^[6-10]。众多临床研究报告表明RFA能够对小肝癌起到完全杀灭和根治的作用, 其治疗小肝癌的疗效接近手术切除^[11,12]。然而, 残余肿瘤的存在直接影响患者预后, 由于血管阻止射频热量的传播以及肿瘤的大小、形态和密度的影响, 肿瘤组织并非都能完全消融^[6,13,14]。故如何准确判断RFA治疗后是否存在残留肿瘤, 以便及时补充治疗, 对于减少术后局部复发, 延长患者生存期具有重要意义。

1 超声

1.1 常规超声 常规超声可通过观察病灶大小、回声、有无彩色血流信号来提示肿瘤病灶是否坏死。RFA后坏死的肿瘤组织表现为回声增强, 如果RFA后凝固坏死区明显大于术前肿瘤区, 即有足够的安全边缘, 提示肿瘤坏死完

全^[15]。彩色多普勒血流显像(color doppler flow imaging, CDFI)和彩色多普勒能量图显像(color doppler power imaging, CDPI)显示肿瘤内血流信号消失, 可认为肿瘤完全坏死。肿瘤残留表现为病灶明显增大, 边缘有弱回声结节, CDFI可见动脉样血流信号。由于残留肿瘤组织与凝固性坏死的回声相近, 且彩色多普勒超声对低速血流检出的敏感性较低, 故常规超声很难将消融区域和残余肿瘤区分开, 不能准确反映RFA后肿瘤组织是否消融完全^[16]。

1.2 对比增强超声 对比增强超声(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是利用微泡造影剂显示肝脏和瘤体内的血流微循环分布状况, 是评价肝癌RFA疗效的有效方法之一^[17-20]。CEUS评价RFA疗效标准如下: (1)CEUS结果阳性: 消融病灶动脉期出现结节状、斑片状增强, 门脉期及延迟期消退; (2)CEUS结果阴性: 消融病灶三期无增强^[21]。Ricci等^[22]研究表明, 评价肝癌RFA疗效方面, CEUS的准确性堪比增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。Kisaka等^[17]利用虚拟超声(virtual sonographic, VUS)图像与CEUS图像结合来判断消融范围是否达到安全边界, VUS-CEUS评价局部疗效的灵敏性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为92.3%、76.9%、80.0%、90.9%和84.6%。但CEUS只能对选定的部位及切面进行观察, 不能一次显示整个肝脏的影像, 可能漏掉病灶。

2 CT

2.1 CT平扫 RFA后CT显示整个靶肿瘤及消融区边缘低密度, 随着术后时间的延长, 低密度消融区体积缩小。有时在消融区域中央, 沿着电极针道出现高密度影, 这是由病灶内出血或细胞明显脱水所致, 通常于术后1 mo消失^[23]。病理学研究表明低密度消融区为组织的凝固性坏死, CT及MRI平扫显示的坏死范围与大体标本的相关性较好, 但其直径一般要比病理标本上的实测值小2 mm左右, 而B超显示的坏死范围与病理标本的相关性较差^[24]。一般情况下, 消融区边缘应该厚达0.5-1.0 cm, 才可认为消融彻底^[25]。

2.2 CT增强扫描 增强CT或MRI是评价RFA疗效的较好标准, RFA后早期, 完全消融表现为增强CT图像上消融区域无强化, 有时在消融

■ 相关报道

随着PET/CT检查技术的不断发展, 采用分子影像学技术可以对恶性肿瘤组织进行早期准确定位。Sham等对原发性肝癌进行PET检查中关于⁸⁹Zr-αGPC3-F(ab')₂的研究有了较新的进展。

区域的边缘出现一环形强化影, 表现为相对同心、均质、内缘光滑无结节, 是肝脏组织短暂充血及炎症反应所致, 一般1 mo后消失; 消融边缘残余肿瘤强化与良性消融边缘强化不同, 表现为分散状、结节状、偏心位^[26]。之后, 完全消融的区域将变得更加清晰、均质, 体积开始缩小, 消融区和正常组织的分界面变得清晰分明; 分界面模糊不清预示肿瘤复发。Passera等^[27]利用CT图像融合技术对8例肝癌患者RFA后进行检查, 结果显示, 6例患者未达到肿瘤完全消融, 残余癌所占的百分比为5.12%-35.92%, 实现了对RFA疗效的精确定量评估。然而, 有学者提出RFA后3 mo内的短期CT随访并非是一种可靠的评价方法, 随访中病灶无强化并不能说明消融完全^[28], 进一步的CT或MRI随访是必要的。

2.3 CT灌注成像 CT灌注成像(computed tomography perfusion imaging, CTPI)是注射对比剂后, 测量组织内像素密度的改变, 来间接反映组织的血管分布; CTPI可以无创地定量重复获取肿瘤新生血管的灌注参数, 残余肿瘤组织高度血管化, 维持肿瘤再生的新生血管灌注增加^[29-31], 由此判断肿瘤是否消融完全。Ippolito等^[30]对14例HCC患者RFA后4 mo进行CTPI检查, 结果显示, 残余肿瘤和完全消融区域之间, 灌注参数、动脉期灌注参数、肝灌注指数具有显著性差异($P<0.05$)。陈涛等^[32]对72个小肝癌病灶RFA后行CT灌注扫描, 认为CT灌注扫描可以鉴别RFA治疗后炎症反应带及肿瘤残留, 有助于早期发现肿瘤残留。

3 MRI

3.1 常规MRI RFA后, 如肿瘤完全坏死, 则肿瘤区域在T1WI表现为等或高信号, 在T2WI表现为从术前的相对高信号转变为均匀一致的等或相对低信号; 如有肿瘤存活, 则该存活区域在T1WI上呈不均匀的等低混杂信号, 在T2WI上呈相对高信号^[33]。Koda等^[34]研究表明, RFA后2-7 h用MRI平扫, 在T1WI上可以准确识别肿瘤周边消融边缘(ablative margin, AM)的存在, 与增强CT相比, MRI平扫能更早、更简便地评估AM。但坏死区域周围水肿、出血、炎症等导致的高信号干扰残存肿瘤的鉴别, T2WI判断肿瘤是否存活比较困难^[33,35]。

3.2 MRI增强扫描 增强MRI是评估肝癌RFA

疗效的常用手段。RFA后, 采用Gd-DTPA动态增强扫描, 动脉期、门脉期和延迟扫描肿瘤无异常强化, 提示肿瘤组织已完全凝固坏死; 当在消融部位出现动脉期明显强化、门脉期迅速消退的结节或弧形影像时, 提示肿瘤残留^[33]。与CT类似, 由于充血和炎症, 消融区周围会出现一强化环, 应用肝脏特异性MRI造影剂ferucarbotran可比增强CT更早地鉴别良性强化环与残余肿瘤^[36]。Kakite等^[37]评估了SPIO(superparamagnetic iron oxide)增强MRI在判断小型猪模型RFA后AM的作用, 结果显示, 增强MRI可以准确显示RFA后AM, 表现为环绕病灶的低信号环。Mori等^[38]对21例患者的研究发现用肝特异性MRI造影剂ferucarbotran增强的MRI能有效地显示RFA后肿瘤周围的AM, 发现残余肿瘤。Makino等^[39]研究表明采用RFA前后Gd-EOB-DTPA增强MRI融合图像, 可以准确评价RFA疗效, 其敏感性高于CT融合图像。

3.3 磁共振弥散加权成像 磁共振弥散加权成像(MR diffusion-weighted imaging, MR-DWI)是检测组织内水分子随机热运动即布朗运动的影像学技术, 是分子水平的MRI^[40,41]。Holzapfel等^[42]研究表明, 使用磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)呼吸触发单次回波平面成像(single-shot echo-planar imaging, SSEPI)序列可以准确鉴别直径<1 cm的肝脏恶性肿瘤, 其敏感性和特异性分别为90.8%、89.9%。Liu等^[43]对新西兰大白兔VX2肝移植瘤模型进行RFA前后DWI检查, 结果显示, RFA后不同组织的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值具有显著性差异($P<0.001$), 坏死组织的ADC值显著低于存活肿瘤组织。目前应用此技术评价肝癌RFA的临床价值尚未得到充分肯定, 需结合常规和增强MRI扫描。

3.4 磁共振灌注成像 磁共振灌注成像(MR perfusion-weighted imaging, MR-PWI)原理与CTPI类似, 用以反映组织内血流灌注情况及微血管分布, 通过得到感兴趣区(regions of interest, ROIs)的时间-信号强度曲线来定量获取组织血流灌注信息^[44]。郑后军^[45]采用MR-RWI评价3组共21只新西兰大白兔VX2肝癌RFA疗效, 结果显示, 全部新西兰大白兔VX2肝癌RFA前后肿瘤中心的最大增强斜率和阳性增强积分的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),

■创新盘点

本文在传统影像学检查技术上对多种最新影像检查技术的研究做了详实的综述, 全面总结肝癌射频消融术后残余癌的影像学评估。

应用要点

根据患者的个体差异, 选择恰当的影像检查方法及时机, 必要时综合多种影像评估方法, 准确地对肝癌RFA疗效进行评价, 有利于及时补充治疗, 减少术后局部复发, 提高患者的长期生存率。

特别是正性增强积分能准确鉴别肿瘤RFA后坏死区域。目前对MR-PWI的扫描序列、速率、最佳扫描时机等的选择有待进一步探讨。

4 数字减影血管造影

数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)可观察肝内血管的分布和形态, 直观地显示肝癌RFA后肿瘤消融区的变化及边缘征象, 监控肿瘤早期血管改变, 有利于尽早发现残留肿瘤。陈永富等^[46]对35例患者的41个肝癌结节RFA前后行DSA血管造影, 结果显示: (1) 消融区病灶灭活征象: 肿瘤血管和肿瘤染色完全消失, 原肿瘤血管和肿瘤染色区成血管空虚改变和肝实质相染色缺损改变; (2) 肝癌残留征象: 肿瘤血管残留: 动脉期见肝动脉增粗, 分支增多, 病灶内可见不规则的小斑点状血管湖; 肿瘤染色残留: 病灶边缘见不规则的造影剂浓染, 通过导管注入碘油+化疗药时, 肿瘤染色区内可见碘油沉积。但DSA属创伤性检查, 且费用较高, 故不作为RFA后常规影像评估手段。

5 PET/CT

¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxy glucose, ¹⁸F-FDG)PET-CT集PET的功能代谢成像与CT的解剖定位成像于一体, 在恶性肿瘤诊断、分期及疗效评价中有独特应用价值^[21,47,48]。RFA后, PET/CT显像上: 肿瘤完全消融表现为病灶呈完全放射性缺损; 病灶范围内局灶性核素浓聚, 提示局部肿瘤残留; 肿瘤边缘正常肝组织受热损伤引起的炎症反应表现为病灶范围外环形均匀的低强度核素浓聚, 与残留肿瘤局灶性、结节性的高强度浓聚有所不同^[49]。Chen等^[50]对28例患者的33个肝癌结节于RFA后行FDG-PET、MRI、CT检查, 结果显示, 检测残余肿瘤方面, FDG-PET、MRI、CT三者的敏感性、特异性、准确性分别为: FDG-PET: 94.1%、66.7%、66.7%; MRI: 81.3%、87.5%、62.5%; CT: 87.9%、75.0%、64.3%, FDG-PET的敏感性和准确性优于MRI和CT。畅智慧等^[51]用Meta分析方法评价¹⁸F-FDG PET、CT及PET/CT对肝癌RFA后残余瘤的诊断价值, 发现导致应用PET/CT的研究间存在明显异质性的主要原因是肿瘤的组织学类型及RFA后PET/CT复查的时间。¹⁸F-FDG PET/CT对原发性肝癌, 特别是高分化的肝细胞癌不够敏感, 可能出现假阴性。RFA后2-3 d, 坏死区域周围

出现组织再生和炎症反应, 引起核素浓聚, 可能掩饰消融区域的残余肿瘤, 研究^[49]表明, RFA后24 h内行PET/CT复查, 可以有效避开术后炎症反应的干扰, 及时、准确地评价RFA疗效, 帮助临床制定进一步治疗方案。Sham等^[52]采用分子影像学技术, 对8 wk雌性裸鼠原发性肝癌进行PET检查, 结果显示, ⁸⁹Zr-αGPC3-F(ab')₂能够清晰地识别肝癌细胞表面特异性受体GPC3, 对肝癌进行早期准确定位。PET/CT具有空间分辨率高和定位准确的特点, 能及时检出治疗后残余病灶, 可观察肝内情况, 还可监控全身各处的代谢水平, 将会越来越普遍地用于评价RFA治疗肝癌的疗效。

6 结论

现在任何单一的一种影像学方法都还不能准确判断RFA后有无少量残存肿瘤, 因此只有根据患者的个体差异, 选择恰当的影像检查方法及时机, 必要时综合多种影像评估方法, 才能更准确地对RFA疗效进行评价, 并做出相应的临床处理, 提高患者的长期生存率。

7 参考文献

- Chen X, Xiao E, Shu D, Yang C, Liang B, He Z, Bian D. Evaluating the therapeutic effect of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization by magnetic resonance perfusion imaging. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 109-113 [PMID: 24284371 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363716e]
- 杨薇. 影像引导射频消融治疗较大肝癌的现状 & 前景. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4771-4777
- Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 104685 [PMID: 21994847 DOI: 10.4061/2011/104685]
- Xu X, Luo L, Chen J, Wang J, Zhou H, Li M, Jin Z, Chen N, Miao H, Lin M, Dai W, Ahuja AT, Wang YX. Acoustic radiation force impulse elastography for efficacy evaluation after hepatocellular carcinoma radiofrequency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 901642 [PMID: 24895624 DOI: 10.1155/2014/901642]
- Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency ablation of liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10: 38-46 [PMID: 17980317 DOI: 10.1053/j.tvir.2007.08.006]
- McDermott S, Gervais DA. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30: 49-55 [PMID: 24436517 DOI: 10.1055/s-0033-1333653]
- Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2010; 2: 417-424 [PMID: 21179308 DOI: 10.4329/wjr.v2.i11.417]
- Vanagas T, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas

- G. Radiofrequency ablation of liver tumors (II): clinical application and outcomes. *Medicina* (Kaunas) 2010; 46: 81-88 [PMID: 20440080]
- 9 Padma S, Martinie JB, Iannitti DA. Liver tumor ablation: percutaneous and open approaches. *J Surg Oncol* 2009; 100: 619-634 [PMID: 20017157 DOI: 10.1002/jso.21364]
- 10 成建萍, 倪雪君, 周国雄, 丁晓凌, 张海峰, 于秀. 超声引导下射频消融治疗原发性肝癌46例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1412-1416
- 11 陈敏山. 肝癌的射频消融治疗评价. *中华普通外科杂志* 2011; 26: 449-451
- 12 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 13 Smith S, Gillams A. Imaging appearances following thermal ablation. *Clin Radiol* 2008; 63: 1-11 [PMID: 18068784]
- 14 孙兴伟, 靳勇, 白旭明, 程龙, 顾星石, 原强, 荆剑. 术前碘油栓塞对原发性肝癌消融率的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5859-5863
- 15 Hotta N, Tagaya T, Maeno T, Ayada M, Sato K, Ishikawa T, Okumura A, Fukuzawa Y, Kakumu S. Advanced dynamic flow imaging with contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of tumor vascularity in liver tumors. *Clin Imaging* 2005; 29: 34-41 [PMID: 15859016]
- 16 Meloni MF, Andreano A, Franza E, Passamonti M, Lazzaroni S. Contrast enhanced ultrasound: Should it play a role in immediate evaluation of liver tumors following thermal ablation? *Eur J Radiol* 2012; 81: e897-e902 [PMID: 22658846 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.05.002]
- 17 Kisaka Y, Hirooka M, Koizumi Y, Abe M, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Contrast-enhanced sonography with abdominal virtual sonography in monitoring radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 138-144 [PMID: 20014137 DOI: 10.1002/jcu.20654]
- 18 Zheng SG, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Liu GJ, Liu LN. Role of contrast-enhanced ultrasound in follow-up assessment after ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 855-865 [PMID: 23430451 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.855]
- 19 Salvatore V, Bolondi L. Clinical impact of ultrasound-related techniques on the diagnosis of focal liver lesions. *Liver Cancer* 2012; 1: 238-246 [PMID: 24159588 DOI: 10.1159/000343838]
- 20 Salvaggio G, Campisi A, Lo Greco V, Cannella I, Meloni MF, Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasonography with second-generation ultrasound contrast agent and multidetector CT. *Abdom Imaging* 2010; 35: 447-453 [PMID: 19562414 DOI: 10.1007/s00261-009-9551-6]
- 21 Wang XY, Chen D, Zhang XS, Chen ZF, Hu AB. Value of 18F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy or radiofrequency ablation: a comparative study with contrast-enhanced ultrasound. *J Dig Dis* 2013; 14: 433-438 [PMID: 23615075 DOI: 10.1111/1751-2980.12064]
- 22 Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzi M, Meloni F, Calliada F, Erturk SM, D'Andrea V, D'Ambrosio U, Passariello R. Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009; 30: 252-258 [PMID: 19280552 DOI: 10.1055/s-2008-1027727]
- 23 Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 2008; 28: 379-390; discussion 390-392 [PMID: 18349446 DOI: 10.1148/rg.282075038]
- 24 宋莉, 邹英华. 射频消融治疗肝脏恶性肿瘤影像学随访进展. *当代医学* 2009; 15: 496-499
- 25 Brennan IM, Ahmed M. Imaging features following transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34: 336-351 [PMID: 23895906 DOI: 10.1053/j.sult.2013.04.004]
- 26 Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 11-17 [PMID: 19924474 DOI: 10.1007/s00270-009-9736-y]
- 27 Passera K, Selvaggi S, Scaramuzza D, Garbagnati F, Vergnaghi D, Mainardi L. Radiofrequency ablation of liver tumors: quantitative assessment of tumor coverage through CT image processing. *BMC Med Imaging* 2013; 13: 3 [PMID: 23324557 DOI: 10.1186/1471-2342-13-3]
- 28 Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, Comans EF, Golding RP, van Kuijk C. Early detection of local RFA site recurrence using total liver volume perfusion CT initial experience. *Acad Radiol* 2009; 16: 1215-1222 [PMID: 19524457 DOI: 10.1016/j.acra.2009.03.023]
- 29 Ippolito D, Fior D, Franzesi CT, Capraro C, Casiraghi A, Leni D, Vacirca F, Corso R, Sironi S. Tumour-related neoangiogenesis: functional dynamic perfusion computed tomography for diagnosis and treatment efficacy assessment in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 916-922 [PMID: 25023006 DOI: 10.1016/j.dld.2014.06.002]
- 30 Ippolito D, Bonaffini PA, Capraro C, Leni D, Corso R, Sironi S. Viable residual tumor tissue after radiofrequency ablation treatment in hepatocellular carcinoma: evaluation with CT perfusion. *Abdom Imaging* 2013; 38: 502-510 [PMID: 22743839 DOI: 10.1007/s00261-012-9924-0]
- 31 Wang Y, Hobbs BP, Ng CS. CT Perfusion Characteristics Identify Metastatic Sites in Liver. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 120749 [PMID: 26509144 DOI: 10.1155/2015/120749]
- 32 陈涛, 潘爱珍, 黄慧玲, 周娉英, 余田. CT灌注扫描对小肝癌射频治疗后疗效的评价. *中国CT和MRI杂志* 2014; 12: 99-101
- 33 张智坚, 吴孟超, 刘崎, 陈栋. 不同影像方法对射频消融治疗肝癌疗效的评价. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 616-619
- 34 Koda M, Tokunaga S, Miyoshi K, Kishina M, Fujise Y, Kato J, Matono T, Okamoto K, Murawaki Y, Kakite S. Assessment of ablative margin by unenhanced magnetic resonance imaging after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2730-2736 [PMID: 22730446 DOI: 10.1016/j.eurrad.2012.05.002]

■名词解释

射频消融术: 通过射频发生器产生热量, 从而使肿瘤细胞达到一定温度发生凝固性坏死的肿瘤治疗方法, 具有疗效确切、并发症少、可重复操作等优点。

同行评价

本文就超声、CT、MRI、DSA和PET-CT等影像检查技术在肝癌射频消融术后残余癌的评估做了全面综述。信息量大, 对临床应用有较好的参考作用。

- 22137612 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.013]
- 35 Cernicanu A, Lepetit-Coiffé M, Viallon M, Terraz S, Becker CD. New horizons in MR-controlled and monitored radiofrequency ablation of liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7: 160-166 [PMID: 17981524 DOI: 10.1102/1470-7330.2007.0022]
- 36 Koda M, Tokunaga S, Fujise Y, Kato J, Matono T, Sugihara T, Nagahara T, Ueki M, Murawaki Y, Kakite S, Yamashita E. Assessment of ablative margin after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma; comparison between magnetic resonance imaging with ferucarbotran and enhanced CT with iodized oil deposition. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1400-1404 [PMID: 21440397 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.004]
- 37 Kakite S, Fujii S, Nakamatsu S, Kanasaki Y, Yamashita E, Matsusue E, Ouchi Y, Kaminou T, Tokunaga S, Koda M, Ogawa T. Usefulness of administration of SPIO prior to RF ablation for evaluation of the therapeutic effect: an experimental study using miniature pigs. *Eur J Radiol* 2011; 78: 282-286 [PMID: 21296516 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.048]
- 38 Mori K, Fukuda K, Asaoka H, Ueda T, Kunimatsu A, Okamoto Y, Nasu K, Fukunaga K, Morishita Y, Minami M. Radiofrequency ablation of the liver: determination of ablative margin at MR imaging with impaired clearance of ferucarbotran--feasibility study. *Radiology* 2009; 251: 557-565 [PMID: 19251941 DOI: 10.1148/radiol.2512081161]
- 39 Makino Y, Imai Y, Igura T, Hori M, Fukuda K, Sawai Y, Kogita S, Fujita N, Takehara T, Murakami T. Comparative evaluation of three-dimensional Gd-EOB-DTPA-enhanced MR fusion imaging with CT fusion imaging in the assessment of treatment effect of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2015; 40: 102-111 [PMID: 25052767 DOI: 10.1007/s00261-014-0201-2]
- 40 Türkbey B, Aras Ö, Karabulut N, Turgut AT, Akpınar E, Alibek S, Pang Y, Ertürk ŞM, El Khouli RH, Bluemke DA, Choyke PL. Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 46-59 [PMID: 21928189 DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.4708-11.2]
- 41 O'Flynn EA, Blackledge M, Collins D, Downey K, Doran S, Patel H, Dumonteil S, Mok W, Leach MO, Koh DM. Evaluating the diagnostic sensitivity of computed diffusion-weighted MR imaging in the detection of breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] [PMID: 26762608 DOI: 10.1002/jmri.25131]
- 42 Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, Ganter C, Schuster T, Heinrich P, Rummeny EJ, Gaa J. Characterization of small (≤ 10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2010; 76: 89-95 [PMID: 19501995 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.05.014]
- 43 Liu Y, Lu L, Jin H, Chen X, Zhang Z, Liu Z, Liang C. Radiofrequency ablation of liver VX2 tumor: experimental results with MR diffusion-weighted imaging at 3.0T. *PLoS One* 2014; 9: e104239 [PMID: 25102074 DOI: 10.1371/journal.pone.0104239]
- 44 Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol* 2010; 76: 348-358 [PMID: 20399054 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.016]
- 45 郑后军. 磁共振灌注成像评价肝癌射频消融治疗后疗效的实验研究. 南充: 川北医学院, 2012
- 46 陈永富, 伍筱梅, 商健彪, 赖清. 肝癌射频消融术后的血管改变与疗效及残癌监控. 现代临床医学生物工程杂志 2006; 12: 111-113
- 47 Xia Q, Liu J, Wu C, Song S, Tong L, Huang G, Feng Y, Jiang Y, Liu Y, Yin T, Ni Y. Prognostic significance of (18)FDG PET/CT in colorectal cancer patients with liver metastases: a meta-analysis. *Cancer Imaging* 2015; 15: 19 [PMID: 26589835 DOI: 10.1186/s40644-015-0055-z]
- 48 Notaristefano A, Niccoli Asabella A, Stabile Ianora AA, Merenda N, Moschetta M, Antonica F, Altini C, Ferrari C, Cesarano E, Rubini G. [18F-FDG PET/CT in staging and restaging cholangiocarcinoma]. *Recenti Prog Med* 2013; 104: 328-335 [PMID: 24042402 DOI: 10.1701/1315.14570]
- 49 Purandare NC, Rangarajan V, Shah SA, Sharma AR, Kulkarni SS, Kulkarni AV, Dua SG. Therapeutic response to radiofrequency ablation of neoplastic lesions: FDG PET/CT findings. *Radiographics* 2011; 31: 201-213 [PMID: 21257942 DOI: 10.1148/rg.311105033]
- 50 Chen W, Zhuang H, Cheng G, Torigian DA, Alavi A. Comparison of FDG-PET, MRI and CT for post radiofrequency ablation evaluation of hepatic tumors. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 58-64 [PMID: 23054830 DOI: 10.1007/s12149-012-0656-6]
- 51 畅智慧, 刘兆玉, 郑加贺, 单明, 卢再鸣, 郭启勇. 18F-FDG PET、CT及PET/CT对肝脏恶性肿瘤射频消融术后残余癌诊断的Meta分析. 中国临床医学影像杂志 2010; 21: 774-777
- 52 Sham JG, Kievit FM, Grierson JR, Chiarelli PA, Miyaoka RS, Zhang M, Yeung RS, Minoshima S, Park JO. Glypican-3-targeting F(ab')₂ for 89Zr PET of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2014; 55: 2032-2037 [PMID: 25359880 DOI: 10.2967/jnumed.114.145102]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



粪菌移植治疗炎症性肠病的现状

温红珠, 郝微微, 刘玉婷, 邵兰君

温红珠, 邵兰君, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

郝微微, 上海中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

刘玉婷, 上海光华中西医结合医院 上海市 200052

温红珠, 住院医师, 主要从事中医药防治胃肠道疾病方向的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81403362

国家中医临床研究基地龙医团队基金资助项目, No. LYTD-09
龙华医院2016年度院级科研基金资助项目, No. 2016YR02

作者贡献分布: 本文综述由温红珠、刘玉婷及邵兰君完成; 郝微微负责审校。

通讯作者: 郝微微, 主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药研究院脾胃病研究所。
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2016-02-02

修回日期: 2016-02-23

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-04-08

Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease

Hong-Zhu Wen, Wei-Wei Hao, Yu-Ting Liu, Lan-Jun Shao

Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Wei-Wei Hao, Digestive Disease Institute, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Yu-Ting Liu, Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403362; Long-yi Expert and Long-yi Team Fund, No. LYTD-09; Natural Science Foundation of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, No. 2016YR02

Correspondence to: Wei-Wei Hao, Chief Physician, Digestive Disease Institute, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2016-02-02

Revised: 2016-02-23

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) for treatment of inflammatory bowel disease (IBD), a common digestive disease, has attracted great interest in recent years, mainly because of the high prevalence and recurrence of IBD. IBD is difficult to treat, and standard therapy does not always induce remission. FMT is an alternative approach that can induce remission in some patients with active IBD. However, many unanswered questions on the clinical application of FMT in IBD remain. This review discusses the efficacy, adverse events, and optional route of administration of FMT in IBD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota; Clinical application

Wen HZ, Hao WW, Liu YT, Shao LJ. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1545-1551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1545.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1545>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,

■背景资料

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)最早可追溯至1700多年前(公元4世纪)的东晋时期,我国医师葛洪即在《肘后方》中记载使用人粪治病“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”。近年来, FMT治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)获得研究者的关注, 2015年两项RCT研究结果问世, 为FMT治疗IBD提供了更客观可靠的数据。

■同行评议者

钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

■ 创新盘点

FMT近年来引起关注, 对经标准治疗方案无法带来临床缓解的IBD显示出一定的疗效; 但现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在许多问题。本文就FMT治疗IBD的疗效、安全性和给药方案等进行综述, 并指出了现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在的问题。

IBD)是常见的难治性消化系统疾病之一, 其发病率和复发率逐年升高。IBD的治疗手段有限, 特别是针对标准治疗方案难治的IBD治疗面临诸多棘手的问题。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)近年来引起关注, 对经标准治疗方案无法带来临床缓解的IBD显示出一定的疗效; 但现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在许多问题。本文就FMT治疗IBD的疗效、安全性和给药方案等进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 粪菌移植; 炎症性肠病; 肠道微生态; 临床应用

核心提示: 本文系统回顾了粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的适应证、FMT制备方法、FMT给药方案、疗效、安全性、供菌者选择、影响FMT的因素及FMT治疗IBD的可能机制8个方面, 展示本研究领域的研究现状。

温红珠, 郝微微, 刘玉婷, 邵兰君. 粪菌移植治疗炎症性肠病的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1545-1551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1545.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1545>

0 引言

肠道菌群是指在人体肠道中存在的、与人体共生的复杂微生物, 主要参与维持肠道微生态稳定、机体代谢和免疫功能^[1,2]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将经处理的来自于健康人(供菌者)的、含有肠道菌群的粪便提取物, 通过灌肠或经口给药的方法、移植到患者肠道内, 通过重建患者肠道菌群治疗疾病的一种方法。FMT历史悠久, 最早可追溯至1700多年前(公元4世纪)的东晋时期, 我国医师葛洪即在《肘后方》中记载使用人粪治病“绞粪汁, 饮数合至一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”。FMT适用于患有与肠道菌群紊乱相关的疾病的人群^[3], 如艰难梭状芽孢杆菌感染(clostridium difficile infection, CDI), 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)以及肥胖等; 2013年, FMT治疗被列入美国治疗CDI的临床指南。

IBD是一组病因尚不十分清楚的慢性非

特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 其病因和发病机制目前尚不明确, 已知肠道微生态失衡参与了IBD的发病过程; 正常情况下, 人体肠道菌群与宿主处于相互依赖、相互制约的微生态平衡; 而发生IBD时, 机体的肠道微生态平衡被破坏, 菌群结构发生异常改变^[4,5]。主要表现为拟杆菌门和厚壁菌门细菌数量显著减少, 而变形菌门和放线菌门细菌数量增加^[6,7]。因为IBD的肠道微生态紊乱主要表现为菌群多样性的改变, 而非特定菌种的改变, 所以从理论上而言, 使用从健康人粪便提取的含有大量活性菌的物质治疗, 改变IBD患者菌群多样性, 促进其恢复肠道稳态, 从而治疗疾病是切实可行的。而实际上, 早在1988年, 澳大利亚消化病中心即使用FMT治疗UC, 获得了长达23年的临床无症状和组织学缓解^[8]。次年, Bennet等^[9]在《柳叶刀》上首次发表了使用FMT成功治疗1例难治性的UC的病例报告。2003年, Borody等^[10]报道了FMT治疗UC获得临床、内镜及组织学缓解的病例报告。随后FMT治疗IBD开始获得研究者的关注, 尤其是近5年, 迎来了研究热潮^[11-19]; 2015年2项RCT研究^[20,21]结果问世, 为FMT治疗IBD提供了更客观可靠的数据。本文就FMT治疗IBD的适应证、FMT制备方法、FMT给药方案、疗效、安全性、供菌者选择、影响FMT的因素及FMT治疗IBD的可能机制8个方面作综述如下。

1 适应证

IBD属于难治性疾病, 目前用于IBD治疗的药物主要包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)和肿瘤坏死因子拮抗剂(如英夫利昔单抗), 但这些药物并不能为患者带来满意疗效, 许多患者在治疗期间仍处于疾病活动期^[22]; 这部分患者, 不论其疾病严重程度为轻度、中度还是重度, 不论是儿童或老年患者, 均可以尝试使用FMT治疗^[20,21]。Moayyedi等^[20]发现病程≤1年的患者接受FMT的有效率更高(3/4, 75%), 但因为样本量太小, 结果的可靠性有待进一步的研究验证。

2 FMT制备方法

FMT可通过滤纸或无菌纱布逐层过滤获取粪菌液, 可以采用制备后即用于或冰冻保存后融解

使用. 而在新鲜和冰冻样本的疗效比较上, 根据FMT治疗CDI的经验, 两种样本间无差异^[23,24]; 但Moayyedi等^[20]的研究发现冰冻后的粪菌液治疗疗效有增加的趋势, 但作者也注意到这些冰冻样品均来自同一供菌者, 所以尚需要更多的客观数据进一步明确两者疗效是否有差异.

3 FMT给药方案

FMT的给药方案包括上消化道(如鼻胃管、鼻空肠管)和下消化道(如灌肠、结肠镜下给药)给药2种, FMT治疗CDI的经验提示下消化道给药更有效^[25]. UC以直肠及远端结肠受累为主, 故采用FMT治疗建议使用灌肠或结肠镜下给药方法^[20,21]; CD好发于回肠末端和右半结肠, 可累及小肠, 故理论上使用上消化道给药似乎应该更有效, 但目前尚无RCT研究数据. FMT给药频率目前尚无定论, 以多次治疗为主(间断或连续给药), 也有采用单次给药的^[17]; 最新开展的RCT研究均采用多次给药, 如Moayyedi等^[20]的研究采用保留灌肠给药, 1次/wk, 连续治疗6 wk; Rossen等^[21]的研究采用经鼻十二指肠管给药, 每3 wk给药1次, 治疗2次.

4 疗效

近年来涌现了大量FMT治疗IBD的小样本量研究, 2014年, Sha等^[26]对这些研究进行了系统评价, 得出FMT治疗成人IBD的成功率77.8%(80例UC, 1例CD, 3例UC/CD), 儿童患者成功率高达100%(3例UC)的结论. 但需要注意的是, 该系统评价的有效性指标以临床症状缓解为主, 未涉及内镜及组织学检查结果, 因此其结论客观性欠佳; 需进一步的RCT研究印证. 随后, Colman等^[27]再次开展了一项系统评价/Meta分析, 纳入了一项RCT研究^[28]的中期结果, 结果提示FMT治疗IBD的总临床缓解率为45%; 但是, 将病例报告研究剔除后, 总缓解率降至36.2%, CD患者缓解率为60.5%, UC患者为22.0%.

2015年, 两项RCT研究结果在*Gastroenterology*发表, 为FMT治疗IBD提供了更客观的数据. Moayyedi等^[20]的RCT研究表明FMT治疗疗效显著优于安慰剂治疗. 研究纳入75例经治后Mayo评分仍 ≥ 4 分的活动期成人UC患者, 予FMT或饮用水1次/wk保留灌肠治疗6 wk, 治疗期间所有患者均维持其原治疗方案不变. 第

7周时, 采用意向性治疗分析, FMT治疗组有24%(9/38)患者获得临床缓解(定义为Mayo评分 ≤ 2 分, 乙状结肠镜评分 = 0分); 而安慰剂组仅有5%(2/37)患者获得缓解, 差异有统计学意义($P = 0.03$). 而且, 获得临床缓解的9例FMT治疗患者中, 7例患者的直肠、乙状结肠和降结肠活检提示无炎症病变, 其余2例患者仅在直肠遗留轻度炎症. 1年随访时8/9例患者仍维持缓解, 其中4例患者可停药. Rossen等^[21]的RCT研究表明FMT治疗的疗效有优于安慰剂治疗的趋势. 研究纳入了50例经治后、轻中度活动期(4分 \leq SCCAI评分 ≤ 11 分)UC患者, 将其随机分至供菌者粪便或自体粪便移植组, 采用鼻十二指肠给药的方法, 入组研究时给药1次, 3 wk后重复给药1次. 第12周时, 采用意向性治疗分析, FMT治疗组有30.4%(7/23)患者获得临床缓解(定义为SCCAI评分 ≤ 2 分, Mayo内镜评分下降 ≥ 1 分); 而安慰剂组亦有20.0%(5/25)患者获得缓解; 组间差异无统计学意义($P = 0.51$). 而采用符合方案集进行统计分析时, 则FMT治疗组有41.2%(7/17)患者获得临床缓解; 安慰剂组有25.0%(5/20)患者获得缓解; 组间差异亦无统计学意义($P = 0.29$).

在FMT治疗后菌群改变上, 上述2项RCT研究均表明FMT治疗后, 患者肠道菌群多样性与基线相比显著增加, 经治后患者的菌群结构向供菌者的菌群结构靠近. Angelberger等^[18]的研究发现FMT治疗后, 具有抗炎和/或产生短链脂肪酸作用的普拉梭菌、*Rosebura faecis*、卵形拟杆菌等在患者体内成功定植是治疗成功的标志; Kump等^[17]的研究发现FMT治疗后, 患者的变形菌门细菌减少, 而拟杆菌门细菌增多; 但Libertucci等^[29]的研究则发现FMT治疗有效患者的产丁酸盐的瘤胃球菌属、*Blautia*和毛螺菌科细菌增加有关.

值得注意的是, 所有临床试验中FMT的角色均为辅助治疗, 即患者在维持原治疗方案的情况下加用FMT治疗. 而单独使用FMT治疗IBD的疗效如何呢? 目前尚无法确定, 但是, Angelberger等^[18]的研究中1例UC患者在FMT治疗期间未合并使用其他药物, 该患者经治(FMT经鼻空肠管给药+灌肠连续治疗3 d)后未获得临床缓解(Mayo总分 ≤ 2 分, 且无单个分项评分均 > 1 分). Suskind等^[30]的开放性研究中1例CD患者单独使用FMT治疗(FMT经胃管给

■名词解释

粪菌移植(FMT): 是指将经处理的来自于健康人(供菌者)的、含有肠道菌群的粪便提取物, 通过灌肠或经口给药的方法、移植到患者肠道内, 通过重建患者肠道菌群治疗疾病的一种方法.

同行评价

本文比较客观地描述了FMT治疗IBD的疗效、安全性、供菌者选择和影响FMT的因素等, 对目前的FMT研究有一定的作用。

药单次给药), 未获得临床缓解(PCDAI评分<10分)。未来的临床研究应纳入单独的FMT治疗IBD组, 以明确是否可单独使用FMT治疗IBD。

5 安全性

FMT相关不良事件主要分短期和长期2种, 目前有关FMT治疗IBD的安全性数据有限, 长期安全性数据更少。短期不良事件主要包括FMT给药方法相关(如鼻饲管操作、结肠镜操作和麻醉等)的不良事件, 粪菌液移植相关的不良反应2种。FMT治疗后患者可能出现发热、寒战以及一些消化系症状, 如腹胀、肠鸣音增加、排气多、呕吐、大便次数增加、腹部触痛等; 还有UC患者在FMT治疗后出现疾病加重, 但最新的两项RCT均未发现此类事件。长期安全性主要指的是接受FMT治疗者可能经FMT传染某些病原物, 或因为肠道菌群的变化罹患某些疾病, 如肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、结肠癌、非酒精性脂肪性肝病和自闭症等已经证实与肠道微生态改变相关的慢性病。Ridaura等^[31]报道予小鼠肥胖者的肠道菌群移植, 可诱导小鼠发生肥胖; 而将瘦者的粪菌移植至患有代谢综合征的肥胖患者, 后者的胰岛素敏感性增加^[32]。因此, 使用FMT治疗IBD的长期安全性应引起我们的重视, 未来应开展更长期的随访研究跟踪观察。

6 供菌者的选择

供菌者首先必须是健康人, 既可选择患者的亲友, 也可选择和患者无关的健康供菌者; 同时考虑到人类肠道菌群受到遗传、生活环境、饮食习惯和抗生素使用等因素的影响, 存在个体差异和地域差别; 因此, 理论上选择患者亲属可能对FMT治疗具有更积极的影响^[33], 而几乎半数研究也采用患者的一级亲属作为供菌者, 但最新的两项RCT研究均采用的是健康供菌者的菌群给药。

不论采用患者健康的配偶、亲友还是健康志愿者作为供菌者, FMT治疗前都应对供菌者进行严格筛选, 这些筛选标准主要源自临床研究, 主要包含以下几个排除标准: (1)近3-6 mo内使用过抗生素或其他可能影响肠道菌群稳态的药物, 如益生菌、益生元等; (2)患有IBD、肠易激综合征、慢性便秘或慢性腹泻, 或有其他消化系症状; (3)患有胃肠道肿瘤

或胃肠道息肉; (4)患有恶性肿瘤; (5)患有免疫系统疾病或自身免疫性疾病; (6)患者糖尿病或代谢综合征等代谢性疾病; (7)患者精神系统疾病; (8)正在使用免疫抑制剂或化疗药物; (9)既往有肝炎、结核等传染病史; (10)毒品或精神药物使用者; (11)近期有疫区旅游者; (12)有不正当的性生活; (13)过度肥胖者; (14)患有特异性反应性疾病, 如哮喘、湿疹和胃肠道嗜酸性粒细胞相关疾病等^[34]。无上述排除标准的供菌者还需提供粪便进行虫卵、寄生虫、细菌筛查, 如沙门杆菌、志贺菌、霍乱弧菌等; 提供血液进行全血细胞计数、ESR、CRP、HIV、HAV、HBV、HCV、梅毒、结核、EB病毒、巨细胞病毒等筛查。此外, 供菌者在供菌期间一旦使用抗生素, 需至少停止供菌3-6 mo。

7 影响FMT的因素

影响FMT治疗成功与否的因素众多, 而目前可以明确的与FMT有关因素主要包括以下3方面: (1)供菌者, 毛螺菌科和瘤胃球菌属细菌富集的供菌者FMT治疗效果更佳^[20]; (2)疗程, ≤1年, 病程短的肠道菌群更易改变, 更易获得临床缓解^[20]。目前尚不能肯定治疗与粪菌新鲜/冰冻-解冻, IBD的炎症部位, 患者是否吸烟, 患者的联合用药(氨基水杨酸、糖皮质激素、抗TNF治疗)有关。

此外, 联合使用免疫抑制剂的UC患者接受FMT治疗的疗效有增加的趋势, 但无统计学意义^[20]; 而Suskind等^[30]的研究发现, 治疗前菌群结构与供菌者的菌群相似度最高的CD患者, 其接受FMT治疗的疗效低, 提示患者的菌群结构与供菌者的菌群结构相似度对FMT治疗有效性有影响, 但因为其样本量太小, 尚不能得到有力结论, 需要进一步的研究证实。

8 FMT治疗IBD的可能机制

正常情况下, 人体肠道菌群与宿主间存在着相互依赖、相互制约的微生态平衡; 而发生IBD时, 机体的肠道微生态平衡被破坏, 菌群多样性降低; 加上拟杆菌属和芽孢杆菌属细菌可缓解动物结肠炎的发现, 为FMT治疗IBD提供了理论依据^[6,35-37]。因此, 理论上采用健康供菌者的粪菌液治疗可以重建IBD患者受损的肠道微生物群落, 恢复失衡的肠道微生物功能。IBD患者的肠道菌群结构改变主要表现为拟杆菌

门和厚壁菌门细菌数量减少, 变形菌门和放线菌门细菌数量增加; 但在具体菌属或菌种改变上, 目前的研究尚没有统一的结论; 而FMT治疗后患者肠道菌群发生了何种变化目前亦无定论^[6,7,38-46], 随着宏基因组学的广泛应用, 未来有希望能明确IBD的肠道菌群的菌属甚或菌种改变, 进而阐明FMT治疗后患者的肠道菌属菌种改变特征。

近年来, 科学家们针对肠道菌群参与IBD的机制开展了大量研究, 但肠道菌群如何参与IBD的神秘面纱至今仍未被完全揭开。目前主要认为肠道菌群结构的改变可能通过影响宿主的免疫应答, 诱导IBD的发生发展^[47-49]; 而有关FMT治疗IBD的潜在作用机制目前研究甚少, Tian等^[50]的研究发现FMT治疗UC可能与菌群改变及免疫应答均有关, 未来需要更多的研究进一步阐明。

9 结论

IBD属于难治性疾病, 目前的标准治疗方案不能为患者带来满意的治疗效果, FMT为IBD患者带来了一种治疗选择。虽然系统评价结果表明其有效性及安全性均尚不明确, 但其纳入的研究多为病例报告, RCT研究少, 所以其结果的客观性及可靠性尚待进一步的Meta分析验证。虽然最新开展的两项RCT研究表明FMT治疗活动期UC患者的临床有效率仅为24%-30%, 但我们应注意到, 这些研究纳入的均是标准治疗方案不能为其带来临床缓解的、平均病程 ≥ 7 年的患者, 而75%病程 ≤ 1 年的患者可自FMT治疗中获益; 其次, 很多因素可能影响到研究结果, 如患者的IBD病程、供菌者的选择、FMT给药途径及频率、合并用药等。所以, 目前尚不能否定FMT作为IBD治疗的手段之一, 而且可以肯定的一点是: 改变肠道菌群可使IBD患者获益。对于目前标准治疗不能带来缓解的IBD患者, 可尝试使用FMT治疗, 但应充分告知患者治疗可能带来的风险, 签署知情同意书, 治疗前应认真筛查供菌者, 测定供菌者及患者的菌群结构, 详细记录粪菌液的制备方法, 治疗时记录患者的所有症状体征监测治疗安全性, 长期随访患者以监测治疗的长期安全性。未来的临床试验设计时应加入FMT治疗初治的、短疗程的、缓解期IBD患者人群; 应开展更长期的随访以明确FMT治疗的长期安

全性; 应进一步研究FMT起效的作用机制等。现尚无单独应用FMT治疗IBD的临床研究资料, 未来的研究应涉及这方面以明确是否可单独使用FMT治疗IBD。目前FMT采用全粪移植, 未来应对其进一步细化提炼, 希望能获得特定的有效菌或其代谢产物进行治疗。随着DNA测序和代谢组学技术的快速发展, 以及大数据及复杂多维数据的生物计算机技术的进步, 未来将可能为疾病量身定制特定粪菌治疗, 实现精准治疗的目标。

10 参考文献

- 1 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
- 2 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017]
- 3 Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015; 149: 223-237 [PMID: 25982290 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.008]
- 4 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- 5 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 6 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 7 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 8 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 653-655 [PMID: 22017691 DOI: 10.1586/egh.11.71]
- 9 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91183-5]
- 10 Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal

- bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-47 [PMID: 12811208 DOI: 10.1097/00004836-200307000-00012]
- 11 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
- 12 Damman C, Brittnacher M, Hayden H, Radey M, Hager K, Miller S, Zisman TL. Su1403 Single colonoscopically administered fecal microbiota transplant for ulcerative colitis-a pilot study to determine therapeutic benefit and graft stability. *Gastroenterology* 2014; 146: S-460 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)61646-2]
- 13 Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Mo1228 Fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: S-591-S-592 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)62143-0]
- 14 Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 27-29 [PMID: 25162366 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000544]
- 15 Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Hildebrand F, Machiels K, Van den Broeck K, Van Assche G, J. Rutgeerts P, Raes J. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: S-360 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)61356-0]
- 16 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]
- 17 Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, Deutschmann A, Wenzl HH, Petritsch W, Krejs GJ, Gorkiewicz G, Högenauer C. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155-2165 [PMID: 23899544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325]
- 18 Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, Novacek G, Trauner M, Loy A, Berry D. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1620-1630 [PMID: 24060759 DOI: 10.1038/ajg.2013.257]
- 19 Landy J, Al-Hassi HO, Mann ER, et al. A prospective controlled pilot study of fecal microbiota transplantation for chronic refractory pouchitis. *Gut* 2013; 62 Suppl 1: 162 [DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.367]
- 20 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
- 21 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-118.e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
- 22 Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1: S2-S25; quiz S26 [PMID: 21472012 DOI: 10.1038/ajg.2011.58]
- 23 Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-767 [PMID: 22290405 DOI: 10.1038/ajg.2011.482]
- 24 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 25 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-508 [PMID: 23511459 DOI: 10.1038/ajg.2013.59]
- 26 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]
- 27 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 28 Moayyedi P, Surette M, Wolfe M, Taraschi R, Kim P, Libertucci J, Armstrong D, Marshall JK, Reinisch W, Le CH. 929c A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: S-159 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60567-9]
- 29 Libertucci J, Whelan FJ, Moayyedi P, Lee CH, Wolfe M, Onishi C, Marshall JK, Armstrong D, Surette M. Tu2033 Investigating the microbiome pre and post fecal microbiota therapy from active ulcerative colitis patients in a randomized placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 146: S-902 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)63280-7]
- 30 Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, Singh N, Damman CJ, Hager KR, Nielson H, Miller SI. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 556-563 [PMID: 25647155 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000307]
- 31 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B,

- Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- 32 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 33 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002 [PMID: 22002980 DOI: 10.1093/cid/cir632]
- 34 Kao D, Hotte N, Gillevet P, Madsen K. Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 625-628 [PMID: 24667590 DOI: 10.1016/j.jmb.2013.06.004]
- 35 Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55 [PMID: 25420450 DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4]
- 36 Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014; 124: 4190-4196 [PMID: 25083986 DOI: 10.1172/JCI72330]
- 37 Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459 [PMID: 23034604 DOI: 10.1038/ajg.2012.93]
- 38 Andoh A, Sakata S, Koizumi Y, Mitsuyama K, Fujiyama Y, Benno Y. Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 955-962 [PMID: 17455205 DOI: 10.1002/ibd.20151]
- 39 张静, 韩英, 王继恒, 王志红. UC和其他肠道疾病肠道菌丛结构的ERIC-PCR指纹图谱分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 430-433
- 40 Hartley MG, Hudson MJ, Swarbrick ET, Hill MJ, Gent AE, Hellier MD, Grace RH. The rectal mucosa-associated microflora in patients with ulcerative colitis. *J Med Microbiol* 1992; 36: 96-103 [PMID: 1740790 DOI: 10.1099/00222615-36-2-96]
- 41 Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034-1041 [PMID: 12374228 DOI: 10.1080/003655202320378220]
- 42 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
- 43 Rowan F, Docherty NG, Murphy M, Murphy B, Calvin Coffey J, O'Connell PR. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1530-1536 [PMID: 20940602 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f1e620]
- 44 Mukhopadhyay I, Thomson JM, Hansen R, Berry SH, El-Omar EM, Hold GL. Detection of *Campylobacter concisus* and other *Campylobacter* species in colonic biopsies from adults with ulcerative colitis. *PLoS One* 2011; 6: e21490 [PMID: 21738679 DOI: 10.1371/journal.pone.0021490]
- 45 Pilarczyk-Zurek M, Chmielarczyk A, Gosiewski T, Tomusiak A, Adamski P, Zwolinska-Wcislo M, Mach T, Heczko PB, Strus M. Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 61 [PMID: 23566070 DOI: 10.1186/1471-230X-13-61]
- 46 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765]
- 47 Garrett WS, Gordon JL, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010; 140: 859-870 [PMID: 20303876 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023]
- 48 Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 159-169 [PMID: 20182457 DOI: 10.1038/nri2710]
- 49 Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 735-744 [PMID: 20865020 DOI: 10.1038/nri2850]
- 50 Tian Z, Liu J, Liao M, Li W, Zou J, Han X, Kuang M, Shen W, Li H. Beneficial Effects of Fecal Microbiota Transplantation on Ulcerative Colitis in Mice. *Dig Dis Sci* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26846120 DOI: 10.1007/s10620-016-4060-2]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



艾灸足三里穴对孤束核损毁术后大鼠胃黏膜损伤修复作用的影响

向娟, 陈果, 欧阳里知, 李飞, 向丽婷, 陈英, 于隽, 杨舟, 李铁浪, 彭亮

■背景资料

目前, 研究已证实艾灸疗法可刺激机体产生一系列细胞因子、蛋白、分子等, 这些内源性保护因子可保护胃黏膜、促进损伤胃黏膜修复, 而其神经相关修复机制尚不明确, 艾灸刺激信号传递途径及与中枢神经系统关系亦不明确。

向娟, 陈果, 欧阳里知, 李飞, 向丽婷, 陈英, 于隽, 杨舟, 李铁浪, 彭亮, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410208

向娟, 在读硕士, 主要从事针灸治疗疾病的机制及临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81303050
湖南省优秀博士论文基金资助项目, No. 2014-2016

作者贡献分布: 课题由彭亮、杨舟、于隽及李铁浪设计; 研究过程由向娟、陈果、李飞、向丽婷、陈英及欧阳里知操作完成; 数据分析由向娟、陈果及欧阳里知完成; 本论文写作由向娟完成。

通讯作者: 彭亮, 副教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区含浦科教园, 湖南中医药大学针灸推拿学院。match7@163.com
电话: 0731-88458187

收稿日期: 2015-12-27
修回日期: 2016-01-18
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-08

Effect of moxibustion stimulation at Zusanli (ST36) on repair of gastric mucosal injury in rats after damage to the nucleus of solitary tract

Juan Xiang, Guo Chen, Li-Zhi Ou-Yang, Fei Li, Li-Ting Xiang, Ying Chen, Jun Yu, Zhou Yang, Tie-Lang Li, Liang Peng

■同行评议者

郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 任路, 教授, 辽宁中医药大学学科发展规划处

Juan Xiang, Guo Chen, Li-Zhi Ou-Yang, Fei Li, Li-Ting Xiang, Ying Chen, Jun Yu, Zhou Yang, Tie-Lang Li, Liang Peng, College of Acupuncture, Moxibustion and Tui-na, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81303050; Hu'nan Provincial Outstanding Doctoral Dissertation Funded Projects, No. 2014-2016

Correspondence to: Liang Peng, Associate Professor, College of Acupuncture, Moxibustion and Tui-na, Hu'nan University of Chinese Medicine, Scientific and Educational Park of Hanpu, Yuelu District, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. match7@163.com

Received: 2015-12-27
Revised: 2016-01-18
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of moxibustion at "Zusanli" (ST36) on the contents of endogenous protective factors such as prostaglandin E₂ (PGE₂) and interleukin 4 (IL-4) in gastric mucosal injury rats after damage to the nucleus of solitary tract (NTS), and to explore the role of the NTS in moxibustion induced repair of gastric mucosal injury.

METHODS: Forty-eight SD rats were randomly divided into 4 groups ($n = 12$): a normal control group (group A), a model group (group B), a moxibustion plus model group (group C), and a moxibustion + model + NTS damaged group (group D). Group D was given 3 d of recovery after NTS damage. Groups B, C, and D were given absolute ethanol and aspirin for 3 d to induce gastric mucosa injury (group A was given saline). After that, moxibustion was applied on "Zusanli" (ST36), twice a day for 3 d, in groups C and D. Ulcer index (UI) was then calculated, and IL-4 and PGE₂ in serum and gastric tissue were detected.

RESULTS: Group B had significant gastric

mucosa injury, which indicated that the model was successfully created ($P < 0.01$). The improvement of UI was significantly better in group C than in group B ($P < 0.01$). Compared with group B, tissue and serum levels of IL-4 and PGE₂ significantly rose in group C ($P < 0.01$), but serum levels of IL-4 and PGE₂ in group D were significantly lower than those of group C ($P < 0.05$, $P < 0.01$), indicating that the repair effect of moxibustion on gastric mucosa was affected after NST damage.

CONCLUSION: Moxibustion at Zusanli (ST 36) has an obvious protective effect on gastric mucosa injury. This protective effect may be related to the increase of IL-4 and PGE₂ contents, but is obviously inhibited after NTS damage. These findings suggest that NTS plays an important part in the protective effect of moxibustion at Zusanli point on gastric mucosal injury.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Moxibustion; Nucleus of solitary tract damage; Gastric mucosal injury

Xiang J, Chen G, Ou-Yang LZ, Li F, Xiang LT, Chen Y, Yu J, Yang Z, Li TL, Peng L. Effect of moxibustion stimulation at Zusanli (ST36) on repair of gastric mucosal injury in rats after damage to the nucleus of solitary tract. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1552-1556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1552.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1552>

摘要

目的: 观察艾灸“足三里”穴对胃黏膜损伤大鼠内源性保护因子白介素(interleukin, IL)-4、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)含量的影响, 探讨孤束核在艾灸对胃黏膜损伤神经通路修复机制中的作用。

方法: 将48只SD大鼠随机分为4组($n = 12$): 正常组(A组); 模型组(B组); 艾灸+模型组(C组); 艾灸+模型+孤束核损毁组(D组)。先将D组大鼠双侧孤束核损毁, 护理3 d; 继之将B、C、D组大鼠无水乙醇及阿司匹林混悬液灌胃造模3 d(A组生理盐水灌胃对照); 再之C、D组大鼠进行艾灸捆绑处理(A、B组只绑不灸), 2次/d, 连续3 d。最后取全胃计算胃黏膜溃疡指数(ulcer index, UI), 并检测血清及胃组织IL-4及PGE₂含量。

结果: B组胃黏膜损伤明显($P < 0.01$), 说明造

模成功; C组UI较B组低($P < 0.01$); 与B组比较, C组大鼠组织及血清IL-4、PGE₂含量显著升高($P < 0.01$), 而D组升高不明显, 并且D组大鼠IL-4、PGE₂含量明显低于C组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明孤束核损毁后, 艾灸对胃黏膜的修护作用受到影响。

结论: 艾灸足三里穴对胃黏膜损伤有明显修复作用, 其修复作用可能与升高血清及胃组织IL-4及PGE₂含量有关, 而孤束核损毁能明显抑制其修复效应, 证明孤束核可能是艾灸足三里穴产生胃黏膜修复效应信号传导通路中的重要调节部位。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 艾灸; 孤束核损毁; 胃黏膜损伤

核心提示: 本文通过损毁孤束核, 观察并分析艾灸足三里穴对胃黏膜损伤大鼠内源性保护因子前列腺素E₂(prostaglandin E₂)及白介素4(interleukin 4)含量的影响, 从而探讨孤束核在艾灸对胃黏膜损伤神经通路修复机制中的作用。

向娟, 陈果, 欧阳里知, 李飞, 向丽婷, 陈英, 于隽, 杨舟, 李铁浪, 彭亮. 艾灸足三里穴对孤束核损毁术后大鼠胃黏膜损伤修复作用的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1552-1556 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1552.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1552>

0 引言

艾灸疗法, 以其温、通之性, 能回绝阳、通经脉、理气血、开郁结、逐寒湿, 广泛应用于临床治疗与试验研究中。胃黏膜损伤是多种胃疾病的始动环节, 保护胃黏膜及其损伤修复可防止多种胃疾病的发生、发展及恶化。艾灸疗法可刺激机体产生一系列细胞因子、蛋白、分子等, 保护胃黏膜, 促进胃黏膜修复^[1,2]。课题组前期实验证实: 艾灸预处理可保护胃黏膜, 并提出神经通路可能是艾灸保护胃黏膜信号的重要传导途径, 而孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)、迷走神经和腓总神经是艾灸预处理足三里穴防治胃黏膜损伤信号传导通路中的三个重要部位^[3,4]。为进一步研究艾灸对胃黏膜损伤的修复机制, 以慢性胃黏膜损伤动物模型为受试对象, 进行艾灸处理, 从形态学观察及内源性保护因子含量变化情况等方面探讨该法对胃黏膜损伤修复机制, 现报告如下。

■ 研究前沿

神经通路在胃黏膜细胞损伤和修复过程中起到重要作用。前期艾灸预处理足三里穴对胃黏膜组织中胃黏膜保护因素信号传导主要是通过神经途径实现的, 说明神经通路是艾灸保护胃黏膜信号的重要传导途径。

■ 相关报道

电损毁孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)后艾灸预处理足三里穴对胃黏膜损伤大鼠的保护作用减弱, 说明NTS是艾灸保护胃黏膜信号神经通路中的重要部位。

■ 创新亮点

通过损毁中枢神经系统中的NTS, 探讨其在艾灸对胃黏膜损伤神经通路修复机制中的作用。此外, 该研究在前期基础上改良了胃黏膜损伤大鼠模型, 并增加观察调节免疫应答细胞因子白介素4的表达, 具有一定新颖性。

■ 应用要点

本文通过观察艾灸足三里穴对胃黏膜损伤大鼠PGE₂及IL-4含量的影响, 探讨NTS在胃黏膜损伤修复作用中的作用, 从而揭示艾灸对胃黏膜损伤的可能修复机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SPF级Sprague-Dawley(SD)大鼠48只, 雌雄各半, 体质量200-250 g, 月龄3-4 mo, 由湖南中医药大学动物实验中心提供[医学实验动物合格证号: SYXK(湘)2013-0005]。饲养环境温度20℃-25℃, 湿度50%-70%。主要试剂与仪器: 无水乙醇、生理盐水(长沙维尔试剂公司), 阿司匹林泡腾片500 mg×10片/盒(阿斯利康制药有限公司), 40 g/L多聚甲醛溶液、10%水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司), 注射用青霉素(华北制药股份有限公司); 李时珍微烟蕲艾条4 mm×120 mm×70支/盒(蕲春时珍本草科技有限公司), 隔热薄膜、自制艾灸架; STOELTING-56000脑立体定位仪(美国), 手持式牙科钻(韩国), 61-60931/2位万用表(上海申源科技公司), BL-420生物信号处理系统(成都产); TGL-16台式冷冻离心机(湘仪)。

1.2 方法

1.2.1 试验分组: 将大鼠编号、分笼饲养。按随机数字表法随机分为4组($n = 12$): 正常组(A组); 模型组(B组); 艾灸+模型组(C组); 艾灸+模型+NTS损毁组(D组)。

1.2.2 NTS损毁术: (1)大鼠术前禁食不禁水24 h; (2)称质量, 腹腔麻醉(10%水合氯醛, 0.35 mL/100 g), 俯卧固定于脑立体定位仪上, 颅顶剃毛备皮、消毒, 沿正中线切颅, 暴露前囟及颅骨; (3)参照Paxinos和Watson大鼠脑立体定位图谱, 在无菌条件下, 用牙科钻和直刀手术刀在离前囟13-14 mm处左右旁开1 mm各开一个骨窗(1 mm×1 mm); 将不锈钢绝缘损毁电极(直径0.35 mm, 尖端裸露0.5 mm), 插入两侧NTS(坐标: AP 13.2 mm, L/R 0.9 mm, H 7.7-7.8 mm); (4)使用BL-420生物信号处理系统输出端正极接电极, 负极夹于切口黏膜处, 输出阳极直流电, 损毁参数连续单电流: 强度1 mA(损毁插入前, 使用万用表检测核实电流强度)、频率50 Hz、波宽0.5 ms、持续1 min, 按先左后右顺序分别进行两侧NTS损毁; (5)术后, 剖面撒少量青霉素粉, 逐层缝合, 肌肉注射青霉素钠 16×10^4 U/d, 分笼喂养, 室温20℃-25℃, 光线采用12 h/12 h昼夜变化, 自由饮水及摄食; (5)观察3 d后进行造模、艾灸处理^[5,6]。

1.2.3 胃黏膜损伤模型制备: D组大鼠NTS损毁并护理3 d, 禁食不禁水24 h后, 采用无水乙醇及阿司匹林混悬液灌胃法造成大鼠胃黏膜损

伤模型(预实验中已证实其可行性): B、C、D组大鼠首日先予以0.6 mL/100 g无水乙醇灌胃; 再将阿司匹林(aspirin, Asp)泡腾片每2000 mg溶于100 mL生理盐水中配置成阿司匹林混悬液, 1 h后再将配置好的混悬液200 mg/kg灌胃, 此后连续3 d禁食不禁水12 h, 继予阿司匹林混悬液灌胃以维持胃黏膜损伤^[7], 第3日末次灌胃给药后, 从第4日开始艾灸处理; A组采用生理盐水灌胃, 计量、方法均同上。

1.2.4 艾灸治疗: (1)取穴: 参考《实验针灸学》^[8]常用动物穴位定位法定位: 足三里(双侧): 大鼠膝关节后外侧, 在腓骨小头下约5 mm处; (2)治疗: 采用温和灸。所有大鼠俯卧位捆绑于鼠板, 其中A、B组只绑不灸, C、D组大鼠取穴定位、剪毛, 将有孔(直径3 mm)的隔热贴贴于足三里上, 艾条固定于自制小型艾灸支架上, 对准双侧足三里穴, 距离穴位约0.5 cm处点燃, 双侧同时施灸, 灸处局部温度控制在42℃左右, 30 min/次, 2次/d(上午8:00开始, 下午2:00开始), 连续处理3 d。各组每日艾灸处理后松绑, 回笼正常饲养, 直到取材。

1.2.5 标本采集和指标检测: (1)采集血清, 检测白介素(interleukin, IL)-4及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)含量情况: 大鼠腹腔麻醉(10%水合氯醛, 0.35 mL/100 g), 剖腹后, 用一次性负压采血针从腹主动脉快速采血3 mL, 室温下静置1 h左右, 凝固后, 置4℃冰箱, 过夜(勿冰冻)析出血清, 离心(12000 r/min, 15 min), 取上清液保存于-80度超低温冰箱保存备测。采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)严格按照RD公司试盒的要求测定血清中IL-4及PGE₂含量; (2)取胃组织, 检测胃黏膜组织中溃疡指数(ulcer index, UI)、IL-4及PGE₂含量: 摘下全胃并沿胃大弯剖开, 用冰0.9%氯化钠溶液冲洗干净并平展于滤纸上, 按GUTH法^[9]计算胃黏膜UI。取一小块(5 mm²/块×5 mm²/块)胃组织, 用4%多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片、HE染色脱水、透明、封固, 光镜下(×40倍、×100倍)观察胃黏膜组织的炎性浸润情况; 一小块做胃组织匀浆, 离心取上清液, -20℃低温保存。采用ELISA严格按照RD公司试盒的要求测定胃黏膜组织中IL-4及PGE₂含量(检测单位: 长沙维尔生物技术有限公司)。

统计学处理 所有数据采用SPSS23.0软

表 1 各组大鼠胃黏膜UI的比较 ($n = 12$, mean \pm SD, 分)

分组	UI(分)
A组	1.75 \pm 1.22
B组	25.67 \pm 12.89 ^b
C组	15.08 \pm 4.12 ^{bd}
D组	22.42 \pm 7.13 ^{be}

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组; ^e $P < 0.05$ vs C组. A组: 正常组; B组: 模型组; C组: 艾灸+模型组; D组: 艾灸+模型+孤束核损毁组. UI: 溃疡指数.

件进行处理. 全部计量资料用样本含量(n)及mean \pm SD表示, 所有数据都进行正态性和方差齐性检验. 符合正态性者, 多组计量资料采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 方差齐时选择LSD法, 方差不齐时选择Tamhane's T2或Dunnett's T3法; 不满足正态性时选择秩和检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠胃黏膜UI比较 与A组比较, B、C、D组大鼠胃黏膜上皮均有不同程度的充血、水肿及溃疡点($P < 0.01$); 与B组相比, C组大鼠胃黏膜损伤明显减轻, 溃疡点明显减少($P < 0.01$), 说明艾灸处理能改善胃黏膜炎性损伤. D组大鼠仍有充血水肿及散在小溃疡点($P < 0.05$), 说明NTS损毁后艾灸对胃黏膜损伤修复作用受到影响(表1).

2.2 艾灸足三里穴对NTS损毁术后胃黏膜损伤大鼠血清及胃组织IL-4、PGE₂含量的影响 实验结果显示: 与A组比较, B、C、D组大鼠血清及胃组织IL-4、PGE₂含量不同程度降低($P < 0.01$, $P < 0.05$), 说明IL-4、PGE₂的表达受到胃黏膜损伤程度的影响; 与B组比较, 经艾灸处理大鼠组织及血清IL-4、PGE₂含量明显升高($P < 0.01$), 说明艾灸能促进胃黏膜损伤修复; 与C组比较, D组大鼠血清及胃组织IL-4、PGE₂含量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明NTS损毁后, 艾灸对胃黏膜的修护作用受到影响(表2).

3 讨论

胃黏膜损伤是由理、化、细菌、病毒等多种原因引起, 以胃黏膜充血、水肿, 甚至糜烂、溃疡、出血等为特征的胃黏膜病变. 大量研究表明: 胃黏膜损伤部位及其周围有大量细胞因子生成并释放, 这些因子间相互协作又互相

制约, 共同调节着细胞的增殖和凋亡. 艾灸可促使体内各种内源性保护因子的产生, 发挥抗炎、抗氧化、抑制凋亡等抗损伤效应; 同时还促进胃黏膜细胞增殖, 引起胃黏膜重建, 恢复胃黏膜的完整性. 前列腺素和IL作为内源性保护因子中的一部分, 在抗炎、抗损伤中起着重要的作用^[10-12].

前列腺素(prostaglandin, PG)按其结构分为A、B、C、D、E、F等类型. 不同类型的PG具有不同的功能. 研究^[13,14]表明, PGs不仅增加了胃黏膜血流, 促进细胞分裂增殖, 加强黏液-碳酸氢盐屏障作用, 还能有效抑制胃酸、胃蛋白酶分泌, 防治胃黏膜的损害. 此外PGs还可抑制胃运动功能, 从而减少黏液消耗及黏膜的机械性损伤. 有报道指出, PGs可能通过刺激细胞的主动转运、激活AC、稳定溶酶体、维持胃黏膜R-SH含量及刺激胃黏膜表面活性磷脂的分泌等方面来保护胃黏膜^[15]. 周平等^[16]在观察电针足三里对胃黏膜损伤家兔的保护作用中发现, 其保护机制可能与提高胃液、胃组织中的PGE含量相关, 并具有穴位特异性. IL-4是一种具有多种生物学功能的细胞因子, 主要由Th2细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生^[17]. IL-4能调节T淋巴细胞及B淋巴细胞的分化及活化, 并能促进以Th2细胞为特征的免疫应答, 启动细胞免疫机制^[18]. 此外, IL-4还可增加细胞内Bcl-2蛋白的表达, 从而抑制细胞凋亡, 发挥保护黏膜细胞的作用. 大量的实验研究认为, NTS是针灸等对胃黏膜修复作用的初级调控中枢. NTS作为内脏感觉核, 是除盆腔脏器外的内脏初级感觉传入的低级中枢, 接受Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经的一般和特殊的内脏传入纤维. NTS不仅是内脏感觉的中继站, 同时也是胃肠反射的初级调节中枢. 杨舟等^[19]在艾灸预处理对胃黏膜保护效应的实验研究中发现, NTS损毁组大鼠胃组织PGE₂含量明显低于脊髓切断组, 说明NTS可能对艾灸诱导胃黏膜PGE₂的产生具有调控作用.

课题组前期实验研究证实^[20], 艾灸预处理足三里穴对胃黏膜损伤有明显保护作用, 而NTS损毁对其保护效应有一定影响, 从而提出NTS是艾灸对胃黏膜损伤与保护因子表达的重要调节途径, 是对胃黏膜保护效应信号通路的一部分. 本实验在课题组前期实验研究基础上, 损毁“脾总-NTS-迷走”神经通路中的

■名词解释

孤束核(NTS): 位于延髓界沟、迷走神经背核外侧及三叉神经脊束核的背内侧. NTS作为内脏感觉核, 是除盆腔脏器外的内脏初级感觉传入的低级中枢. 生理学研究表明: NTS不仅是内脏感觉的中继站, 同时也是心血管反射、吞咽和胃肠反射的初级调节中枢.

同行评价

本文通过观察艾灸“足三里”穴对胃黏膜损伤大鼠内源性保护因子IL-4、PGE₂含量的影响, 探讨NTS在艾灸对胃黏膜损伤神经通路修复机制中的作用。对艾灸“足三里”的机制研究具有一定的指导意义。

表 2 各组大鼠血清及胃组织IL-4、PGE₂含量的比较 (n = 12, mean ± SD)

分组	IL-4		PGE ₂	
	血清(pg/mL)	胃窦(ng/mg)	血清(pg/mL)	胃窦(ng/mg)
A组	14.70 ± 1.41	5.66 ± 1.35	13.02 ± 1.75	0.93 ± 0.51
B组	12.81 ± 0.07 ^b	3.66 ± 0.17 ^b	9.42 ± 3.34 ^b	0.39 ± 0.36 ^b
C组	13.92 ± 0.1 ^{ad}	4.68 ± 0.67 ^{bd}	14.56 ± 1.52 ^d	1.20 ± 0.40 ^d
D组	13.21 ± 0.24 ^e	3.84 ± 0.32 ^f	11.89 ± 2.97 ^{af}	0.55 ± 0.32 ^{af}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs A组; ^cP<0.01 vs B组; ^dP<0.05, ^eP<0.01 vs C组。IL-4: 白介素4; PGE₂: 前列腺素E₂。

NTS, 观察艾灸足三里穴对大鼠胃黏膜修复作用, 结果显示: 艾灸+模型组大鼠胃黏膜UI明显低于模型组, 并且其组织及血清IL-4、PGE₂含量与模型组比明显升高(P<0.01), 说明艾灸能促进胃黏膜损伤修复, 并且其修复作用可能与升高血清及胃组织IL-4、PGE₂含量, 促动其内源性保护效应有关; 而NTS损毁后大鼠胃黏膜UI与艾灸+模型组比明显升高, 血清及胃组织IL-4(P<0.05, P<0.01)、PGE₂(P<0.01)含量均下降, 说明NTS损毁后, 艾灸对胃黏膜的修护作用受到影响。因此, NTS可能是艾灸足三里穴促进胃黏膜修复神经通路机制上的重要组成部分。

4 参考文献

1 杜燕, 易受乡, 林亚平, 洪金标, 彭洪, 黄芸, 常小荣, 吴焕淦. 艾灸对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白与相关性细胞因子的影响. 上海针灸杂志 2010; 29: 269-272

2 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇峰, 刘琼. 艾灸对大鼠胃黏膜损伤修复相关细胞信号蛋白质的影响. 中医杂志 2013; 54: 1945-1948

3 Peng L, Liu M, Chang X, Yang Z, Yi S, Yan J, Peng Y. Effects of pre-moxibustion at Zusanli (ST36) on heat shock protein 70 expression in rats with gastric mucosal lesions after neurotomy. *Neural Regen Res* 2012; 7: 2370-2376 [PMID: 25538762 DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374]

4 彭亮. 艾灸预处理对神经通路切断/损毁术后大鼠胃黏膜保护作用机制的研究. 长沙: 湖南中医药大学, 2012: 4-5

5 黄碧兰, 张博, 余宙. 大鼠孤束核在电针保护应激性胃黏膜损伤中的作用. 咸宁学院学报(医学版) 2008; 22: 1-3

6 王少锦, 孙彦辉, 赵志国, 杨天祝. 大鼠脑立体定手术校正的三种方法. 河北医科大学学报 2001; 22: 75-77

7 陈志峰. 探索理想大鼠慢性溃疡模型的建立方法. 汕

头: 汕头大学, 2012: 6-7

8 郭义. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 415

9 Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology* 1979; 76: 88-93 [PMID: 361495]

10 常小荣, 彭娜, 易受乡, 严洁. 艾灸预处理对应激性溃疡大鼠胃黏膜HSP70蛋白及mRNA表达的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1252-1256

11 易受乡, 彭艳, 常小荣, 彭娜, 严洁, 林亚平. 艾灸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡的影响及其与热休克蛋白表达关系的研究. 针刺研究 2006; 31: 259-271

12 张爽, 赵海峰, 张成岗. 应激性胃黏膜损伤发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1697-1701

13 Cryer B. Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 877-894, v-vi [PMID: 11764533 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70218-1]

14 Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001; 110: 19S-23S [PMID: 11165991 DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00631-8]

15 给娜, 王玉芬. 前列腺素的细胞保护作用研究进展. 卫生职业教育 2005; 23: 114-115

16 周国平, 严洁, 常小荣, 邓元江, 易受乡, 林亚平. 电针足三里对胃黏膜损伤家兔前列腺素E₂胃泌素水平的影响. 中国中医药科技 2004; 11: 1-2

17 Brown JM, Attardi LD. The role of apoptosis in cancer development and treatment response. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 231-237 [PMID: 15738985]

18 娄重章, 杨清, 姜孝芳, 张清全, 穆妮热·穆合塔尔, 高丽. 新疆维、汉族变应性鼻炎患者IL-4与IgE水平检测及相关性研究. 新疆医科大学学报 2012; 35: 439-441, 456

19 杨舟, 张国山, 刘密, 章海风, 雷毅军, 常小荣, 郁保生. 孤束核、脊髓损毁后艾灸预处理对急性胃黏膜损伤大鼠PGE₂与EGF含量的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1511-1515

20 彭亮, 刘密, 常小荣. 孤束核损毁对艾灸预处理调节大鼠胃黏膜EGF、SS含量及HSP-70表达作用的影响. 中华中医药杂志 2013; 28: 3688-3689

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



细胞培养过程中支原体污染的防治与检测方法

邢龙彬, 刘长政, 焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂

邢龙彬, 刘长政, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300070

焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂, 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所 天津市第三中心医院 天津市 300170

天津市卫计委重点攻关基金资助项目, No. 11KG112
天津市应用基础与前沿技术研究计划青年基金资助项目, No. 15JCQNJC115000

作者贡献分布: 邢龙彬与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 研究过程邢龙彬、焦晓磊及刘长政操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由高英堂与杜智提供; 数据分析由邢龙彬与刘彤完成; 本论文写作由邢龙彬与高英堂完成。

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市人工细胞重点实验室天津市肝胆疾病研究所; 天津市第三中心医院. gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2016-01-29
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-08

Treatment and detection of mycoplasma contamination during cell culture

Long-Bin Xing, Chang-Zheng Liu, Xiao-Lei Jiao, Tong Liu, Zhi Du, Ying-Tang Gao

Long-Bin Xing, Chang-Zheng Liu, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Xiao-Lei Jiao, Tong Liu, Zhi Du, Ying-Tang Gao, Key Laboratory of Artificial Cell, Institute of Hepatobiliary Disease; the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, No. 11KG112; Tianjin Research Project on Basic Sciences and Frontier Technology, No. 15JCQNJC115000

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Key

Laboratory of Artificial Cell, Institute of Hepatobiliary Disease; the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2016-01-29
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To eliminate and detect the contamination of mycoplasma during cell culture effectively.

METHODS: Three drugs (plasmocin, BM-Cyclin, and MRA) were used to treat the contaminated cells. CLRAK One Step Test Kit, Biotool Detection Kit and polymerase chain reaction (PCR) were used to detect the degree of contamination.

RESULTS: Plasmocin, BM-Cyclin, and MRA could eliminate the contamination effectively. Assay with the CLARK Kit showed that mycoplasma disappeared completely on 14th day after treatment with plasmocin, the Biotool Detection Kit showed that the contamination disappeared completely on the 21st day after treatment with BM-Cyclin, and PCR showed that mycoplasma disappeared completely on the 14th day after treatment with MRA. The combination of the three drugs was more effective in the eradication of mycoplasma contamination.

CONCLUSION: The combination of three antibiotics and three mycoplasma detection methods can effectively control mycoplasma contamination during cell culture.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

有报道实验室30%-60%细胞都被支原体污染过, 常见的去除支原体方法包括克隆法、加热去除法以及药物处理方法等, 常见的支原体检测方法有酶联免疫吸附试验法、电镜观察和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)方法等。为了彻底清除细胞中的支原体污染, 本实验选取了3种支原体去除和3种检测方法, 最终清除支原体。

■同行评议者

秦阳华, 主治医师, 上海长海医院实验诊断科

■ 研发前沿

目前, 支原体的发现和清除仍然困扰着许多研究者, 各种试剂和方法各有利弊, 并且支原体被清除后, 仍会反复。寻找一种快速简便的方法来清除和检测支原体仍然是很迫切的一个问题, 本文对此问题给出了较好的经验总结。

Key Words: Mycoplasma; Cell culture; Treatment; Detection

Xing LB, Liu CZ, Jiao XL, Liu T, Du Z, Gao YT. Treatment and detection of mycoplasma contamination during cell culture. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1557-1564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1557.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1557>

摘要

目的: 为高效便捷地去除细胞培养过程中支原体污染, 采用多种抗生素和检测方法对污染细胞进行处理和检测。

方法: 分别采用Plasmocin、BM-Cyclin、MRA 3种药物对污染细胞进行处理, 以CLARK的一步法试剂、Biotool的快速检测试剂和自行研制的聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等3种方法进行检测。

结果: 一步法试剂检测显示Plasmocin处理14 d后支原体消除, 快速检测试剂检测显示BM-Cyclin处理21 d彻底消灭支原体, 而MRA经PCR检测发现彻底消除支原体需要14 d; 另外, 3种药物交替使用清除支原体的效果更加显著。

结论: 通过使用3种抗生素和3种支原体检测方法, 使细胞培养过程中的支原体污染得到有效控制, 为更好地开展细胞研究奠定基础。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 支原体; 细胞培养; 防治; 检测

核心提示: 在细胞培养过程中易出现支原体污染且不易消除, 对后续科研产生严重影响。本实验用3种抗生素清除支原体及3种方法进行检测, 最终清除支原体, 并且发现3种抗生素交替使用效果更佳, 在用聚合酶链式反应检测支原体时, 对条件加以优化, 并且测序确定支原体类型, 使支原体的检测更加简便、准确。

邢龙彬, 刘长政, 焦晓磊, 刘彤, 杜智, 高英堂. 细胞培养过程中支原体污染的防治与检测方法. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1557-1564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1557.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1557>

0 引言

支原体污染在细胞长期培养过程中经常出

现且不易消除, 据调查及研究显示, 实验室30%-60%细胞都被支原体污染过^[1], 其中95%以上是由口腔支原体(M. orale)等5种造成^[2]。支原体污染初期, 高倍镜下观察细胞无明显变化但有细小黑色颗粒; 随培养时间延长, 尽管培养液不浑浊, 但pH值变化明显、颜色变黄, 在污染后期引起细胞变形, 对后续科研产生严重影响^[3], 因此在细胞培养过程中进行支原体检测与防治十分必要。

细胞被支原体污染后清除工作特别困难, 常见的去除支原体方法包括裸鼠过继法^[4]、克隆法^[5,6]、加热去除法^[5]以及药物处理方法^[7]等。裸鼠过继法操作比较繁琐, 易造成裸鼠细胞污染; 克隆法只适用污染较轻的细胞; 由于支原体对热耐受性较差, 将细胞置于41℃加热5-10 h(依据细胞本身的耐热性确定作用时间)以杀灭支原体。由于上述方法的局限性, 目前实验室大多采用抗生素进行处理并取得较好的效果, 最有效抑制支原体活性的抗生素主要为四环素类、大环内酯类等^[8]。

常见的支原体检测方法有直接培养法^[9]和间接法, 其中间接法包括DNA荧光染色法^[10]、DNA杂交法^[11]、酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫荧光试验、电镜观察^[8]和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)方法^[12]等。由于这些方法各自的局限性, 在此基础上相关公司开发了多种快速检测试剂, 如CLARK的一步法支原体检测试剂主要利用恒温扩增与显色技术, 操作简单、结果可靠; Biotool的快速支原体检测试剂利用与支原体分泌的特定代谢物反应而显色, 整个操作过程比较简便。

基于以上对支原体防治及检测方法的了解, 本研究先后采用3种抗生素(Plasmocin、BM-Cyclin、MRA)进行支原体进行清除, Plasmocin含有大环内酯类和喹诺酮类2种有效成分, BM-Cyclin中包含泰妙菌素和二甲基四环素, MRA属于喹啉家族的衍生物。同时利用2种试剂盒以及优化的PCR方法对实验室发生的支原体污染进行检测和控制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验中所用细胞均来自天津市第三中心医院所培养的30例患者的原代肿瘤细胞及传代细胞(对其进行相应的命名, 数字代表患者编号, T代表细胞来源于肝癌组织, N代表细

表 1 2种引物序列比对

名称	引物序列	引物序列(5'-3')	片段大小(bp)
引物对1	MP-1381	F: A(A/C)ACCATGGGAG(C/T)TGGAAT	360-500
	MP-2096	R: TTCATCGACTTTTCAGACCCAAGGCAT	
引物对2	MP-1058	F: GTG(C/G)GG(A/CTGGA(T/A)(C/T)ACCTCCT	236-365
	MP-2074	R: GGCATTCCACCA(A/C)A(A/T)AC(C/T)CTT	

胞来源于癌旁组织). 以及实验室购买的HepG2细胞, 每例标本含1-3瓶细胞, 共计80瓶. 所有标本取材均通过天津市第三中心医院伦理委员会审核, 家属知情同意并签字. 细胞培养所用的培养液D-MEM/F-12由美国Invitrogen公司生产, 血清均由以色列Biological Industries公司生产, Liver Digest Medium(肝裂解液)采购于美国Life公司; CLARK支原体一步快速检测试剂盒(One step Mycoplasma test Kit)购自美国CLARK Bioscience公司, 快速支原体检测试剂盒(Mycoplasma Detection Kit-Quick Test)购自美国Biotool公司; Lysis Buffer for Microorganism to Direct PCR购自中国TaKaRa公司; MRA(Mycoplasma Removal Agent)采购于美国Mpbio公司, PlasmocinTMtreatment采购于法国InvivoGen公司, BM-Cyclin由瑞士Roche公司生产.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将肿瘤组织放置培养皿中, 经生理盐水清洗, 将肝裂解液用注射器点状注射消化组织, 用手术剪剪碎, 充分吹打, 将细胞悬液过40 μm滤网, 1000 r/min离心去上清; 加入5 mL的溶血素37 °C静置10 min去红细胞, 1000 r/min离心弃上清获得细胞. 将细胞接种于25 cm²培养瓶中, 加入D-MEM/F-12培养液: 含5%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 U/mL链霉素, 置于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养. 通过反复差速消化、差速贴壁的方式不断纯化癌细胞.

1.2.2 3种抗生素的使用: (1)Plasmocin: 将其按照1:1000比例加入细胞培养液中, 培养3-4 d后更换新的含有Plasmocin的培养液, 共处理14 d; (2)BM-Cyclin: 将BM-Cyclin1与BM-Cyclin2中加入10 mL PBS进行溶解, 分装储存在-20 °C. 按照1:250比例加入细胞培养液中, BM-Cyclin1工作液处理3 d后更换BM-Cyclin2工作液再处理4 d, 处理周期为2-3个循环(14-21 d); (3)MRA: 按1:1000的比例进行使用, 持续培

养可达7 d, 根据需要更换新的含有MRA的培养液至14 d. 加药前留取细胞培养液, 检测结果即为0 d污染情况.

1.2.3 一步支原体检测试剂盒使用: 取25 μL一步法检测试剂加入检测管中, 取1 μL待检测细胞的培养液加入检测管中混匀, 65 °C水浴30-60 min, 与阳性对照管进行颜色比较, 显示蓝色时判定支原体阳性.

1.2.4 快速支原体检测试剂盒使用: 首先在每孔中加入40 μL反应液A, 依此加入10 μL阴性对照、阳性对照以及待检测样本, 轻轻混匀, 室温孵育5 min; 所有孔中均加入40 μL反应液B, 轻轻混匀, 室温孵育4 min后立即观察样品颜色的变化, 支原体阳性为蓝绿色, 阴性为浅黄色.

1.2.5 支原体PCR检测: (1)引物设计: 基于常见支原体16S-23S间隔区保守序列设计引物(表1); (2)模板制备: 包括煮沸法与裂解法(Lysis Buffer for Microorganism to Direct PCR). 煮沸法: 取50 μL细胞培养液, 100 °C煮沸10 min, 12000 r/min离心10 min; 留取上清作为模板; 裂解法: 取50 μL微生物PCR裂解缓冲液, 加入10 μL细胞培养液充分混匀. 80 °C水浴15 min, 8000 r/min离心10 min, 取2 μL上清作为模板; (3)PCR反应: 反应体系包括Taq酶1 μL、上/下游引物各0.5 μL、PCR预混液20 μL、模板2 μL, 总计24 μL; 反应条件: 94 °C 5 min, 94 °C 45 s, 54 °C 30 s, 72 °C 45 s, 35个循环, 72 °C 5 min. 取10 μL PCR产物进行2.5%琼脂糖凝胶电泳分析并拍照.

2 结果

2.1 采用Plasmocin处理并运用一步支原体检测试剂盒检测 将Plasmocin按1:1000比例加入细胞培养液中, 并在处理前以及处理后7、14 d分别用一步支原体检测试剂盒检测细胞上清液; 检测结果显示药物处理7 d后80瓶细胞只有HepG2等14瓶细胞转为阴性, 其他细胞污染情况减轻不明显, 处理14 d后72瓶细胞支原体被清除, 8瓶细胞仍疑似污染. 处理过程中随机选

■创新盘点

本文中实验采用含有3种不同成分的抗生素进行处理, 可以有效清除各种支原体, 并且不同抗生素交替使用效果更加, 解决了单一药物长期使用引起的支原体抗药性, 且支原体清除后不易复发. 3种检测方法均能快速准确检测支原体, 其中对PCR方法加以优化, 使检测更加快捷准确.

名词解释

支原体: 又称霉形体, 为目前发现的最小的最简单的原核生物. 支原体细胞中唯一可见的细胞器是核糖体.

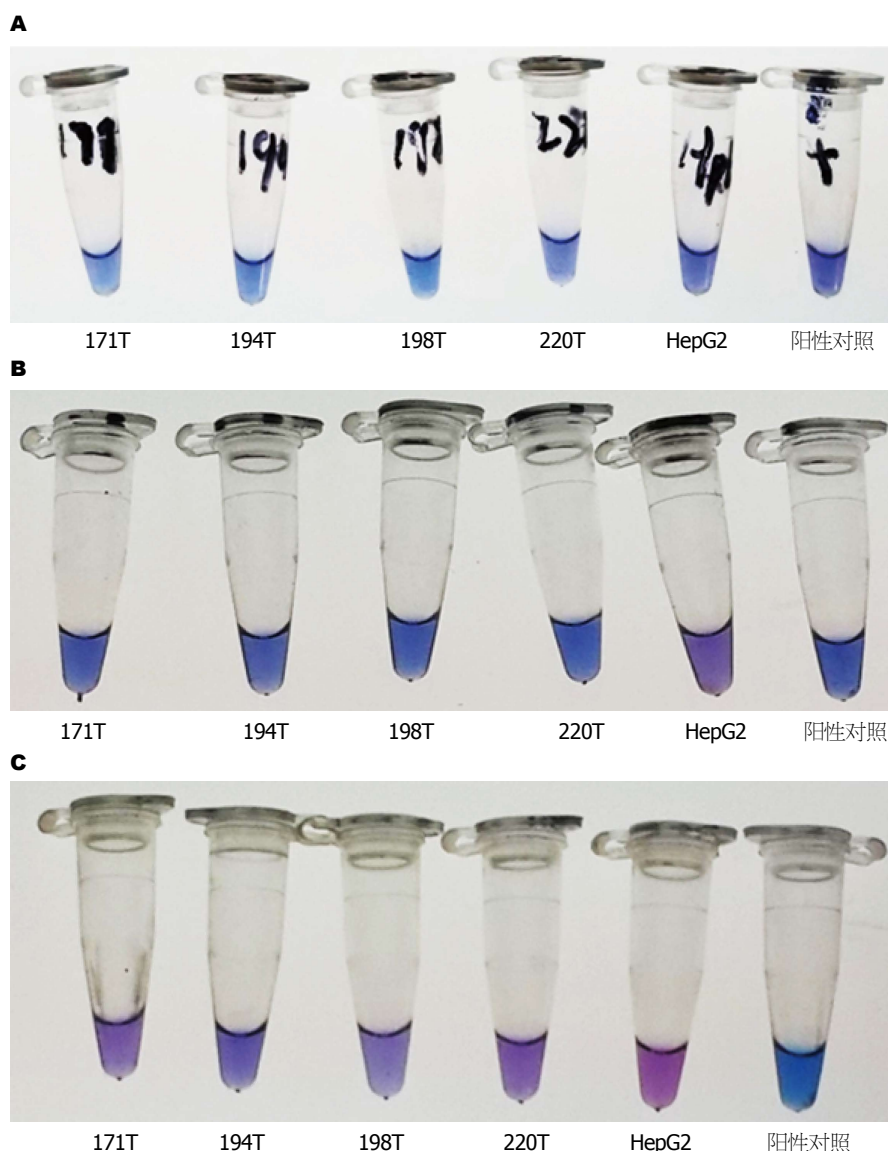


图 1 一步支原体检测试剂盒检测Plasmocin处理效果. A: 未处理前检测结果; B: 加药处理7 d后检测结果; C: 加药处理14 d后检测结果. 加药处理14 d后194T疑似阳性.

取5瓶支原体污染阳性的细胞进行拍照, 结果显示处理14 d后194T仍疑似污染, 其他4瓶细胞支原体均被清除(图1).

2.2 快速支原体检测试剂盒检测抗生素BM-Cyclin的处理效果 分别留取BM-Cyclin处理前以及处理后7、14、21 d的细胞培养液, 80瓶细胞用快速支原体检测试剂盒进行检测, 通过与阴性/阳性对照对比得知, BM-Cyclin处理7 d与14 d后检测结果颜色逐渐变浅, 但未完全与阴性对照一致, 处理21 d后的细胞上清液经检测与阴性对照结果一致, 支原体污染转为阴性, 随机选取6瓶支原体污染阳性的细胞进行拍照(图2).

2.3 PCR方法检测抗生素MRA的处理效果

2.3.1 PCR方法的优化: (1)模板的两种不同制备方法的比较: 快速支原体检测试剂盒检测支原体阳性的5例细胞培养液分别采用煮沸法与裂解法处理, 用引物对1进行PCR扩增. 结果显示煮沸法扩增的116T、152T显示强阳性, 129T、132T、145T显示阳性, 与试剂盒检测结果一致. 裂解法显示116T、129T、132T弱阳性, 145T、152T阴性, 阳性对照变为阴性, 因此煮沸法灵敏度更高(图3); (2)2种不同引物对扩增结果的可信度比较: 快速支原体检测试剂盒检测支原体污染阴性的3例细胞培养液采用煮沸法制备PCR模板, 分别用2种不同引物对进行扩增, 引物对1扩增结果与一步支原体检测试剂盒检测结果一致, 而引物对2扩增结果

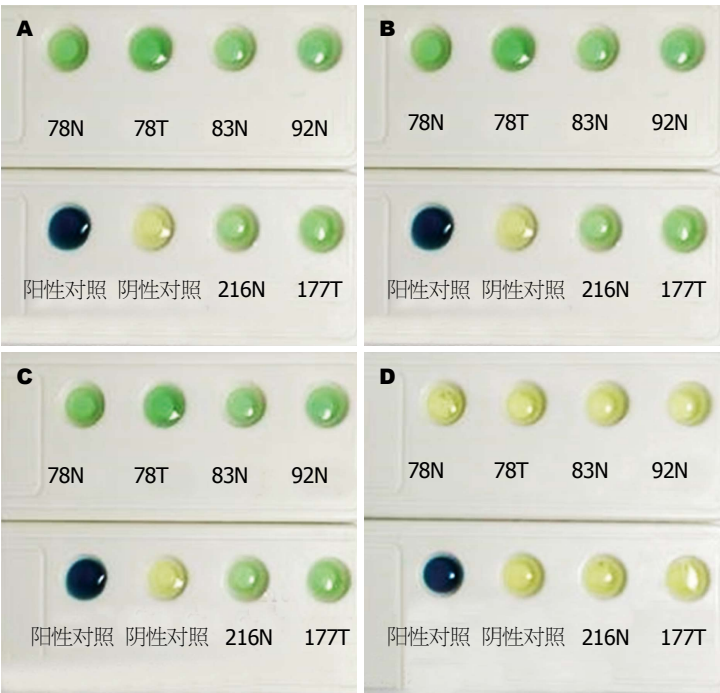


图 2 快速支原体检测试剂盒检测 BM-Cyclin处理效果. A: 未加药处理前检测结果; B: 加药处理7 d后检测结果; C: 加药处理14 d后检测结果; D: 加药处理21 d后检测结果.

同行评价
本文针对研究工作中常见的细胞支原体污染, 采用不同的清除试剂和检测方法, 探讨可行、便捷的支原体清除方法, 选题有意义.

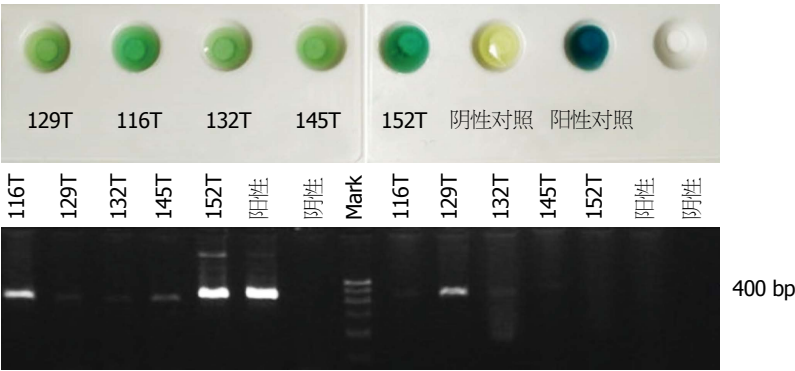


图 3 2种制备模板方法比较结果.

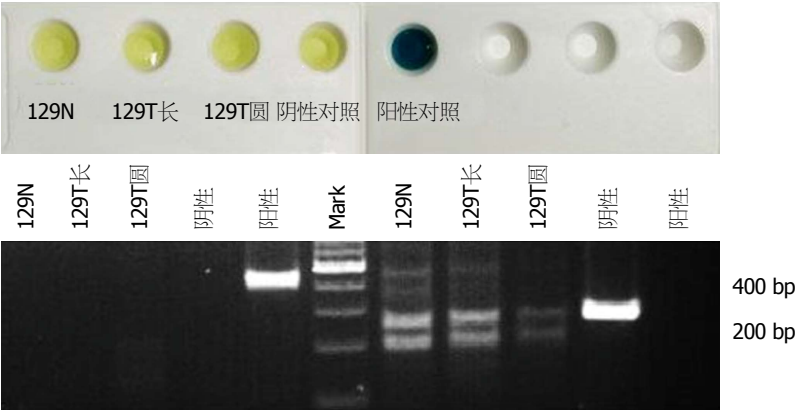


图 4 两种引物对PCR扩增结果比较. PCR: 聚合酶链式反应.

均为2条带, 推测为假阳性(图4). 将试剂盒方法与PCR方法(引物对1为引物)检测共阳性的4例扩增产物测序验证, BLAST分析表明其与

Mycoplasma yeatsii序列一致, 证明PCR方法的可靠性, 并能确定实验室污染的支原体类型.
2.3.2 PCR方法检测支原体去除试剂MRA的处

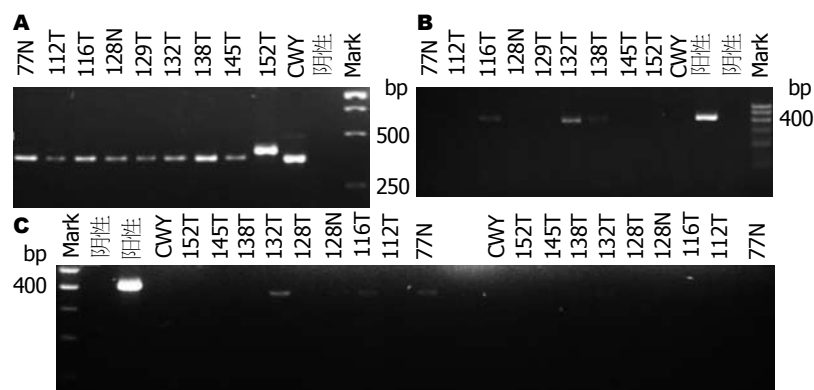


图 5 PCR方法检测MRA处理效果. A: 未加入抗生素MRA前检测结果; B: 加入抗生素MRA 7 d的检测结果; C: 加入抗生素MRA处理10 d以及14 d后检测结果. PCR: 聚合酶链式反应.

理效果: 在细胞培养液中加入去支原体试剂MRA, 且在处理前以及处理后7、10、14 d后分别细胞培养液进行留样, 采用煮沸法制备模板、引物对1进行扩增, 电泳结果显示MRA试剂处理后效果显著. 如图5所示随机挑取的10瓶支原体污染阳性细胞拍照, 处理前检测结果显示10瓶细胞均被支原体污染, 检测结果显示阳性; 处理7 d后样本中116T、132T、138T显示阳性; 处理10 d后样本, 77N、116T、132T显示弱阳性, 处理14 d后全部均转变为阴性(图5).

2.4 抗生素的交替使用 由于在Plasmocin处理过程中有8瓶细胞疑似处理不彻底, 改用抗生素BM-Cyclin进行连续处理, BM-Cyclin处理7 d后8瓶细胞支原体污染彻底清除. 另外, 在近4 mo使用抗生素清除支原体的过程中, 我们发现同一种抗生素使用次数过多或时间超过6 wk时, 一些细胞会出现耐药性, 此时更换另一抗生素能够更有效地彻底清除支原体, 表明不同抗生素交替使用效果显著.

3 讨论

支原体是一种介于细菌和病毒之间的能独立生存的最小微生物之一, 直径0.1-0.3 μm , 无细胞壁, 具有可塑性, 可通过滤菌器(0.22 μm); 并且由于其对多种抗生素耐药使其更加难以清除, 这也是细胞培养过程中易于污染的一个重要因素^[13]. 虽然支原体污染初期的细胞培养液不发生浑浊, 细胞无明显变化, 外观上给人以正常感觉, 实则细胞受到多方面潜在影响, 比如, 支原体吸附在细胞表面, 破坏细胞膜的完整性, 影响细胞信号传递; 消耗细胞的核苷库, 引起细胞染色体异常等. 因此, 支原体污染会

给细胞研究工作带来巨大危害^[14], 这就要求研究人员必须对支原体污染提高警惕.

本实验中采用的3种抗生素所含有效成分各不相同, 其作用原理也有所区别. MRA属于抗生素喹啉家族的衍生物, 主要通过抑制DNA促旋酶清除支原体污染, 该酶是支原体DNA复制过程中必不可少的酶类; MRA活性在细胞培养液中可以维持长达7 d, 由于其只含有一种有效成分, 可能存在某种类型支原体对其不敏感现象^[15]; BM-Cyclin含有泰妙菌素(BM-Cyclin1)和二甲胺四环素(BM-Cyclin2)两种有效成分, 能够有效抑制支原体生长, 其中泰妙菌素与支原体核糖体的肽基转移酶中心结合, 导致多肽链起始复合物不能正确地装配, 从而导致支原体无法合成自身蛋白质; 而二甲胺四环素抑菌原理是与原核生物核糖体30S亚基的A位置结合, 阻止肽链的延长, 从而抑制支原体的蛋白质合成. 但是这2种成分各自分开使用, 作用功能相似, 操作比较复杂^[12]. Plasmocin包括大环内酯类和喹诺酮类这两种新的杀菌成份, 前者作用于原核细胞的蛋白系统, 后者能干扰DNA的复制, 二者结合能更高效地去除支原体感染^[16]. 为了使3种抗生素发挥最大功效, 必须采用现用现配方式. 在实验中我们发现77N加药处理7 d后支原体清除, 但10 d后支原体污染又显示阳性, 这提醒我们即使检测结果显示支原体污染由阳性转为阴性, 并不能立即停药, 需再继续加药处理以防支原体死灰复燃. 另外, 值得注意的是如果长时间使用同种抗生素对支原体进行处理, 会使支原体产生耐药性, 因此为了防止支原体产生抗药性, 需采取不同药物轮流对细胞进行处理^[17], 在实验中比较发现不同抗生素交替使用的处理效果更加显著.

目前有多种方法检测支原体, 本研究采用两种进口试剂和自制的PCR方法进行检测。一步法支原体检测试剂整个过程只需一步, 检测结果颜色变化显著, 极易观察。快速支原体检测试剂依据支原体特有的代谢产物进行显色反应, 阳性会产生蓝绿色, 代谢产物浓度越高, 颜色越深。这两种进口试剂虽然比较简捷, 但不能区分支原体的具体种类, 长期使用成本较高。PCR作为一种简便快速、特异、灵敏的支原体检测方法已经在国内外广泛用于支原体污染的检测, 并且可以通过扩增产物的测序推断出支原体的种类; 但是PCR的高灵敏度以及残留污染等也会带来假阳性结果, 因此采用这种方法时要严格控制污染以提高稳定性和可靠性。实验中我们优化了PCR检测方法, 并通过测序验证其检测结果的可靠性, 比较发现以PCR方法动态检测细胞培养过程中的支原体污染不失为一种高效的检测手段。

本文不足之处是尽管采用3种抗生素和3种检测方法使支原体污染得到有效控制, 但是对评价3种抗生素清除效果未做严格的实验设计, 其原因在于我们首次发现细胞遭受支原体污染时, 便立即采用Plasmocin进行处理, 处理14 d后发现仍有少数细胞疑似阳性, 甚至有的细胞出现复发感染, 于是结合文献再次购买两种含有不同有效成分的抗生素BM-Cylin与MRA进行处理, 同时为了提高检测结果的准确性, 又引入两种不同的检测方法。总结前面经验, 在支原体清除后并未立即停止用药, 而是选择继续使用2种抗生素交替对细胞进行处理一段时间, 最终支原体被清除且在很长时间内未复发。

为了吸取经验, 将支原体扼杀在源头, 我们在细胞培养过程中同时对细胞培养所用的血清、生理盐水、培养液等试剂和吸管、离心管等耗材进行支原体检测, 结果显示均为阴性, 由此推测支原体污染源可能来自实验室的培养环境, 因此, 我们采用BioMycoX® Mycoplasma Prevention Spray(预防喷雾)和CLARK LabCleaner预防支原体喷雾2种试剂定期处理细胞培养所需的整个实验室环境。此外, 3种抗生素低浓度下也可作为支原体细胞预防液使用, 定期使用支原体预防液也是有效预防支原体污染的重要手段。

总之, 通过使用3种抗生素和3种支原体检

测方法, 使细胞培养过程中的支原体污染得到有效控制。我们从中总结经验方法, 希望能为更多实验室存在的潜在支原体污染提供有效的技术手段, 能够及早发现支原体污染并能够快速高效的进行清除, 为更好地开展各项细胞研究奠定基础。

志谢: 感谢高英堂、刘长政、焦晓磊、刘彤及杜智在本实验过程中的帮助。

4 参考文献

- Molla Kazemiha V, Bonakdar S, Amanzadeh A, Azari S, Memarnejadian A, Shahbazi S, Shokrgozar MA, Mahdian R. Real-time PCR assay is superior to other methods for the detection of mycoplasma contamination in the cell lines of the National Cell Bank of Iran. *Cytotechnology* 2015 Mar 6. [Epub ahead of print] [PMID: 25742733 DOI: 10.1007/s10616-015-9862-0]
- Sung H, Kang SH, Bae YJ, Hong JT, Chung YB, Lee CK, Song S. PCR-based detection of Mycoplasma species. *J Microbiol* 2006; 44: 42-49 [PMID: 16554716]
- DesRochers TM, Kuo IY, Kimmerling EP, Ehrlich BE, Kaplan DL. The effects of mycoplasma contamination upon the ability to form bioengineered 3D kidney cysts. *PLoS One* 2015; 10: e0120097 [PMID: 25793639 DOI: 10.1371/journal.pone.0120097]
- Kreipe H, Radzun HJ, Keulers A, Parwaresch MR. An improved method for elimination of mycoplasmas from cell cultures. *J Immunol Methods* 1987; 103: 185-188 [PMID: 3668257 DOI: 10.1016/0022-1759(87)90288-2]
- 陈琳. 细胞培养中支原体污染的检测和去除. 国外医学(微生物学分册) 1999; 18: 28-31
- 张汉荆, 石奇明, 胡齐全, 何葆光, 王雅, 陆秀英. 从传代细胞株中去除支原体污染的研究. 微生物学报 1990; 30: 154-157
- Boslett B, Nag S, Resnick A. Detection and antibiotic treatment of Mycoplasma arginini contamination in a mouse epithelial cell line restore normal cell physiology. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 532105 [PMID: 24772428 DOI: 10.1155/2014/532105]
- Uphoff CC, Drexler HG. Elimination of mycoplasmas from infected cell lines using antibiotics. *Methods Mol Biol* 2011; 731: 105-114 [PMID: 21516401 DOI: 10.1007/978-1-61779-080-5_9]
- Amores J, Corrales JC, Martín AG, Sánchez A, Contreras A, de la Fe C. Comparison of culture and PCR to detect Mycoplasma agalactiae and Mycoplasma mycoides subsp. capri in ear swabs taken from goats. *Vet Microbiol* 2010; 140: 105-108 [PMID: 19619962 DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.06.036]
- Masover GK, Becker FA. Detection of mycoplasmas in cell cultures by fluorescence methods. *Methods Mol Biol* 1998; 104: 217-226 [PMID: 9711657 DOI: 10.1385/0-89603-525-5]
- Uphoff CC, Drexler HG. Detection of Mycoplasma contamination in cell cultures. *Curr Protoc Mol Biol* 2014; 106: 28.4.1-28.4.14 [PMID: 24733240]

- DOI: 10.1002/0471142727.mb2804s106]
- 12 Gopalkrishna V, Verma H, Kumbhar NS, Tomar RS, Patil PR. Detection of Mycoplasma species in cell culture by PCR and RFLP based method: effect of BM-cyclin to cure infections. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 364-368 [PMID: 18087086]
- 13 Drexler HG, Uphoff CC. Mycoplasma contamination of cell cultures: Incidence, sources, effects, detection, elimination, prevention. *Cytotechnology* 2002; 39: 75-90 [PMID: 19003295 DOI: 10.1023/A:1022913015916]
- 14 Lincoln CK, Gabridge MG. Cell culture contamination: sources, consequences, prevention, and elimination. *Methods Cell Biol* 1998; 57: 49-65 [PMID: 9648099 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)61571-X]
- 15 Gignac SM, Uphoff CC, MacLeod RA, Steube K, Voges M, Drexler HG. Treatment of mycoplasma-contaminated continuous cell lines with mycoplasma removal agent (MRA). *Leuk Res* 1992; 16: 815-822 [PMID: 1326687 DOI: 10.1016/0145-2126(92)90161-Y]
- 16 Uphoff CC, Denkmann SA, Drexler HG. Treatment of mycoplasma contamination in cell cultures with Plasmocin. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 267678 [PMID: 23091342 DOI: 10.1155/2012/267678]
- 17 Nikfarjam L, Farzaneh P. Prevention and detection of Mycoplasma contamination in cell culture. *Cell J* 2012; 13: 203-212 [PMID: 23508237]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

食管癌患者放化疗期间实施综合心理护理干预的效果评价

滕亚莉

滕亚莉, 连云港市第二人民医院放射治疗科 江苏省连云港市 222023

滕亚莉, 副主任护师, 主要从事肿瘤临床护理方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由滕亚莉写作完成。

通讯作者: 滕亚莉, 副主任护师, 222023, 江苏省连云港市海州区幸福路161号, 连云港市第二人民医院放射治疗科。
2111953951@qq.com

收稿日期: 2015-12-27

修回日期: 2016-02-29

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-08

Efficacy of comprehensive mental nursing in patients with esophageal cancer during concurrent chemo-radiotherapy

Ya-Li Teng

Ya-Li Teng, Department of Radiation Therapy, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222023, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ya-Li Teng, Associate Chief Nurse, Department of Radiation Therapy, the Second People's Hospital of Lianyungang, 161 Xingfu Road, Haizhou District, Lianyungang 222023, Jiangsu Province, China. 2111953951@qq.com

Received: 2015-12-27

Revised: 2016-02-29

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of comprehensive mental nursing in patients with esophageal cancer during concurrent chemo-

radiotherapy.

METHODS: One hundred and twenty patients with esophageal cancer who underwent concurrent chemo-radiotherapy at the Second People's Hospital of Lianyungang from October 2011 to October 2014 were randomly divided into a comprehensive nursing group and a routine nursing group, with 60 patients in each group. All patients were given the same chemo-radiotherapy. The patients in the comprehensive nursing group were given comprehensive mental nursing intervention by evaluating their mental status, individual needs and adverse reactions during concurrent chemo-radiotherapy, and the routine nursing group were only given conventional nursing. The quality of life after nursing intervention and the adverse reactions during concurrent chemo-radiotherapy were observed, and the clinical efficacy was evaluated.

RESULTS: The Spitzer quality of life index was significantly higher in the comprehensive nursing group than in the routine nursing group after nursing intervention ($P < 0.001$). The incidence rate of adverse reactions including gastrointestinal reactions, liver dysfunction, bone marrow suppression, renal dysfunction and radiotherapy-induced esophagitis was significantly lower in the comprehensive nursing group than in the routine nursing group ($P = 0.006, 0.013, 0.003, 0.027, 0.010$). Ten cases in the routine nursing group discontinued treatment due to serious adverse reactions, but all patients in the comprehensive nursing group completed the concurrent chemo-radiotherapy under supportive and symptomatic treatment.

■背景资料

临床上90%的食管癌患者在就诊时病情分期已属中晚期,且由于大部分食管癌患者无法进行手术或不愿手术治疗,因此需要进行化学治疗、放射治疗或者同步放化疗。

■同行评议者

方英, 副主任护师, 浙江大学附属第一医院内镜中心; 孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室; 唐鲁, 主管护师, 中国人民解放军济南军区总医院口腔科

■ 研究前沿

同步放化疗能有效提高食管癌局部控制率,还能显著降低远处转移率,从而改善预后,提高患者的生存率,但同时同步放化疗也存在无法避免的不良反应,患者在放化疗期间往往发生各种严重不良反应。

CONCLUSION: Giving comprehensive mental nursing intervention to patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemo-radiotherapy can significantly reduce and prevent adverse reactions and effectively improve the patients' quality of life.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive mental nursing intervention; Esophageal cancer; Spitzer quality of life index; Concurrent chemo-radiotherapy

Teng YL. Efficacy of comprehensive mental nursing in patients with esophageal cancer during concurrent chemo-radiotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1565-1569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1565.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1565>

摘要

目的: 探究食管癌患者在放化疗期间实施综合心理护理干预的临床疗效,为食管癌患者放化疗期间的临床护理提供更为有效的手段和方法。

方法: 从2011-10/2014-10于江苏省连云港市第二人民医院诊治的接受同步放化疗的食管癌患者中选择120例患者作为研究对象,并随机分为2组,即常规护理组和综合护理组,每组患者各60例。2组患者均给予相同的食管癌同步放化疗方法治疗。在放化疗期间,综合护理组患者实施综合心理护理干预,而常规护理组仅给予传统常规护理。分别观察2组患者护理干预后生活质量的变化情况及放化疗期间发生的不良反应,并评价2组护理干预的临床疗效。

结果: 综合护理组患者实施综合心理护理干预后,其Spitzer生活质量指数评分显著高于常规护理组($P < 0.001$);在放化疗期间,综合护理组患者不良反应(包括消化系统反应、肝功能异常、骨髓抑制、肾功能异常以及放射性食管炎)的发生率均显著低于常规护理组($P = 0.006、0.013、0.003、0.027、0.010$)。

结论: 对接受同步放化疗的食管癌患者实施综合心理护理干预,能预防和显著减少患者放化疗不良反应的发生,并改善和提高患者的生活质量,值得在临床上推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 综合心理护理干预; 食管癌; Spitzer生活质量指数; 同步放化疗

核心提示: 本文旨在探究食管癌患者在放化疗期间实施综合心理护理干预的临床疗效,以期对食管癌患者放化疗期间的临床护理提供更为有效的手段和方法,减少患者放化疗不良反应的发生,改善和提高患者的生活质量。

滕亚莉. 食管癌患者放化疗期间实施综合心理护理干预的效果评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1565-1569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1565.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1565>

0 引言

食管癌是一种常见的消化系恶性肿瘤,好发于40岁以上男性,具有发病隐匿、病情重、生存率低和预后差等特点^[1]。临床上90%的食管癌患者在就诊时病情分期已属中晚期,且由于大部分食管癌患者无法进行手术或不愿手术治疗,因此需要进行化学治疗、放射治疗或者同步放化疗。目前,大部分学者研究^[2-3]认为,对于不愿手术治疗或者无法进行手术治疗的中晚期食管癌患者,同步放化疗是其标准治疗模式。其不但能有效提高局部控制率,还能显著降低远处转移率,从而改善预后,提高患者的生存率,但同时同步放化疗也存在无法避免的不良反应,患者在放化疗期间往往发生各种严重不良反应^[4]。本次研究旨在探究食管癌患者在放化疗期间实施综合心理护理干预的临床疗效,以期对食管癌患者放化疗期间的临床护理提供更为有效的手段和方法,减少患者放化疗不良反应的发生,改善和提高患者的生活质量。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-10/2014-10于江苏省连云港市第二人民医院诊治的接受同步放化疗的食管癌患者中选择120例患者作为研究对象,病例纳入标准: (1)所有入选患者均严格按照食管癌相关诊断标准诊断; (2)所有患者及家属均同意参与本次研究,并签署知情同意书。排除标准: (1)排除患有严重心肝肾等旗帜性疾病的患者; (2)不配合本次研究的患者。本研究经过医院伦理批准。将所选120例患者随机分为2组,即常规护理组和综合护理组,每组患者各60例。其中综合护理组中男性患者32例,女性患者28例,平均年龄52.7岁±6.5岁,常规护理组中男性患者34例,女

表 1 综合护理组和常规护理组患者临床资料的比较 ($n = 60$)

项目	综合护理组	常规护理组	χ^2 值/ t 值	P 值
性别			0.135	0.741
男	32	34		
女	28	26		
年龄(岁)	52.7 ± 6.3	53.4 ± 6.1	0.618	0.538
受教育程度			0.139	0.933
大学	12	11		
中学	21	20		
小学	27	29		

■ 相关报道

目前,大部分学者研究认为,对于不愿手术治疗或者无法进行手术治疗的中晚期食管癌患者,同步放化疗是其标准治疗模式。

性患者26例,平均年龄53.4岁±6.3岁。

1.2 方法 2组患者均给予相同的食管癌同步放化疗方法治疗。常规护理组仅给予传统常规护理。综合心理护理包括具体措施包括: (1)向患者及其家属介绍、解释同步放化疗治疗的目的、注意事项以及可能发生的不良反应。通过多种方式与患者及其家属进行沟通交流,建立良好、和谐的护患关系,取得患者及其家属的信任; (2)向患者详细讲解模具制作、放疗相关设备以及在放疗过程中如何更好地配合治疗,并带患者前去参观放疗室,熟悉放疗环境,以帮助患者释放心理压力,轻松面对治疗。可采取多种方式向患者及其家属宣传讲解食管癌相关诊疗常识,如单独交流、视频影像资料、发放宣传手册以及专题讲座等,引导患者合理饮食,积极配合治疗; (3)详细了解患者的心理感受和负面情绪,并有针对性地向患者提供情感支持,使其能够正确看待所患疾病,乐观面对治疗过程。采用音乐疗法,以减轻患者焦虑、抑郁等负面情绪,使其放松身心^[5]; (4)选择合适的静脉滴注方式,对使用化疗泵的食管癌患者,必须保证正常的输液状态,防止因发生挤压、扭曲而影响流速。经详细而全面的指导教育、评估及宣传讲解,使患者深入全面认识放化疗,从而提高其对治疗的依从性和积极性^[6,7]。在放化疗期间,放射性食管炎、消化系统是最常发生的不良反应,严重者甚至此不能进食。而维持患者身体机能,提升机体对放化疗并发病状的耐受性,从而减轻放化疗不良反应,充足的营养是必要条件^[6]。

观察指标: 分别观察2组患者护理干预后生活质量的变化情况及放化疗期间发生的不良反应,包括消化系统反应、肝功能异常、骨髓抑制、肾功能异常以及放射性食管炎,并

及时作出准确评价。按WHO相关标准将不良反应分为0-4度,按RTOG相关标准将放射性损伤分为0-IV级^[8]。患者生活质量的评价采用Spitzer(1981年)生活质量指数(Spitzer Quality of Life Index, SQLI)进行,包括5项指标,包括家庭支持、日常生活、健康感受、生活感受和活动能力,每个项目分为0、1、2三级用于帮助医生估计严重疾病治疗效果和疾病减轻程度,总分10分,患者的生活质量越高,评分越高^[9]。

统计学处理 本次研究的数据以mean±SD表示,我们将采用统计分析软件SPSS17.0进行数据的统计分析,组间连续变量的比较行 t 检验,组间计数资料的比较行 χ^2 检验,理论频数有<1,或者<5的格子数较多时采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 综合护理组和常规护理组患者临床资料的比较 本次研究中,我们经统计学方法分析,综合护理组和常规护理组患者在性别构成、受教育程度、年龄分布上的差异均不具有统计学意义(均 $P > 0.05$),即2组患者具有可比性(表1)。

2.2 综合护理组和常规护理组患者护理干预后SQLI评分、不良反应发生的比较 综合护理组患者护理干预后的SQLI评分为8.46分±0.21分,显著高于常规护理组的7.98分±0.18分($P < 0.001$)(表2)。在同步放化疗期间,综合护理组患者不良反应,包括消化系统反应、肝功能异常、骨髓抑制、肾功能异常以及放射性食管炎的发生率均显著低于常规护理组($P = 0.006, 0.013, 0.003, 0.027, 0.010$)(表2)。

3 讨论

食管癌是常见的消化系多发恶性肿瘤,好发于

同行评价

本研究内容实用，结果可靠，讨论丰富，有较好的参考价值。

表 2 综合护理组和常规护理组患者护理干预后SQLI评分及不良反应的比较 (n = 60)

分组	综合护理组	常规护理组	值	P值
家庭支持(分)	1.86 ± 0.15	1.78 ± 0.12	3.226	0.002
日常生活(分)	1.82 ± 0.11	1.75 ± 0.14	3.045	0.003
生活感受(分)	1.87 ± 0.13	1.79 ± 0.18	2.791	0.006
活动能力(分)	1.94 ± 0.16	1.85 ± 0.21	2.641	0.009
健康感受(分)	1.75 ± 0.17	1.67 ± 0.19	2.431	0.017
总评分(分)	8.46 ± 0.21	7.98 ± 0.18	13.443	<0.001
消化系统反应			7.548	0.006
0-II级	48	34		
III-IV级	12	26		
肝功能异常	3	12	6.171	0.013
骨髓抑制			9.025	0.003
0-II级	50	37		
III-IV级	10	23		
肾功能异常	2	9	4.904	0.027
放射性食管炎			6.708	0.010
0-II级	52	40		
III-IV级	8	20		

SQLI: Spitzer生活质量指数。

40岁以上男性, 进行性吞咽困难是其典型临床症状。其发病率各国差异较大, 每年全球死于食管癌的患者约有30万人^[10]。我国是食管癌高发地区, 平均每年约有15万人死于食管癌及其并发症^[11]。

目前, 铂类联合氟尿嘧啶是治疗食管癌的主要方式。有研究结果表明^[12], 顺铂加5-氟尿嘧啶联合放疗同步放化疗不仅能遏制肿瘤生长, 阻碍癌细胞生物合成和增殖, 还能有效防止肿瘤细胞产生耐药性, 起到最大程度杀伤、杀死肿瘤细胞的作用, 提高患者的生存率。但同时同步放化疗也存在无法避免的不良反应, 患者在放化疗期间往往发生各种严重不良反应, 给患者带来极大痛苦。

本次研究中, 我们发现综合护理组患者护理干预后的SQLI总评分以及不良反应均优于对照组($P<0.001$)。表明通过实施综合心理护理干预能显著减少不良反应的发生, 改善患者生存质量, 提高患者生活、社会活动能力。涂桂红^[13]研究亦发现, 对于接受同步放化疗的食管癌患者, 短期内采取有效的护理干预能有效减少患者不良反应的发生, 改善和提高患者的生活质量, 助其更好地顺利完成治疗。由于患者心理压力过大, 往往出现许多消极心理和负面情绪, 部分严重患者甚至出现极度悲观绝望

的心理, 产生抗拒治疗, 暴力伤医等极端行为。Pool等^[14]研究还发现, 对于同步放化疗的食管癌患者, 通过责任小组护理建立新型、良好和谐的护患关系, 能增强患者对自身疾病的认识和治疗过程中可能发生的不良反应, 从而提高患者的预防能力, 减少患者的负面情绪, 降低治疗不良反应, 提高患者的生存质量。因此, 可行、有效的综合心理护理干预对接受同步放化疗的食管癌患者必不可少。除此之外, 及时掌握患者的负面情绪和心理感受, 详细了解患者及其家属的各方面需求, 有针对性地向患者提供情感支持和心理疏导, 使其建立积极建立、良好的心态, 释放心理压力, 正确看待所患疾病, 乐观的面对治疗^[15]。

总之, 对接受同步放化疗的食管癌患者实施综合心理护理干预, 能预防和显著减少患者放化疗不良反应的发生, 有效调节患者的负面情绪, 并改善和提高患者的生活质量, 值得在临床上推广应用和进一步探讨。

4 参考文献

1 Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, Labonte MJ, Winder T, Ning Y, Gerger A, Benhaim L, Paez D, Wakatsuki T, Loupakis F, El-Khoueiry R, Zhang W, Lenz HJ. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2265-2272 [PMID: 22585694 DOI: 10.1200/

- JCO.2011.38.8751]
- 2 Cheng QM, Kong CQ, Chang SY, Wei AH. Effects of psychological nursing intervention on personality characteristics and quality of life of patients with esophageal cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 283-288 [PMID: 23117050 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.009]
 - 3 栾琳琳, 殷静静, 段红香, 焦丽, 王功朝. 个体化心理干预对食管癌患者术后疲劳综合征的影响. *护理学杂志* 2013; 28: 86-89
 - 4 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. *中华护理杂志* 2012; 47: 1028-1031
 - 5 Enestvedt BK, Ginsberg GG. Advances in endoluminal therapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 17-39 [PMID: 23168117 DOI: 10.1016/j.giec.2012.10.003]
 - 6 郝玉静, 赵立华. 食管癌患者同步放疗及化疗的营养支持及护理. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 50-51
 - 7 许妍, 胡娟. 整体护理对放疗所致食管癌患者放射性食管炎的影响. *中国医药导报* 2012; 9: 137-138
 - 8 苏勤. 人性化护理对食管癌放疗患者生活质量的影响. *中国医药导报* 2012; 9: 136-137
 - 9 Nieman DR, Peters JH. Treatment strategies for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 187-197 [PMID: 23452638 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.007]
 - 10 Chen W, He Y, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zou X, He J. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. *J Thorac Dis* 2013; 5: 19-26 [PMID: 23372946]
 - 11 朱丽丽, 张会敏, 李秀敏. 个性化护理干预措施对社区食管癌患者生存质量改善的效果研究. *现代预防医学* 2014; 41: 1221-1224
 - 12 Han Y, Hu D, Liu Y, Caihong Lu Z, Zhao J, Lopez V, Mao J. Coping styles and social support among depressed Chinese family caregivers of patients with esophageal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 571-577 [PMID: 25263069 DOI: 10.1016/j.ejon.2014.07.002]
 - 13 涂桂红. 顺铂联合氟尿嘧啶化疗同步放疗治疗食管癌患者不良反应的护理. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 56-57
 - 14 Pool MK, Nadrian H, Pasha N. Effects of a self-care education program on quality of life after surgery in patients with esophageal cancer. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 332-340 [PMID: 23018169 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3182605f86]
 - 15 李向青, 任利华, 李岩. 多元护理干预对食管癌患者心理状况的影响. *中国医药导报* 2012; 9: 137-138

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



胃部幽门螺杆菌感染对口腔异味患者的临床意义

胡玉姿, 叶月琴, 王昌雄

■背景资料

口腔异味常影响人们的生活质量。众所周知, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化系统疾病、肿瘤性疾病等密切相关。以前有报道称口腔异味大多数与口腔疾病及呼吸系统疾病、糖尿病、慢性肝、肾疾病和代谢不良性疾病、服用某些含硫药物、吸烟、饮食习惯、女性月经期等有关。

胡玉姿, 庆元县疾病预防控制中心预防医学门诊 浙江省丽水市 323800

胡玉姿, 叶月琴, 庆元县人民医院内科 浙江省丽水市 323800

王昌雄, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

胡玉姿, 主治医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 此课题由胡玉姿设计; 研究过程及数据分析由胡玉姿、叶月琴及王昌雄共同实施完成; 本论文写作由胡玉姿完成。

通讯作者: 胡玉姿, 主治医师, 323800, 浙江省丽水市庆元县姑源街工业路18号, 庆元县疾病预防控制中心预防医学门诊。
2157475931@qq.com
电话: 0578-6218023

收稿日期: 2016-02-29
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-08

Correlation between bad breath and *Helicobacter pylori* infection

Yu-Zi Hu, Yue-Qin Ye, Chang-Xiong Wang

Yu-Zi Hu, Prevention and Medical Clinic, Center for Prevention and Control of Diseases in Qingyuan County, Lishui 323800, Zhejiang Province, China

Yu-Zi Hu, Yue-Qin Ye, Department of Internal Medicine, Qingyuan People's Hospital, Lishui 323800, Zhejiang Province, China

Chang-Xiong Wang, Department of Internal Medicine, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yu-Zi Hu, Attending Physician, Prevention and Medical Clinic, Center of Prevention and Control of Disease in Qingyuan County, 18 Gongye Road, Guyuan Street, Qingyuan County, Lishui 323800,

Zhejiang Province, China. 2157475931@qq.com

Received: 2016-02-29

Revised: 2016-03-10

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To assess the correlation between bad breath (also known as halitosis) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: A total of 236 patients or healthy volunteers were randomly selected. Based on the presence of halitosis or not, the subjects were divided into a halitosis and a no-halitosis group. All patients underwent ¹⁴C-urea breath test, and according to the presence of *H. pylori* infection or not, the subjects were divided into a *H. pylori* infection group and a no-infection group. The incidence of halitosis in the *H. pylori* infection and no-infection groups was compared, and the correlation of *H. pylori* infection with halitosis was analyzed.

RESULTS: Of the 236 subjects included, 109 (46.19%) had halitosis, including 74 (67.89%) who were positive for *H. pylori* infection, and 127 (53.81%) had no halitosis, including 36 (28.35%) who were positive for *H. pylori* infection. The rate of *H. pylori* infection between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 31.53$, $P < 0.05$), and there was a significant correlation between halitosis and *H. pylori* infection ($r = 0.33$). There were 135 (57.20%) *H. pylori* positive cases, of which 93 (68.89%) had halitosis. There were 101 (42.80%) *H. pylori* negative cases, of which only 4 (3.96%)

■同行评议者

王莉, 主任医师, 海南省农垦总医院病理科

had halitosis. The rate of halitosis between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 52.57, P < 0.05$), and there was a significant correlation between *H. pylori* infection and halitosis ($r = 0.61$).

CONCLUSION: In people with halitosis, many have *H. pylori* infection, and in *H. pylori* positive people, many have halitosis. There is a close correlation between *H. pylori* infection and halitosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Halitosis; *Helicobacter pylori*; ^{14}C -urea breath test; Correlation

Hu YZ, Ye YQ, Wang CX. Correlation between bad breath and *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1570-1574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1570>

摘要

目的: 探讨口腔异味(又称口臭)的发生与胃部幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的相关性。

方法: 随机选择2014-08/2015-11因消化系统疾病或者健康体检来庆元县人民医院和丽水市人民医院就诊236例患者为研究对象,通过鼻嗅法分为口腔异味组和无口腔异味组,所有患者均行 ^{14}C 呼气试验,根据有无*H. pylori*的感染,比较两组*H. pylori*的感染率。根据患者胃部是否有*H. pylori*感染,分为感染组和无感染组,分别比较两组患者口腔异味的发生率,根据结果探讨分析口腔异味的发生与胃部*H. pylori*感染的相关性。

结果: 236例研究对象中,口腔异味组109例(46.19%),其中胃*H. pylori*阳性74例(67.89%);无口腔异味组127例(53.81%),其中胃*H. pylori*阳性36例(28.35%);两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 31.53, P < 0.05$),口腔异味与胃部*H. pylori*感染的相关系数 $r = 0.61$ 。*H. pylori*感染阳性135例(57.20%),其中口腔异味者有93例(68.89%);*H. pylori*检测阴性101例(42.80%),其中口腔异味者有4例(3.96%);两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 52.57, P < 0.05$),*H. pylori*感染与口腔异味发生率间的相关系数 $r = 0.61$ 。

结论: 有口腔异味的患者,大多数存在胃部*H. pylori*的感染,胃部*H. pylori*感染的患者有较高的口腔异味发生率,因此口腔异味与*H. pylori*感染两者之间存在密切的相关性,*H. pylori*感染是引起口腔异味的一个重要原因,要引起重视。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 口腔异味; 幽门螺杆菌; ^{14}C 呼气试验; 相关性

核心提示: 口腔异味与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染两者之间存在密切的相关性,*H. pylori*感染是引起口腔异味的一个重要原因。 ^{14}C 呼气试验可帮助鉴别诊断口腔异味的原因,从而提高口腔异味的诊治效果。

胡玉姿, 叶月琴, 王昌雄. 胃部幽门螺杆菌感染对口腔异味患者的临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1570-1574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1570.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1570>

0 引言

口腔异味是发自身体内部的臭气,表现为呼吸时有异味,使用清洁剂难以掩盖,漱口、刷牙不能消除,口腔异味常影响人们的生活质量,严重时影响人们的社会交往,给患者造成心理障碍,已被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)收录在疾病及有关健康问题的国际统计分类中^[1,2]。随着人们生活水平的提高及对自身形象的重视,因口腔异味就诊及进行健康体检人越来越多,通过呼气试验行幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检查的人也逐年增多,人们逐渐意识到口腔异味的患者*H. pylori*检出率较无口腔异味者高。众所周知,*H. pylori*与消化系统疾病^[3]、肿瘤性疾病等密切相关。以前有报道^[1,4]称口腔异味大多数与口腔疾病相关,比如与牙周炎、牙龈炎、牙结石等疾病密切相关,但也由呼吸系统疾病,糖尿病、慢性肝、肾疾病和代谢不良性疾病、服用某些含硫药物、吸烟、饮食习惯、女性月经期等引起^[5]。但是最近几年的文献报道^[5,6]认为胃部*H. pylori*感染与口腔异味密切相关可能是导致无口腔疾病患者口腔异味的原因。本研究通过对伴或不伴消化系统疾病的患者为研究对象进行 ^{14}C 呼气试验检查,讨论口腔异

■ 相关报道

最近几年的文献报道认为胃部*H. pylori*感染与口腔异味密切相关可能是导致无口腔疾病患者口腔异味的原因。

■ 创新亮点

^{14}C 呼气试验作为一种非侵入性的检测方法具有方便、快捷等优点, *H. pylori*产生的尿素酶可将其分解成 NH_3 和 CO_2 , 后随呼气排出, 然后通过高灵敏度质谱仪或液闪仪分别测定呼气中 ^{14}C 的量可判断有无*H. pylori*感染。

味患者的发病发生与胃部*H. pylori*感染的相关性。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 通过随机方法, 选择2014-08/2015-11因消化系统疾病或者健康体检来庆元县人民医院和丽水市人民医院就诊236例患者为研究对象, 其中男114例, 女122例, 年龄21-79岁, 平均43.0岁 \pm 9.9岁。各比较组之间, 分别在性别、年龄等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)年满14周岁; (2)1 mo内未服用各种抗生素、铋剂及某些含硫药物; (3)检测前4 wk无口腔科就诊经历; (4)知情并自愿参与此研究。排除标准: (1)由吸烟、饮食习惯、女性月经期等引起的口腔异味; (2)由口腔疾病比如与牙周炎、牙龈炎、牙结石等引起的口腔异味者; (3)由呼吸系统疾病, 糖尿病、慢性肝、肾疾病和代谢不良性疾病等引起口腔异味的患者; (4)有活动性义齿或佩戴矫治器者。

1.2 方法

1.2.1 检查: 研究对象检测前未进行口腔清洁或咀嚼口香糖, 由同一检查者通过鼻嗅法根据研究对象口腔呼出的气体进行检测, 口腔异味闻诊参照1999年国际口臭专题研讨会推荐的方案。通过 ^{14}C 呼气试验的检测方法, 来检测患者*H. pylori*的感染情况。所有研究对象在晨起空腹时, 或在禁食3 h后, 吞服1粒胶囊(切勿将胶囊咬碎), 静息15 min后, 向专用的呼气卡中吹气, 而后再将呼气卡插入专用的检测仪内, 然后观察并记录结果(记为d值), 若d值 <25 为阴性, d值25-50为弱阳性, d值 >100 为阳性。根据中华医学会消化病学分会*H. pylori*学组在2007年全国*H. pylori*感染若干问题共识报告(庐山共识)中提出的诊断标准^[7], 来评估是否有*H. pylori*感染。

1.2.2 分组: 通过鼻嗅法分为口腔异味组和无口腔异味组, 根据有无*H. pylori*的感染, 比较两组*H. pylori*的感染率。根据患者是否有*H. pylori*感染, 分为感染组和无感染组, 比较两组患者口腔异味的发生率。

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean \pm s表示, 对资料进行正态分布检验, 均符合正态分布, 组间比较采用t检验, 计数资料用百分率(%)表示, 采用 χ^2 检

验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 口腔异味组和非口腔异味组*H. pylori*感染发生率的比较 口腔异味组109例(46.19%), 其中胃*H. pylori*阳性74例(67.89%), *H. pylori*阴性35例(32.11%); 无口腔异味组127例(53.81%), 其中胃*H. pylori*阳性36例(28.35%), *H. pylori*阴性91例(72.65%); 两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 31.53$, $P<0.05$), 口臭与胃部*H. pylori*感染的相关系数 $r = 0.33$ 。

2.2 *H. pylori*感染组和无*H. pylori*感染组口腔异味发生率的比较 *H. pylori*感染阳性135例(57.20%), 其中口腔异味者有93例(68.89%), 无口腔异味者有42例(31.11%); *H. pylori*检测阴性101例(42.80%), 其中口腔异味者有4例(3.96%), 无口腔异味者有97例(96.04%); 两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 52.57$, $P<0.05$), *H. pylori*感染与口腔异味发生率间的相关系数 $r = 0.61$ 。

3 讨论

以前人们认为口腔异味与口腔疾病有密切关系^[2], 认为堆积于龈缘的簌垢、口腔不洁、及牙间隙和龋洞内的食物发酵腐败, 是造成口腔异味的主要原因。现研究^[8]发现很多有口腔异味的人牙周是健康的, 无口腔疾病。*H. pylori*是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子^[9], 感染率极高这使得*H. pylori*感染日益引起人们的高度重视^[10], 中国的流行病学调查结果显示*H. pylori*平均感染率为59%^[11], 而国外曾有报道称大约有50%-65%的人受口腔异味的影响^[12,13], 上述研究又证明口腔异味患者当中胃*H. pylori*阳性率在65%以上, 胃*H. pylori*感染者口腔异味的发生率在65%以上, 说明*H. pylori*感染可能是口腔异味的一大原因。

*H. pylori*是一种微需氧的革兰阴性细菌, 主要通过口-口途径或粪-口途径传播^[10,12,14], 前者理论认为, *H. pylori*可以定居在口腔通过唾液等媒介而传播。Dore等^[15]与Lee等^[16]研究发现, *H. pylori*血清抗体阳性者, 口腔幽门螺旋杆菌检出率也较高, 考虑这可能是*H. pylori*通过唾液传播的原因。Dore等^[15]认为, 在发达国家, 由于人们的卫生条件较好, *H. pylori*一般不会被粪-口途径传播引起, 更多的是通过口-口

传播. 支持后者理论的人认为, *H. pylori*在口腔中属路过菌, 而不能直接引起*H. pylori*传染, *H. pylori*在人群中的传播可能是通过被粪便中的*H. pylori*所污染的饮水等媒介所引起的, 且*H. pylori*在口腔中能否长期大量的定居和繁殖也是存在争议的. 但是关于*H. pylori*导致口腔异味的原因尚不十分清楚, 目前被认可的理论有3种^[17]: (1)*H. pylori*可以在胃肠道分解尿素产生氨, 而氨是具有特殊臭味的物质; (2)最新的研究发现*H. pylori*还可以产生甲硫醇和硫化氢, 均是目前所知导致口腔异味的最主要的原因. 计春燕等研究发现, 口腔异味的患者食管下段压力明显低于无口腔异味组, 提示胃内*H. pylori*产生的氨及甲硫醇和硫化氢可能通过反流进入口腔, 从而导致口腔异味的发生; (3)由于*H. pylori*是引起消化系统疾病, 致使胃肠功能受到不同程度的损害, 导致食物过长时间在胃肠中滞留, 经胃肠道内细菌腐败分解产生各种有臭味的气体.

¹⁴C呼气试验作为一种非侵入性的检测方法具有方便、快捷等优点^[7,18,19], 其检测原理是依赖尿素酶活性, 反映活动性*H. pylori*感染. 口服一定量的¹⁴C尿素后, *H. pylori*产生的尿素酶可将其分解成NH₃和CO₂, 而后者又可以在小肠上段吸收进入血, 后随呼气排出, 然后通过高灵敏度质谱仪或液闪仪分别测定呼气中¹⁴C的量可判断有无*H. pylori*感染.

本次研究结果显示, 口腔异味组患者的胃*H. pylori*检出率较无口腔异味组高, 两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 31.53, P < 0.05$); *H. pylori*感染阳性组患者发生口腔异味的比率较未感染*H. pylori*组, 两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 52.57, P < 0.05$).

因此可以得出, 口腔异味与*H. pylori*感染两者之间存在密切的相关性, *H. pylori*感染是引起口腔异味的一个重要原因, ¹⁴C呼气试验可帮助鉴别诊断口腔异味的原因, 从而提高口腔异味的诊治效果.

4 参考文献

- 1 Önal Z, Çullu Çokuğraş F, Işıldak H, Kaytaz A, Kutlu T, Erkan T, Doğusoy G. Evaluation of the likelihood of reflux developing in patients with recurrent upper respiratory infections, recurrent sinusitis or recurrent otitis seen in ear-nose-throat outpatient clinics. *Turk J Pediatr* 2015; 57: 258-265 [PMID: 26701945]

- 2 Zaric S, Bojic B, Popovic B, Milasin J. Eradication of gastric *Helicobacter pylori* ameliorates halitosis and tongue coating. *J Contemp Dent Pract* 2015; 16: 205-209 [PMID: 26057919 DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1662]
- 3 曹艳, 瞿卫, 王自正, 杜同信, 范海宁, 闫春明, 曹继伟. 干部健康体检幽门螺旋杆菌感染状况分析. *放射免疫学杂志* 2009; 22: 173-174
- 4 HajiFattahi F, Hesari M, Zojaji H, Sarlati F. Relationship of Halitosis with Gastric *Helicobacter Pylori* Infection. *J Dent (Tehran)* 2015; 12: 200-205 [PMID: 26622273]
- 5 Chen X, Tao DY, Li Q, Feng XP. [The relationship of halitosis and *Helicobacter pylori*]. *Shanghai Kouqiang Yixue* 2007; 16: 236-238 [PMID: 17660905]
- 6 陈曦, 陶丹英, 李箐, 冯希平. 胃幽门螺杆菌感染与口臭关系的初步研究. *上海口腔医学* 2007; 21: 236-238
- 7 龚宇华, 潘炜娟, 魏本娟, 郁利, 魏灿杰. 胃幽门螺杆菌感染与口臭的相关性研究. *现代生物医学进展* 2015; 15: 66-68
- 8 朱卫东, 沙月琴. 口臭与牙周炎及舌苔的相关性研究. *中华口腔医学杂志* 2002; 37: 63-66
- 9 Zalewska A, Zatoński M, Jabłonka-Strom A, Paradowska A, Kawala B, Litwin A. Halitosis-a common medical and social problem. A review on pathology, diagnosis and treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 300-309 [PMID: 23082699]
- 10 张羽, 陈曦, 冯希平. 胃肠道疾病与口臭的关系. *国际口腔医学杂志* 2014; 41: 703-706
- 11 Tang HR, Fan YJ, Liu S. [*Helicobacter pylori* infection and associated risk factors in Chengdu]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 45: 823-826 [PMID: 25341349]
- 12 马骏驰. 口臭的研究现状. *广东牙病防治* 2002; 10: 149-150
- 13 Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, Labbrozzi M, Muiño JM, Elsner B, Avagnina A, Denninghoff V. *Helicobacter pylori* and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9922-9935 [PMID: 25110422 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9922]
- 14 杨镭毓, 李雨庆, 周学东. 口腔幽门螺杆菌与胃幽门螺杆菌感染关系的研究进展. *华西口腔医学杂志* 2014; 32: 314-318
- 15 Dore MP, Fanciulli G, Tomasi PA, Realdi G, Delitala G, Graham DY, Malaty HM. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. *Helicobacter* 2012; 17: 369-373 [PMID: 22967120 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00955.x]
- 16 Lee JS, Kwon KA, Jung HS, Kim JH, Hahm KB. Korea red ginseng on *Helicobacter pylori*-induced halitosis: newer therapeutic strategy and a plausible mechanism. *Digestion* 2009; 80: 192-199 [PMID: 19776584 DOI: 10.1159/000229997]
- 17 沈子晶. 幽门螺杆菌感染与口臭的相关性探讨. *牙体牙髓牙周病学杂志* 2003; 13: 638-639
- 18 Tuzcu EA, Aydogan F, Motor VK, Ilhan O, Daghoglu MC, Coskun M, Parlakfikirer N, Keskin U. Investigation of the association between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection using the ¹⁴C-urea breath test. *Arq Bras Oftalmol* 2015;

应用要点

¹⁴C呼气试验可帮助鉴别诊断口腔异味的原因, 从而提高口腔异味的诊治效果.

■ 同行评价

本文题新颖, 研究方法得当, 论证有理有据, 对临床应用有很大的帮助.

78: 229-231 [PMID: 26375337 DOI: 10.5935/0004-2749.20150059]
19 Gong Y, Wei W, Yuan Y. Association between abnormal gastric function risk and Helicobacter

pylori infection assessed by ELISA and 14C-urea breath test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80: 316-320 [PMID: 25284372 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.009]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

瘦素和脂联素在老年结直肠腺瘤合并非酒精性脂肪肝患者中的表达及意义

张新星, 顾清, 张璐, 代小松, 陈和平

张新星, 顾清, 张璐, 代小松, 陈和平, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科 四川省成都市 610072

张新星, 主治医师, 主要从事消化系相关疾病的研究。

作者贡献分布: 本课题由张新星设计; 研究过程由张新星、顾清、张璐、代小松及陈和平完成; 数据分析由张新星与顾清完成; 本论文写作由张新星完成。

通讯作者: 张新星, 主治医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科。
zhangxinxing1979@sohu.com
电话: 028-87393024

收稿日期: 2016-01-07

修回日期: 2016-02-27

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-08

Significance of plasma levels of adiponectin and leptin in elderly patients with colorectal adenomas and non-alcoholic fatty liver disease

Xin-Xing Zhang, Qing Gu, Lu Zhang, Xiao-Song Dai, He-Ping Chen

Xin-Xing Zhang, Qing Gu, Lu Zhang, Xiao-Song Dai, He-Ping Chen, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xin-Xing Zhang, Attending Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhangxinxing1979@sohu.com

Received: 2016-01-07

Revised: 2016-02-27

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical characters of colorectal adenomas in elder patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to explore the relationship between adiponectin and leptin levels and colorectal adenomas which likely undergo malignant transformation.

METHODS: The information of past medical history and personal medical history were provided. Body mass index (BMI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), lipoprotein a (Lpa), as well as position, size, number, and pathology of colorectal adenomas were detected and collected statistic between elderly patients with and without NAFLD. ELISA was used to detect plasma adiponectin and leptin levels.

RESULTS: More elderly patients with NAFLD had smoking history, diabetes mellitus, hypertension, hypertriglyceride, high LDL-C level and high BMI ($P < 0.05$) than in those without NAFLD. The numbers of colorectal adenomas ($P < 0.05$) and villous adenomas ($P < 0.05$) in patients with NAFLD were more than those in patients without NAFLD. Higher levels of adiponectin and lower levels of leptin were detected in patients with NAFLD, and in the villous adenomas group and high grade dysplasia group.

CONCLUSION: Adenomas in elderly patients with NAFLD have more chances to undergo malignant transformation than those in patients

■背景资料

老年人结直肠癌发病率高, 按照“腺瘤-癌”顺序理论, 发现并切除有潜在恶变风险的结直肠息肉可以有效地预防结直肠癌的发生。肥胖、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及脂联素、瘦素等脂肪细胞因子等都被证明与结直肠癌发生有一定联系, 但与结直肠腺瘤特别是老年人结直肠腺瘤关系还不清楚。

■同行评议者

张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系; 刘旭东, 副主任医师, 广西中医学院附属瑞康医院肝病科

■ 研究前沿

结直肠癌是世界范围内最常见的癌症之一, 老年人结直肠癌发病率、非酒精性脂肪肝发病率呈上升趋势。老年非酒精性脂肪肝患病率逐渐升高, 由脂肪组织分泌的脂联素、瘦素等脂肪因子参与了代谢、炎症反应及肿瘤的产生, 他们与肥胖相关的紊乱导致肿瘤的发生有一定的关系。

without NAFLD. The low expression of adiponectin and high expression of leptin may be one of the possible mechanisms.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal adenomas; Non-alcoholic fatty liver disease; Adiponectin; Leptin; Elderly

Zhang XX, Gu Q, Zhang L, Dai XS, Chen HP. Significance of plasma levels of adiponectin and leptin in elderly patients with colorectal adenomas and non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1575.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1575>

摘要

目的: 研究老年结直肠腺瘤合并非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者结直肠腺瘤的临床特征及探讨瘦素、脂联素的表达与有潜在恶变风险的结直肠腺瘤的关系。

方法: 82例老年结直肠腺瘤合并NAFLD患者为研究组, 286例老年结直肠腺瘤非NAFLD患者为对照组。统计两组患者合并高血压、糖尿病情况, 比较两组患者体质量指数(body mass index, BMI)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lpa)及腺瘤发生部位、大小、数目、病理类型、上皮内瘤变。酶联免疫吸附试验法检测两组患者瘦素和脂联素的表达。

结果: 老年结直肠腺瘤合并NAFLD组患者同非NAFLD组相比, 吸烟、患有糖尿病、高血压、高甘油三酯血症、高低高密度脂蛋白患者更多($P<0.05$), 且BMI明显高于非NAFLD结直肠腺瘤组($P<0.05$)。结肠腺瘤合并NAFLD组老年患者腺瘤个数多于非NAFLD组($P<0.05$), 绒毛状腺瘤比例也高于非NAFLD组结直肠腺瘤患者($P<0.05$)。脂联素在NAFLD组表达高于非NAFLD组($P<0.05$), 而瘦素的表达与之相反($P<0.05$)。脂联素在2个及其以上息肉数组的表达高于单个息肉组($P<0.05$), 在绒毛状息肉组的表达低于非绒毛

状息肉组($P<0.05$), 在息肉有高级别瘤样变组的表达高于非高级别瘤样变组($P<0.05$)。瘦素在绒毛状息肉组的表达高于非绒毛状息肉组($P<0.05$), 在息肉有高级别瘤样变组的表达低于非高级别瘤样变组($P<0.05$)。

结论: 老年结直肠腺瘤合并NAFLD患者腺瘤恶变风险更高, 脂联素分泌减少及瘦素水平的升高是可能的原因之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠腺瘤; 非酒精性脂肪肝; 瘦素; 脂联素; 老年

核心提示: 本研究旨在探讨老年结直肠腺瘤合并非酒精性脂肪肝患者结直肠腺瘤的临床特征及瘦素、脂联素的表达与有潜在恶变风险大的结直肠腺瘤的关系。不断的发现新的危险因素并据此调整需要筛查的高危人群, 特别是在老年人群中, 有利于减少结直肠肿瘤的发生。

张新星, 顾清, 张璐, 代小松, 陈和平. 瘦素和脂联素在老年结直肠腺瘤合并非酒精性脂肪肝患者中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1575-1580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1575.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1575>

0 引言

直肠癌是消化系常见的肿瘤, 据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计, 结直肠癌发病率和死亡率分别位于所有肿瘤的第3位和第4位^[1]。结直肠癌在中国的恶性肿瘤中的发病率列第5位, 并且发病率有逐年上升的趋势^[2]。有数据统计显示, 60%以上肿瘤患者为65岁以上老年人, 老年人患肿瘤的风险是中青年的11倍, 且消化系肿瘤所占比例最大^[3]。发现并切除有潜在恶变风险的结直肠息肉可以有效地预防结直肠癌的发生^[4]。超重和肥胖与结直肠癌及其前期病变结直肠息肉发生的高风险密切相关, 越来越多的证据^[5]表明, 许多脂肪组织分泌的脂肪因子如脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子 α 参与了肥胖致结直肠瘤样物的形成。胰岛素抵抗已经被证实是发生包括结直肠癌在内的恶性肿瘤的肥胖患者早期和重要的机体紊乱的相关表现^[6], 而这些细胞因子都与胰岛素抵抗有关^[7]。不断的发现新的危险因素并据此调整需要筛查的高危人群, 特别是在老

年人群中, 有利于减少结直肠肿瘤的发生。因此, 我们通过本研究评估肥胖、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及脂联素、瘦素等脂肪细胞因子与老年结直肠腺瘤患者腺瘤特点的相关性, 有助于更好的了解老年结直肠腺瘤患者的腺瘤的发展方向, 预防结直肠癌的发生。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入四川省人民医院2013-01/2015-01行结肠镜检查确定有结直肠息肉(病检提示为腺瘤)^[8], 为行息肉切除术入院的老年住院患者共368例, 其中女性130例, 男性238例, 年龄65-96岁。家族性息肉病、有结直肠癌病史、饮酒量男性>140 g/wk, 女性>70 g/wk患者除外。本研究通过四川省人民医院伦理委员会同意。

1.2 方法 询问并记录入组患者有无高血压、糖尿病基础疾病, 有无烟酒不良嗜好, 测定所有患者体重指数(body mass index, BMI), 检测天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high-density lipoprotein- cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lpa)(检测由四川省人民医院检验科完成)。酶联免疫吸附试验法测定血清脂联素、瘦素水平(试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司)。统计腺瘤的数量、大小及解剖分布情况(近端: 包括回盲部、升结肠、横结肠; 远端: 结肠脾区、降结肠、乙状结肠、直肠)。切除的腺瘤病例标本送病理检测。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包进行统计分析, 计数资料采用两个或多个样本率比较的 χ^2 检验, 组间差异比较采用 t 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 在本研究共纳入368例行肠镜检查发现有直肠和/或结肠腺瘤的老年患者中, 通过腹部超声或者CT检查明确82例(22%)为NAFLD患者, 286例(78%)为非NAFLD患者。

2.2 老年结直肠腺瘤NAFLD与非NAFLD组临床特征分析 脂肪肝组与非脂肪肝组结直肠腺

表 1 NAFLD与非NAFLD结直肠息肉患者临床特征

项目	NAFLD组 (n = 82)	非NAFLD组 (n = 286)	P值
性别			0.256
男	61(74.4)	194(67.8)	
女	21(25.6)	92(32.2)	
糖尿病			0.009
有	20(24.4)	36(12.6)	
无	62(75.6)	250(87.4)	
高血压			0.000
有	61(74.4)	133(46.5)	
无	21(25.6)	153(53.5)	
高甘油三酯血症			0.000
有	46(56.1)	77(26.9)	
无	36(43.9)	209(73.1)	
高胆固醇血症			0.635
有	15(18.3)	46(16.1)	
无	67(71.7)	240(73.9)	
高LDL-C			0.013
有	10(12.2)	72(25.2)	
无	72(87.8)	214(74.8)	
低HDL-C			0.009
有	36(43.9)	82(28.7)	
无	46(56.1)	204(71.3)	
高Lpa			0.219
有	26(31.7)	112(39.2)	
无	56(68.3)	174(61.8)	
BMI(kg/m ²)			0.000
≥24	77(93.9)	102(35.7)	
<24	5(6.1)	184(64.3)	
吸烟			0.000
有	46(56.1)	87(30.4)	
无	36(43.9)	199(69.6)	

HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; BMI: 体质指数; Lpa: 脂蛋白a; NAFLD: 非酒精性脂肪肝病。

瘤患者相比, 患有糖尿病(24.4% vs 12.6%, $P = 0.009$)、高血压(74.4% vs 46.5%, $P = 0.000$)、高甘油三酯血症(56.1% vs 26.9%, $P = 0.000$)、低高密度脂蛋白(43.9% vs 28.7%, $P = 0.009$)患者更多, 脂肪肝组结直肠腺瘤患者中抽烟(56.1% vs 30.4%, $P = 0.009$)患者更多, 且BMI明显高于非脂肪肝结直肠腺瘤组(93.9% vs 35.7%, $P = 0.000$)(表1)。

2.3 老年结直肠腺瘤患者NAFLD组与非NAFLD组腺瘤特点比较 我们比较了NAFLD与非NAFLD结直肠腺瘤患者结肠腺瘤的特点, 结直肠腺瘤NAFLD组患者腺瘤个数多于非

■ 相关报道

既往报道NAFLD患者发生肠道息肉、结直肠腺瘤及早发肿瘤的比例高于与非NAFLD患者。肥胖和结直肠腺瘤患者低血清脂联素水平和结直肠癌高风险之间相关性。

创新亮点

本研究以老年结直肠腺瘤患者为研究对象, 评估肥胖、非酒精性脂肪肝及脂联素、瘦素等脂肪细胞因子与老年结直肠腺瘤患者腺瘤特点的相关性, 有助于更好的了解老年结直肠腺瘤患者腺瘤的发展方向, 预防结直肠癌的发生。

表 2 NAFLD组与非NAFLD组结直肠患者腺瘤特点

项目	NAFLD组 (n = 82)	非NAFLD组 (n = 286)	P值
腺瘤位置			0.948
近端	31(37.8)	107(37.4)	
远端	51(62.2)	179(62.6)	
腺瘤数量(个)			0.003
<2	30(36.5)	158(55.2)	
≥2	52(63.5)	128(44.8)	
腺瘤大小(cm)			0.282
<0.5	21(25.6)	56(19.6)	
≥0.5	61(74.4)	223(80.4)	
病理类型			0.013
非绒毛状	64(78.0)	244(85.3)	
绒毛状	18(22.0)	42(14.7)	
高级别上皮内瘤变			0.254
否	70(85.4)	257(89.9)	
是	12(14.6)	29(10.1)	

NAFLD: 非酒精性脂肪肝。

NAFLD组(63.5% vs 44.8%, $P = 0.003$), 绒毛状腺瘤比例也高于非NAFLD组患者(22.0% vs 14.7%, $P = 0.013$), 除此之外, 尽管没有统计学意义, NAFLD组患者高级别上皮内瘤变的息肉的比例高于非NAFLD组。而腺瘤的位置、大小在两组患者之间没有差异(表2)。

2.4 老年结直肠腺瘤患者NAFLD组与非NAFLD组脂肪因子水平的比较 在老年结直肠腺瘤患者中, 脂联素在NAFLD组中的表达高于非NAFLD组($7.83 \mu\text{g/mL} \pm 2.0 \mu\text{g/mL}$ vs $8.19 \mu\text{g/mL} \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$, $P = 0.042$), 而瘦素的表达与之相反($4.72 \mu\text{g/L} \pm 1.5 \mu\text{g/L}$ vs $3.27 \mu\text{g/L} \pm 1.1 \mu\text{g/L}$, $P = 0.017$)。

2.5 脂肪因子在不同特征结直肠腺瘤中表达水平的比较 脂肪细胞因子脂联素在不同腺瘤部位的组别和不同腺瘤大小的组别之间表达无差异, 瘦素除了在上述不同组之间表达无差异, 在不同腺瘤数量组之间的表达也无差异。脂联素在2个及其以上腺瘤数组的表达高于单个腺瘤组($P = 0.040$), 在绒毛状腺瘤组的表达低于非绒毛状腺瘤组($P = 0.026$), 在腺瘤有高级别瘤样变组的表达高于非高级别瘤样变组($P = 0.032$)。瘦素在绒毛状腺瘤组的表达高于非绒毛状腺瘤组($P = 0.029$), 在腺瘤有高级别瘤样变组的表达高于无高级别瘤样变组($P = 0.011$)(表3)。

表 3 脂肪因子在不同结直肠腺瘤各组中表达水平的比较

项目	脂联素 ($\mu\text{g/mL}$)	P值	瘦素 ($\mu\text{g/L}$)	P值
腺瘤位置		0.397		0.345
近端	8.03 ± 2.2		3.89 ± 1.5	
远端	7.94 ± 1.9		4.12 ± 1.2	
腺瘤数量(个)		0.040		0.401
<2	7.88 ± 2.1		4.03 ± 1.3	
≥2	8.13 ± 2.4		3.92 ± 1.4	
腺瘤大小(cm)		0.327		0.297
<0.5	7.96 ± 2.2		3.89 ± 1.5	
≥0.5	7.94 ± 2.0		4.12 ± 1.2	
病理类型		0.026		0.029
非绒毛状	8.11 ± 2.4		3.43 ± 1.2	
绒毛状	7.79 ± 1.8		4.55 ± 1.3	
高级别上皮内瘤变		0.032		0.011
否	7.81 ± 1.9		3.21 ± 1.3	
是	8.14 ± 2.2		4.82 ± 1.1	

3 讨论

近年来, 随着生活水平的提高, 医疗条件的改善, 人民群众的平均寿命逐渐延长, 老年人恶性肿瘤的发病率越来越高。结直肠癌是世界范围内最常见的癌症之一, 大约60%的结直肠癌患者年龄>70岁, 超过40%的患者>75岁^[9]。

1974年Morson^[10]就提出了结直肠癌“腺瘤-癌”顺序理论, 在“腺瘤-癌”这一演变过程中, 多种癌基因的激活或抑癌基因的失活是结直肠癌发生的分子生物学基础。及时发现腺瘤并切除可以预防结直肠癌的发生。

NAFLD与肥胖、胰岛素抵抗、高血压病、高血脂等密切相关, 被认为是代谢综合征在肝脏的表现和转氨酶升高的主要原因之一^[11]。在西方国家, NAFLD发病率为20%-46%^[12-14], 而在中国上海、广州、香港等发达地区成人NAFLD的患病率在15%左右^[8]。Wang等^[15]研究表明, 老年人中的脂肪肝患者更多, 发生肝纤维化的比例比高于年轻脂肪肝患者。

NAFLD患者发生肠道息肉及早发肿瘤的比例高于无NAFLD患者^[16]。Lee等^[17]对5517名韩国妇女研究也证实NAFLD与结直肠腺瘤的发生密切相关。但是在结直肠腺瘤患者中, 特别是老年结直肠腺瘤患者中, NAFLD患者与非NAFLD患者腺瘤的特点及有NAFLD患者是否比非NAFLD患者有更高的癌变几率, 且与

跟NAFLD相关的脂肪因子的表达是否有关等问题, 目前尚无明确的答案。

本研究发现, 在老年结直肠癌患者, NAFLD患病率为22%, 比Hwang等^[18]统计发现的41.5%的结肠息肉患者有NAFLD比例要低, 可能与入选人群的年龄差异有关。合并有NAFLD的老年结直肠癌患者比非NAFLD的结直肠癌患者相比, 体质量指数更大, 更多患者合并有高血压、糖尿病及高脂血症, 这与之前的研究结果相同^[10]。

由脂肪组织分泌的脂联素、瘦素等脂肪因子参与了代谢、炎症反应及肿瘤的产生, 他们与肥胖相关的紊乱导致肿瘤的发生有一定的关系^[19]。与正常人群相比, NAFLD, 特别是非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)患者的血清脂联素水平明显降低^[20]。有研究^[21]报道肥胖和结直肠癌患者低血清脂联素水平及结直肠癌高风险之间有相关性, 而且其作用机制不仅限于直接减轻胰岛素抵抗^[22]。他可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶活性^[23]和依赖细胞凋亡蛋白酶方式导致内皮细胞的凋亡抑制肿瘤的生长^[24]。本研究也发现在老年结直肠癌患者中, 患有NAFLD结直肠癌患者血清脂联素水平低于非NAFLD, 与上述研究结果相似。腺瘤体积越大, 绒毛状腺瘤及有高级别瘤样变的腺瘤发生恶变的几率更大。本实验发现在老年结直肠癌NAFLD组患者腺瘤体积更大, 绒毛状腺瘤比例更高, 说明老年结直肠癌合并NAFLD患者有更高的腺瘤恶变风险。

本研究同时还得出NAFLD结直肠癌患者血清瘦素水平高于非NAFLD结直肠癌组。不少的研究表明瘦素能够促进肿瘤细胞的生长(胸部、食道、胃、胰腺、结直肠、前列腺、卵巢及肺癌细胞株), 但是脂联素似乎可以通过多种分子途径减少瘦素诱导细胞的增殖^[25]。结合瘦素在绒毛状腺瘤组和有高级别瘤样变组的表达高于非绒毛状腺瘤组和无高级别瘤样变组, 我们可以推测, 在老年结直肠癌患者中, 合并脂肪肝患者脂联素分泌减少及瘦素水平的升高会导致更多的具有恶变风险息肉, 如更多的绒毛状息肉, 更多的高级别瘤样变, 增加其转变为结直肠癌的风险。因此, 我们建议在老年NAFLD患者中检测脂联素、瘦素, 行肠镜检查, 早期发现有高恶变风险的腺瘤并干预, 以期减少老年患者结直肠癌的发生。

4 参考文献

- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383: 1490-1502 [PMID: 24225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
- 万德森. 结直肠癌流行趋势及其对策. *癌症* 2009; 28: 897-902
- Wang H, Qiao YL. Senile tumor epidemiology, etiology and prevention. *Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly* 2005; 4: 70-172
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497 [PMID: 11368702]
- Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 2008; 57: 1531-1538 [PMID: 18676419 DOI: 10.1136/gut.2008.159293]
- Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93: 327-330 [PMID: 14866716]
- Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009; 34: 339-344 [PMID: 19148467]
- 中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 163-166
- Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, Köhne CH, Rostoft S, Lemmens V, Mitry E, Rutten H, Sargent D, Sastre J, Seymour M, Starling N, Van Cutsem E, Aapro M. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015; 26: 463-476 [PMID: 25015334 DOI: 10.1093/annonc/mdl253]
- Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457 [PMID: 4853754]
- Rubinstein E, Lavine JE, Schwimmer JB. Hepatic, cardiovascular, and endocrine outcomes of the histological subphenotypes of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 380-385 [PMID: 18956294 DOI: 10.1055/s-0028-1091982]
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]
- Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 970-974 [PMID: 19727004 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b57475]

■同行评价

本文通过82例合并NAFLD及286例非合并NAFLD的老年结直肠癌患者的对照研究, 评估肥胖、NAFLD及脂联素、瘦素等脂肪细胞因子与老年结直肠癌患者腺瘤特点的相关性, 为消化科医务人员提供相应的临床研究资料, 有一定参考价值。

- 14 Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Dangerous liaisons: the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 753-754 [PMID: 16287799]
- 15 Wang Z, Xu M, Peng J, Jiang L, Hu Z, Wang H, Zhou S, Zhou R, Hultström M, Lai EY. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. *Exp Gerontol* 2013; 48: 705-709 [PMID: 23721951 DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.059]
- 16 Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A, Strasser M, Brunner E, Heuberger A, Hohla F, Steinwendner J, Patsch W, Datz C. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; 270: 41-49 [PMID: 21414047 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02377.x]
- 17 Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 91-95 [PMID: 21679251 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x]
- 18 Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Won KH, Jin W. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 562-567 [PMID: 20074156 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06117.x]
- 19 Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 345-352 [PMID: 20223680 DOI: 10.1016/j.tem.2010.01.009]
- 20 Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54 [PMID: 15239085]
- 21 Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1688-1694 [PMID: 16288122]
- 22 Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res* 2010; 70: 5430-5437 [PMID: 20516125 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 23 Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, Kim SE, Lee GY, Lee JW, Jung SA, Chung HY, Jeong S, Kim JB. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1441-1452 [PMID: 20444885 DOI: 10.1210/me.2009-0498]
- 24 Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2476-2481 [PMID: 14983034]
- 25 Fenton JI, Birmingham JM, Hursting SD, Hord NG. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/+ colon epithelial cells. *Int J Cancer* 2008; 122: 2437-2445 [PMID: 18338750 DOI: 10.1002/ijc.23436]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



脂肪肝与小肠黏膜病变的相关性

陈美慧, 袁瑜, 李兰, 钟豪杰, 何兴祥

陈美慧, 袁瑜, 李兰, 钟豪杰, 何兴祥, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

陈美慧, 在读硕士, 主要从事肝病方面的研究。

广东省医学科研基金资助项目, No. A2014363

作者贡献分布: 何兴祥主要完成课题的设计; 陈美慧、钟豪杰及袁瑜主要完成研究过程和论文写作; 李兰主要完成数据分析。

通讯作者: 何兴祥, 主任医师, 510080, 广东省广州市农林下路19号, 广东药学院附属第一医院消化内科。
13724887928@qq.com
电话: 020-61335761

收稿日期: 2016-01-20
修回日期: 2016-02-29
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-08

Association between fatty liver and small intestinal mucosal lesions

Mei-Hui Chen, Yu Yuan, Lan Li, Hao-Jie Zhong, Xing-Xiang He

Mei-Hui Chen, Yu Yuan, Lan Li, Hao-Jie Zhong, Xing-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: the Guangdong Provincial Medical Research Foundation, No. A2014363

Correspondence to: Xing-Xiang He, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, 19 Nonglinxia Road, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. 13724887928@qq.com

Received: 2016-01-20
Revised: 2016-02-29
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To assess the association between fatty liver and small intestinal mucosal lesions.

METHODS: After obtaining approval from the ethical review committee of the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, from August 2011 to August 2015, patients who were excluded as having cancer or primary intestinal disease and NSAID takers were divided into a fatty liver group (case group) and a group without liver disease (control group). Intestinal lesions were detected by capsule endoscopy, and the correlation of capsule endoscopy scoring index with fatty liver index was analyzed.

RESULTS: Of 350 individuals, 60 diagnosed with fatty liver by CT or B ultrasound were included in the case group, and 290 without liver diseases were included in the control group. The incidence of small bowel mucosal lesions and the Lewis score in the case group were significantly higher than those in the control group (75.0% vs 33.8%, $P < 0.001$; 121.00 ± 178.51 vs 61.08 ± 144.10 , $P = 0.005$). In fatty liver patients, the incidence rates of small intestinal edema in the upper, middle and lower third were 7.1%, 15.7%, and 4.3% ($P < 0.001$), respectively, and the incidence rates of small intestinal ulcers were 2.0%, 2.6%, and 3.4% ($P = 0.498$), respectively. Liver noninvasive NAFLD-FS score was positively correlated with the small intestinal mucosa damage score ($r = 0.108$, $P = 0.043$). Insulin resistance index was positively correlated with small intestinal damage score ($r = 0.162$, $P = 0.034$).

■背景资料

随着1998年“肝-肠轴”概念的提出, 人们越来越关注肝与肠的关系, 肝与肠从胚胎起源就存在密切的关系, 肠的大部分血液供应来源于门静脉, 因此肠内的毒性产物可通过门静脉回流入肝脏激活肝脏的固有免疫系统, 加重肝脏损害。另外, 脂肪肝会引起肠内菌群易位, 从而导致小肠黏膜的损害。

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 张炜, 副教授, 主任医师, 江苏大学附属医院消化科

■ 研发前沿

目前大量文献报道肝硬化与小肠的关系, 但脂肪肝、肝炎与小肠的报道暂缺, 而关于肝炎、脂肪肝、肝硬化的肠道菌群的基础研究较多且引起了热议。同时小肠是整个消化系统最难检测到的部分, 且小肠疾病的发病率较低, 一直未受到临床医生的关注。胶囊内镜检查其诊断率可达55%, 特别是其无法到达的部位, 胶囊内镜有很好的使用价值。目前需要解决的问题是需要进行临床研究, 对临床上肝病患者进行肠道保护治疗后肝病有否好转。

■ 相关报道

在日本发表的多篇文献中证实了肝硬化的患者出现严重的小肠黏膜病变如溃疡、绒毛水肿、红斑、静脉曲张、毛细血管扩张等, 且肝病严重程度分级与小肠黏膜病变呈正相关。这与本文研究的脂肪肝的NAFLD-FS评分与小肠黏膜病变Lewis评分相一致。

CONCLUSION: Fatty liver disease may be related to the small intestine lesions, and triglycerides may be an important factor. Most lesions are located in the proximal or middle small bowel.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver; Small intestinal lesions; Capsule endoscopy

Chen MH, Yuan Y, Li L, Zhong HJ, He XX. Association between fatty liver and small intestinal mucosal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1581-1586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1581.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1581>

摘要

目的: 研究脂肪肝与小肠黏膜病变的相关性。

方法: 选取广东药学院附属第一医院2011-08/2015-08曾行胶囊内镜且无癌症、小肠结核、克罗恩病、溃疡性结肠炎等肠道原发疾病及服用非甾体类药物的患者分为脂肪肝组和无肝病组(对照组), 收集相关临床资料和小肠黏膜病变资料, 将两组患者的发病率、发病类型、病灶分布进行分析比较。

结果: 纳入研究350例 脂肪肝组60例, 无肝病组290例, 脂肪肝组小肠黏膜病变的发病率及小肠黏膜病变的Lewis评分均显著高于对照组(75.0% vs 33.8%, $P < 0.001$; 121.00分 ± 178.51分 vs 61.08分 ± 144.10分, $P = 0.005$). 脂肪肝患者小肠上、中、下三分之一肠段绒毛水肿的发生率为(7.1%、15.7%、4.3%, $P < 0.001$). 脂肪肝患者上、中、下三分之一肠段溃疡的发生率为(2.0%、2.6%、3.4%, $P = 0.498$). 肝脏无创NAFLD-FS评分与小肠黏膜病变评分呈正相关($r = 0.108$, $P = 0.043$). 胰岛素抵抗指数与小肠黏膜病变评分呈正相关($r = 0.162$, $P = 0.034$).

结论: 脂肪肝可引起小肠黏膜病变, 甘油三酯有可能是脂肪肝引起小肠黏膜病变的重要影响因素。脂肪肝患者小肠黏膜病变好发于上、中1/3, 肝脏损害程度与小肠黏膜病变程度存在相关性。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脂肪肝; 小肠黏膜病变; 胶囊内镜

核心提示: 本文主要发现小肠黏膜病变会出现于脂肪肝的患者中, 这与近几年来提出的“肝-肠轴”是一致的。脂肪肝患者出现小肠黏膜病变主要以绒毛水肿为主, 且主要通过甘油三酯影响小肠黏膜发生损害。脂肪肝的严重程度与小肠黏膜病变的程度呈正相关。

陈美慧, 袁瑜, 李兰, 钟豪杰, 何兴祥. 脂肪肝与小肠黏膜病变的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1581-1586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1581.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1581>

0 引言

近年来大量研究^[1-3]发现许多疾病可导致小肠黏膜病变, 小肠黏膜病变可导致出血、慢性贫血、甚至穿孔。小肠处于整个消化系统的中间位置难以观察, 但随着技术不断进步, 胶囊内镜的生产和在医疗行业的广泛推广, 使小肠病变在胶囊内镜下得以发现。近几年来, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐渐上升, 肥胖人群越来越多, 更甚者出现在儿童阶段, 所以引起了科研工作者的重视^[4]。1998年肝-肠轴概念^[5]的提出, 关于肝-肠的研究逐渐成为热点。有国外学者报导^[6], NAFLD与小肠细菌过度生长(small bowel bacterial overgrowth, SIBO)具有密切的关系, NAFLD通过SIBO使得小肠黏膜通透性改变而引起小肠黏膜病变。然而, 用临床病例分析脂肪肝与小肠黏膜病变的相关性, 目前少有报道。因此, 我们应用胶囊内镜观察小肠黏膜损害情况、NAFLD-FS评估脂肪肝, 然后分析二者之间的关系, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性纳入2011-08/2015-05曾于广东药学院附属第一医院行胶囊内镜的患者。排除标准为: (1)既往诊断为恶性肿瘤; (2)肠道感染性疾病, 如肠结核、急性肠炎、寄生虫感染等; (3)炎症性肠病; (4)长期服用非甾体类抗炎药; (5)严重的心、肺、肾等疾病; (6)临床数据缺失; (7)小肠梗阻。脂肪肝诊断标准为: 经CT、B超及实验室检查等临床确诊脂肪肝(包括酒精性和NAFLD)的患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 收集被纳入患者的性别、年

龄、有无高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、有无幽门螺旋杆菌感染、体质指数(body mass index, BMI)、生化血指标等基本资料。

1.2.2 胶囊内镜检查的肠道准备: 入选的患者在医师的指导下接受胶囊内镜检查, 检查前2 d半流质饮食, 检查前1 d全流饮食, 和爽半包(68.575 g)溶于1 L水中晚上服用, 晨起五点继续将剩余半包(68.575 g)溶于1 L水中服用, 然后再服用1 L温水泻至清水便, 吞服胶囊前2 h用祛泡剂(卫朗)2支, 温水送服胶囊。吞服胶囊后半小时内再次观察是否已经进入小肠, 如果已经进入小肠则2 h后患者允许食用干面包, 4 h后允许正常饮食; 传感器及记录设备9 h后被除去。胶囊内镜选用PillCam SB1/SB2 Capsule(Given imaging, Israel), 图像用Rapid Access 7.0 software(RAPID 7.0)工作站(software and workstation from Given Imaging Ltd)进行分析。由3位经验丰富的内镜医生阅片讨论并达成一致。患者的临床信息及内镜医生的信息对记录员保密(图1)。

1.2.3 相关评分量表: 胶囊内镜下小肠黏膜病变使用Lewis评分^[7], 内容包括: (1)绒毛水肿: 有无, 病变范围(小段、长段、全长), 病变数目(单发、散在、弥漫); (2)黏膜溃疡: 数目(单个、数个、多发), 病变范围(小段、长段、全长), 病变大小(<1/4、1/4-1/2、>1/2); (3)狭窄: 数目(无、单个、多个), 病因(溃疡引起、非溃疡引起), 程度(胶囊能通过、不能通过)。根据胶囊内镜在小肠内的传输时间把小肠分上、中、下三段。三段的得分分别为: 小肠上1/3总分 = 绒毛水肿得分(有无绒毛水肿得分×病变范围得分×数目得分)+溃疡得分(数目分值×病变范围得分×病变大小得分), 小肠中1/3、小肠后1/3均这样计算出各段的得分。狭窄得分 = 数目得分×病因得分×程度得分。三段得分与狭窄得分相加即为小肠黏膜病变总分。脂肪肝患者选用肝脏无创NAFLD-FS评分^[8]系统进行评价; 胰岛素抵抗指数 = 空腹胰岛素×空腹血糖/22.5。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料, 采用mean±SD表示, 两组资料间比较采用t检验; 定性资料采用 χ^2 检验, 采用多因素Logistic回归方程分析对小肠黏膜病变是否发生的影响因素, 检验标准为 $\alpha = 0.05$ 。连续变量的相关关系采用

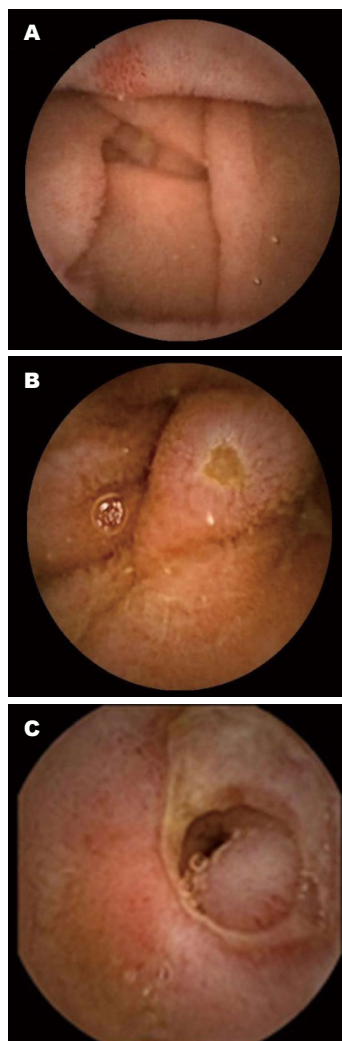


图1 胶囊内镜下小肠黏膜病变的特征性表现: A: 小肠绒毛水肿; B: 小肠溃疡; C: 小肠狭窄。

Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者胶囊都顺利排出, 无体内滞留。所有患者胶囊内镜检查完整, 根据回盲部影像判定患者胶囊内镜完成全小肠检查。

2.1 基本情况 获得符合脂肪肝诊断标准患者60例为病例组, 无慢性肝病患者290例为对照组。病例组60例中男30例(50%), 女30例(50%), 年龄30-87岁, 平均58.5岁±14.79岁, 对照组290例中男151例(52.1%), 女139例(47.9%), 年龄13-89岁, 平均57.16岁±15.71岁。经 χ^2 和t检验, 性别、年龄、吸烟、饮酒、有无幽门螺旋杆菌感染方面均无显著性差异($P > 0.05$)(表1)。

2.2 脂肪肝组与无肝病组间小肠黏膜病变的情况 将脂肪肝组和无肝病组的小肠黏膜病变的发生率和小肠黏膜病变的严重程度进行分析

■ 创新盘点

本文与国外相类似的文章比较, 样本例数较大350例, 而且国内外暂时无关于脂肪肝与小肠黏膜病变的报道, 只有肝硬化与小肠黏膜病变的报道较多, 采用胶囊内镜技术研究小肠的损害比较新颖, 可靠对患者不具有伤害, 较为舒适。

应用要点

本文提示脂肪肝患者出现不明原因的腹痛或其他肠道症状时或者贫血等临床表现时, 应考虑有无小肠黏膜病变, 推荐进行胶囊内镜检查。在治疗方面, 脂肪肝患者的护肝、调脂治疗可能有助于肠黏膜损伤的修复, 总结此文章在实际应用中的价值, 或对应用的指导、改进作用, 以及在将来应用中的前景。

表 1 两组患者基本资料的比较

项目	脂肪肝组(n = 60)	无肝病组(n = 290)	P值
年龄(岁)	58.5 ± 14.79	57.16 ± 15.71	0.544
性别(男/女)	30/30	151/139	0.770
吸烟(有/无)	6/54	51/239	0.180
饮酒(有/无)	6/54	28/281	0.899
幽门螺杆菌(有/无)	38/22	177/113	0.773

表 2 脂肪肝组与无肝病组的小肠黏膜病变发生率及Lewis评分的比较

类型	脂肪肝组	无肝病组	χ^2 /t值	P值
有小肠黏膜病变[n(%)]	45(75.0)	98(33.8)	34.934	$P = 0.00 < 0.001$
无小肠黏膜病变[n(%)]	15(25.0)	192(66.2)		
小肠黏膜病变Lewis评分(分)	121.00 ± 178.51	61.08 ± 144.10	-2.807	$P = 0.005$

表 3 小肠黏膜病变发生率可能影响因素分析及赋值表

影响因素	赋值说明	回归系数	Wald	P值	优势比	95%可信区间
胆固醇	按实际胆固醇赋值	-0.114	1.163	0.281	0.892	0.725-1.098
甘油三酯	按实际甘油三酯赋值	0.549	12.549	<0.001	1.732	1.278-2.347
BMI	按实际BMI赋值	-0.003	0.099	0.753	0.997	0.976-1.018
ALT	按实际ALT赋值	0.010	0.353	0.552	1.010	0.978-1.042
AST	按实际AST赋值	0.011	0.090	0.764	1.011	0.941-1.086

BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

比较, 结果脂肪肝组小肠黏膜病变的发生率显著高于对照组, 小肠黏膜病变的Lewis评分也显著高于对照组(表2)。

2.3 脂肪肝组与无肝病组小肠黏膜病变不同病变类型发生率的比较 将脂肪肝组与无肝病组小肠黏膜病变不同病变类型发生率进行分析比较, 发现脂肪肝组与无肝病组小肠绒毛水肿发生率为71.7%、32.0%, 脂肪肝组与无肝病组小肠溃疡发病率为10.0%、6.6%, 绒毛水肿的发生率显著高于溃疡发生率。

2.4 脂肪肝与小肠黏膜病变部位之间的关系 脂肪肝患者小肠上、中、下三分之一肠段绒毛水肿的发生率为7.1%、15.7%、4.3%, 各段间绒毛水肿的发生率具有统计学差异($P < 0.001$)。脂肪肝患者上、中、下三分之一肠段溃疡的发生率为2.0%、2.6%、3.4%, 各段间溃疡的发生率无统计学差异($P = 0.498$)。

2.5 多因素Logistic回归分析 以有无小肠黏膜病变为因变量, 将可能影响小肠黏膜病变的因

素作为自变量, 进行多因素非条件Logistic回归分析, 采用向前法逐步回归引入自变量, 进入模型标准为0.05, 剔除模型标准为0.10。结果显示甘油三酯是小肠黏膜病变的主要因素(表3)。

2.6 肝脏无创评分与小肠黏膜病变评分的相关性分析 将所有患者采用无创肝功能NAFLD-FS评分进行肝脏的损害评分并与小肠黏膜Lewis评分作比较, 两者进行Pearson相关分析, 结果显示NAFLD-FS评分与小肠黏膜病变评分间具有正相关($r = 0.108, P = 0.043$)。

2.7 脂肪肝患者胰岛素抵抗指数与小肠黏膜病变评分的相关性分析 共有170例患者的空腹胰岛素和空腹血糖指标, 将其胰岛素抵抗指数与小肠黏膜病变评分进行Pearson相关分析, 结果显示二者间存在正相关($r = 0.162, P = 0.034$)。

3 讨论

随着人口的老龄化、病毒性肝炎的有效防治以及生活习惯的改变, 高脂饮食、缺乏锻炼且

酒精的滥用, 脂肪性肝病正成为我国常见的慢性肝病之一^[9,10]。大量研究发现, 脂肪肝患者肠道出现菌群失调、屏障破坏、动力减弱^[11-13]。而菌群失调、肠道通透性改变等可导致肠道黏膜水肿、糜烂, 甚至溃疡的发生。

本研究的胶囊内镜下主要病变类型如图一所示, 包括绒毛水肿、小肠溃疡、狭窄。结果显示脂肪肝患者小肠黏膜病变的发生率显著高于无肝病患者, 小肠黏膜病变的评分也具有明显差异, 提示脂肪肝与小肠黏膜病变密切相关。大量研究报导, 除脂肪肝外其他类型的肝脏病变也可导致小肠黏膜损伤。Aoyama等^[2]及Akyuz等^[14]发现肝硬化及肝硬化合并门脉高压者小肠黏膜病变发生率显著高于对照组。本研究显示脂肪肝患者绒毛水肿的发生比例远高于溃疡的发生比例, 可能是脂肪肝导致小肠黏膜病变的早期。脂肪肝患者小肠黏膜病变好发于中1/3, 可能是空肠缺少丰富的血供, 当肠黏膜缺血缺氧、紧密连接性破坏、通透性增加时无法有足够的毛细血管分支进行代偿。多因素Logistic回归分析提示甘油三酯是小肠黏膜病变的主要因素, 脂肪肝的形成也是由于肝脏脂质代谢异常, 甘油三酯的堆积形成, 也许通过护肝、调脂治疗可以保护肠道黏膜。相关性分析发现肝脏无创NAFLD-FS评分与小肠黏膜病变严重程度评分呈正相关, 提示肝脏损害程度越严重, 小肠黏膜病变越严重。胰岛素抵抗指数与小肠黏膜病变评分间也存在正相关, 其原因可能是胰岛素抵抗参与脂肪变的发生并促进肝细胞损伤和炎症发展, 而肠道菌群又可促进胰岛素抵抗的发生, 进一步加重肝肠轴的恶性循环。

国外学者^[11-13]发现脂肪肝患者肠道黏膜屏障破坏, 小肠黏膜紧密连接完整性受损、黏膜屏障通透性增加。肠黏膜屏障受损后会导致内毒素等有害物质经门静脉进入肝脏, 进一步加重肝脏损害。Miele等^[12]发现NAFLD患者发生SIBO的风险远高于健康人。SIBO通过减缓肠道动力, 加剧细菌的过度生长引起肠道菌群失调、菌群易位。肠道菌群紊乱及肠黏膜屏障受损激活了肝固有免疫系统, 促进肝细胞炎症反应, 进一步形成“肝-肠”疾病的恶性循环。Vanni等^[15]通过观察发现在先天性肥胖的ob/ob小鼠模型中, 存在肠黏膜屏障受损, 引发内毒素血症, 并通过释放肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor α , TNF- α)导致NASH的发生。在Zhu等^[16]的研究中发现NASH患者与健康人相比较, NASH患者的肠道菌群中含有较多的产生内源性酒精的菌种, 血中乙醇浓度升高, 从而氧化应激可导致肝脏炎症。

本研究发现脂肪肝患者比无肝病患者小肠黏膜病变的发生率及严重程度高。提示脂肪肝患者出现不明原因的腹痛或其他肠道症状时或者贫血等临床表现时, 应考虑有无小肠黏膜病变, 推荐进行胶囊内镜检查。在治疗方面, 脂肪肝患者的护肝、调脂治疗也许有助于肠黏膜损伤的修复。

4 参考文献

- Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 267-273 [PMID: 24417613 DOI: 10.3109/00365521.2014.880182]
- Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, Naeshiro N, Yoshida S, Tanaka S, Chayama K. Small bowel abnormalities in patients with compensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1390-1396 [PMID: 23247799 DOI: 10.1007/s10620-012-2502-z]
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
- Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 461-468 [PMID: 23287807 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318284abb5]
- Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 479-484 [PMID: 9839072]
- Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, Grieco A. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5314-5324 [PMID: 23432669]
- Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol*

■名词解释

小肠细菌过度生长: 主要指在小肠内正常的菌群如有益的双歧杆菌和毛螺旋菌减少减少, 而有害的细菌逐渐增多如致病性肠杆菌和链球菌增加, 这是在肝硬化患者的粪便微生物分析结果中发现的, 且已经证实了肝炎、脂肪肝、肝硬化的患者与正常人的肠道菌群有着明显的不同, 肝病患者的肠道菌群明显发生改变。

■ 同行评价

本文研究的内容重要且具有新颖性, 具有科学性、创新性和可读性, 能较好地反映我国脂肪肝临床和基础研究的先进水平。

- 8 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854 [PMID: 17393509]
- 9 孙婉璐, 范建高. 受控衰减参数在脂肪肝诊断中的应用. *肝脏* 2015; 20: 160-163
- 10 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 11 Wang YC, Jin QM, Kong WZ, Chen J. Protective effect of salvianolic acid B on NASH rat liver through restoring intestinal mucosal barrier function. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5203-5209 [PMID: 26191218]
- 12 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- 13 Miele L, Beale G, Patman G, Nobili V, Leathart J, Grieco A, Abate M, Friedman SL, Narla G, Bugianesi E, Day CP, Reeves HL. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 282-291.e1 [PMID: 18515091 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.004]
- 14 Akyuz F, Pinarbasi B, Ermis F, Uyanikoglu A, Demir K, Ozdil S, Besisik F, Kaymakoglu S, Boztas G, Mungan Z. Is portal hypertensive enteropathy an important additional cause of blood loss in portal hypertensive patients? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1497-1502 [PMID: 20695721 DOI: 10.3109/00365521.2010.510568]
- 15 Vanni E, Bugianesi E. The gut-liver axis in nonalcoholic fatty liver disease: Another pathway to insulin resistance? *Hepatology* 2009; 49: 1790-1792 [PMID: 19475679 DOI: 10.1002/hep.23036]
- 16 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胸腺法新为基础的药物治疗对肝移植术后肿瘤复发及相关细胞因子的影响

索龙龙, 杜国盛, 周林, 宋继勇, 朱志东, 封立魁, 杨绍臻

索龙龙, 河北北方学院 河北省张家口市 075000

索龙龙, 杜国盛, 周林, 宋继勇, 朱志东, 封立魁, 杨绍臻, 中国人民解放军第309医院全军器官移植研究所肝胆外科 北京市 100091

首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z100007058811008

作者贡献分布: 索龙龙与杜国盛对此论文贡献均等; 此课题由索龙龙、杜国盛及周林共同设计; 研究过程由索龙龙、宋继勇、朱志东及封立魁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周林与杨绍臻提供; 数据分析及写作由索龙龙完成。

通讯作者: 杜国盛, 教授, 100091, 北京市海淀区黑山扈路甲17号, 中国人民解放军第309医院全军器官移植研究所肝胆外科, duguosheng@menmail.com.cn

收稿日期: 2016-02-14

修回日期: 2016-02-25

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-08

Influence of thymosin α -1 based anti-tumor therapy on tumor recurrence and cytokine expression in patients after liver transplantation

Long-Long Suo, Guo-Sheng Du, Lin Zhou, Ji-Yong Song, Zhi-Dong Zhu, Li-Kui Feng, Shao-Zhen Yang

Long-Long Suo, Heibei North University, Zhangjiakou 075000, Heibei Province, China

Long-Long Suo, Guo-Sheng Du, Lin Zhou, Ji-Yong Song, Zhi-Dong Zhu, Li-Kui Feng, Shao-Zhen Yang, Department of Hepatobiliary Surgery, Organ Transplant Institute, Chinese PLA 309th Hospital, Beijing 100091, China

Supported by: the Capital Characteristic Clinical Application Research Foundation, No. Z100007058811008

Correspondence to: Guo-Sheng Du, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Organ Transplant Institute, Chinese PLA 309th Hospital, 17 Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. duguosheng@menmail.com.cn

Received: 2016-02-14

Revised: 2016-02-25

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To explore the influence of thymosin α -1 combined with Huaier granule on tumor recurrence and expression of Foxp3⁺ regulatory T (Treg) cells, interleukin-10 (IL-10), and transforming growth factor- β (TGF- β) in patients after liver transplantation.

METHODS: Clinical data for 42 patients with terminal primary liver cancer who underwent liver transplantation at the 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army from January 2011 to January 2015 (all meeting the Hangzhou standard) were retrospectively analyzed. According to postoperative medication, the patients were divided into a combination group (19 cases), a Huaier granule group (16 cases) and a thymosin α -1 group (7 cases). During 1 mo after liver transplantation, according to the individual differences of patients, different doses and types of immunosuppressants including tacrolimus, mycophenolate and sirolimus were used. The combination group was additionally given Huaier granule and thymosin α -1 after 1 mo, and the other two groups were given Huaier granule and thymosin α -1, respectively. The time of tumor

背景资料

我国是肝癌大国, 晚期肝癌行肝移植术收到了良好的效果, 但面对术后肿瘤复发, 更好的延长患者生存时间, 是移植医生亟待解决的问题。

同行评议者

刘作金, 主任医师, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科; 李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

■ 研究前沿

肿瘤的发生与发展与机体的免疫调节变化有关, 而Treg细胞及调节性细胞因子与肿瘤发生发展密切相关, 如何改变Treg细胞及调节性T细胞的表达水平已成为目前研究的热点。

recurrence and the expression of Treg cells, IL-10 and TGF- β were observed. Each patients were followed for 24 mo.

RESULTS: The disease-free survival was significantly longer in the combination group than in the other two groups ($P < 0.05$). At the sixth month, the expression of Treg and IL-10 in the peripheral blood was significantly higher in the combination group than in the thymosin α -1 group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the Huaier granule group and combination group ($P > 0.05$). At the twelfth month, the expression of Treg cells, IL-10, and TGF- β in the peripheral blood was significantly higher in the combination group than in the other two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Thymosin α -1 based anti-tumor therapy can obviously prolong liver tumor recurrence after transplantation. Regular monitoring of expression of Treg cells, IL-10 and TGF- β can be used as an auxiliary method for monitoring tumor recurrence after liver transplantation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Tumor recurrence; Thymosin α -1; Huaier granule; Regulatory T cell; Cytokines

Suo LL, Du GS, Zhou L, Song JY, Zhu ZD, Feng LK, Yang SZ. Influence of thymosin α -1 based anti-tumor therapy on tumor recurrence and cytokine expression in patients after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1587-1592 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1587.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1587>

摘要

目的: 探讨以胸腺肽联合槐耳颗粒对肝移植术后肿瘤复发及Foxp3⁺调节性T细胞(Treg细胞)、白介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达。

方法: 从2011-01/2015-01在解放军第309医院接受肝移植的患者中搜集病例数共计42例患者的临床资料(均符合杭州标准), 包括肝细胞癌(肝癌)患者42例。根据患者术后用药情况分为联合用药组19例, 槐耳颗粒组16例, 胸腺法新组7例。术后各组根据个体差

异调整免疫抑制剂的种类和剂量[他克莫司(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+西罗莫司]。1 mo后联合用药组采用以胸腺法新联合槐耳颗粒抗肿瘤药物治疗, 其他2组分别单用槐耳颗粒及胸腺法新。观察肝癌患者肿瘤的复发时间及各组外周血中调节性T细胞(Treg细胞)、IL-10、TGF- β 的表达情况。每例患者的观察时间均为12 mo。

结果: 联合药物组的无瘤生存时间明显高于槐耳颗粒组及胸腺法新组($P < 0.05$); 术后第6个月联合用药组中Treg细胞和IL-10的表达明显高于胸腺法新组($P < 0.05$), 而联合药物组与胸腺法新组差异无统计学差异($P > 0.05$)。术后第12个月, 联合药物组Treg、TGF- β 、IL-10的表达明显高于胸腺法新组及槐耳颗粒组($P < 0.05$)。

结论: 胸腺法新联合槐耳颗粒抗肿瘤疗法可明显延长肝癌肝移植术后肿瘤的复发时间, 较单用胸腺法新或者槐耳颗粒有良好的临床效果, 术后定期监测Treg细胞、IL-10、TGF- β 表达, 可作为肝癌肝移植术后肿瘤复发的辅助指标。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝移植; 肿瘤复发; 胸腺法新; 槐耳颗粒; 调节性T细胞; 细胞因子

核心提示: 肝癌肝移植术后在服用免疫抑制剂的情况下联合应用胸腺法新和槐耳颗粒, 可明显延长肝癌肝移植术后肿瘤复发时间, 同时降低患者外周血中Treg细胞及白介素-10、转化生长因子 β 的表达水平, 为临床当中如何延长肿瘤复发提供新的思路。

索龙龙, 杜国盛, 周林, 宋继勇, 朱志东, 封立魁, 杨绍臻. 胸腺法新为基础的药物治疗对肝移植术后肿瘤复发及相关细胞因子的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1587-1592 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1587.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1587>

0 引言

随着肝癌的发病率不断上升, 晚期肝癌患者行肝移植术是目前短期内最有效的治疗手段, 可明显延长患者的生命, 提高患者的生存质量。然而, 术后肿瘤的复发仍是影响患者生存率的重要问题, 我们通过在临床中研究发现, 早期运用胸腺法新联合槐耳颗粒可明显延缓肿瘤

■ 相关报道

国内外学者对肝癌组织的病理研究发现显示Treg细胞与肿瘤的生长密切相关, 其表达水平影响着患者的预后, Treg细胞与白介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达具有相互作用。

表 1 肝癌肝移植患者术前一般资料比较

项目	联合药物组(n = 19)	槐耳颗粒组(n = 16)	胸腺法新组(n = 7)	P值
男/女	15/4	14/2	6/1	>0.05
年龄(岁)	49.6 ± 5.3	49.8 ± 7.5	52.7 ± 7.0	>0.05
合并HBV	18	14	6	>0.05
手术时间(h)	8.52 ± 1.36	8.84 ± 0.97	8.35 ± 1.59	>0.05
合并肝硬化	17	11	7	>0.05
肿瘤分化程度				>0.05
I	5	4	2	
II	6	5	2	
III	5	5	1	
IV	3	5	2	
ALT(IU/L)	103.84 ± 83.92	87.37 ± 52.94	120.28 ± 100.1	>0.05
AST(IU/L)	82.37 ± 47.26	83 ± 50.72	99 ± 74.28	>0.05
Child-pugh分级				>0.05
A	11	9	5	
B	8	7	2	
肿瘤最大径(cm)				>0.05
≤5	4	5	3	
5-10	8	4	1	
≥10	7	7	3	
肿瘤类型				>0.05
单发	11	8	4	
多发	8	8	3	
AFP(μg/L)				>0.05
≤25	3	6	2	
>25	16	10	5	

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; AFP: 甲胎蛋白; HIV: 乙型肝炎病毒。

的复发, 收到良好的效果. 本研究重点分析胸腺法新为基础的抗肿瘤疗法对肝移植术后肿瘤复发与机体外周血相关细胞因子的变化, 以供同行参考.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2015-01因晚期肝癌在解放军第309医院行肝移植术且术后恢复良好的患者26例(均符合杭州标准), 根据用药情况分为联合用药组19例; 单用胸腺法新组7例; 单用槐耳颗粒组16例, 所有患者均知情同意. 其中男35例, 女7例, 平均年龄50.2岁 ± 6.4岁. 肝癌患者的临床病例资料如表1.

1.2 方法 42例患者均行原位肝移植术, 分别在术前2 h及术后第4天应用舒莱20 mg静滴预防器官移植急性排斥反应, 术中常规应用甲泼尼龙500 mg进行冲击. 移植术后各组根据个体差异调整免疫抑制剂的种类和剂量[他克莫司

(FK506)+吗替麦考酚酯(MMF)+西罗莫司]. 根据各组患者的术后临床资料发现, 联合用药组待患者术后1 mo后, 皮下注射胸腺法新1.6 mg/d, 第12天后改为2次/wk, 持续应用2年; 冲服槐耳颗粒20 g/次, 3次/d. 其余2组术后按常规使用他克莫司、西罗莫司等抗排异药物, 而对照组在使用抗排异药物的基础上仅加用槐耳颗粒或者胸腺法新.

收集患者术前病历资料, 术后通过定期复查来确定患者有无复发, 收集患者外周血, 通过流式细胞技术及酶联免疫吸附试验法分别检测Treg细胞及白介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的表达情况, 记录患者肿瘤复发时间、转移部位, 其结果进行统计学分析.

统计学处理 实验数据采用SPSS17.0统计软件进行处理, 计量资料采用mean ± SD表示, 组间比较采用t检验, 率的比较采用χ²检验.

创新盘点
本文通过采用酶联免疫吸附试验法对肝癌肝移植术后患者外周血中Treg细胞及TGF-β、IL-10的表达水平进行分析, 进一步探讨术后抗肿瘤药物对Treg细胞及TGF-β、IL-10表达水平的影响.

应用要点

胸腺法新联合槐耳颗粒可明显降低患者外周血Treg细胞及TGF-β、IL-10的表达水平, 且可明显延长患者的无瘤生存时间, 为肝癌肝移植术后延长肿瘤复发时间提供依据。

表 2 肝移植术后各组患者在不同时间内Treg细胞及IL-10、TGF-β的表达 (mean ± SD)

指标	胸腺法新组(n = 7)	槐耳颗粒组(n = 16)	联合药物组(n = 19)
Treg(%)			
1 mo	0.66 ± 0.35	0.63 ± 0.49	0.60 ± 0.51
3 mo	1.03 ± 0.40	0.72 ± 0.57	0.68 ± 0.55
6 mo	1.53 ± 0.51	1.01 ± 0.55	0.84 ± 0.66 ^a
12 mo	1.90 ± 0.45	1.62 ± 0.64	1.00 ± 0.65 ^{ac}
IL-10(ng/L)			
1 mo	51.14 ± 12.73	49.27 ± 16.97	54.79 ± 22.88
3 mo	54.43 ± 8.66	53.33 ± 13.13	52.37 ± 14.15
6 mo	67.28 ± 14.1	56.52 ± 14.96	53.84 ± 11.78 ^a
12 mo	82.14 ± 13.85	77.88 ± 17.44	56.00 ± 12.49 ^{ac}
TGF-β(ng/L)			
1 mo	25.49 ± 10.65	23.54 ± 16.88	22.97 ± 17.85
3 mo	27.35 ± 7.45	24.17 ± 12.64	25.13 ± 13.69
6 mo	43.21 ± 11.53	33.54 ± 12.89	28.50 ± 12.76
12 mo	46.78 ± 8.28	40.48 ± 6.81	28.50 ± 10.52 ^{ac}

^a*P*<0.05 vs 胸腺法新组; ^c*P*<0.05 vs 槐耳颗粒组. IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子β.

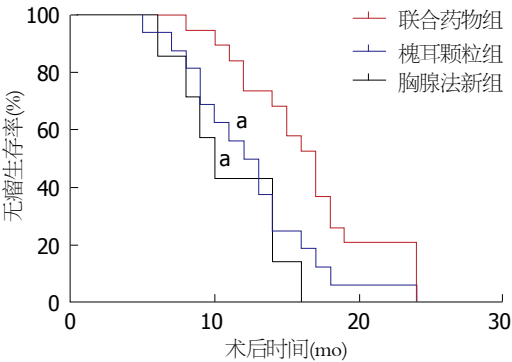


图 1 术后无瘤生存曲线图. ^a*P*<0.05 vs 联合药物组.

P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

根据患者术后随访资料发现, 3组均有患者先后复发, 各组患者的术后无瘤生存时间在5-24 mo, 术后对外周血检测各项指标的时间均超过12 mo, 各患者生存时间均超过12 mo.

2.1 3组患者术后无瘤生存时间 联合药物组、槐耳颗粒组、胸腺法新组3组术后无瘤生存期分别16.57 mo ± 4.9 mo、12.5 mo ± 4.7 mo、11 mo ± 3.69 mo, 联合药物组无瘤生存时间明显高于另外2组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 术后无瘤生存曲线如图1.

2.2 3组患者术后外周血中Treg、IL-10、TGF-β的表达情况 3组患者在术后第1月及第3月外周血中Treg、IL-10、TGF-β的表达虽有

一定的差异, 但各组之间的差异均无统计学意义(*P*>0.05); 术后第6月, 联合药物组患者外周血中Treg、IL-10的表达均明显高于胸腺法新组(*P*<0.05), 而与槐耳颗粒组差异无统计学意义; 术后第12月, 联合药物组患者外周血中Treg、IL-10、TGF-β的表达水平明显高于胸腺法新组与槐耳颗粒组, 且差异有统计学意义(*P*<0.05), 其结果如表2.

3 讨论

目前, 肝癌是较为常见的肿瘤之一, 其发病率一直居高不下, 且有不断上升的趋势. 在众多治疗晚期肝癌的方法之中, 肝脏移植取得了较为良好的效果, 而如何延缓及预防肝癌患者术后肿瘤复发, 是目前移植医生亟待解决的问题. 在肿瘤的发生发展过程中, 肿瘤免疫微环境中的各种免疫细胞和细胞因子水平起着非常重要的作用, 而Treg细胞及IL-10、TGF-β是目前研究的热点.

Treg细胞是一类具有控制体内自身免疫反应作用的T细胞亚群, 对机体的免疫调节起着重要作用, 研究还发现该细胞在肿瘤患者外周血中及肿瘤组织中高表达, 且表达的水平与患者的预后呈正相关^[1]. TGF-β作为一种抑制免疫调控因子, 其生理功能主要是通过抑制T细胞及巨噬细胞的生长. IL-10是一种来源于肿瘤细胞、Th2细胞和单核细胞的具有免疫调节

作用的负向调控因子, 可与TGF- β 共同作用来抑制一氧化氮的产生, 从而干扰巨噬细胞活化, 对肿瘤具有促进和抑制的双重作用^[2-4]. 研究发现, 三者之间存在着相互的联系. 卢永刚等^[5]通过实验研究发现, 在大肠癌患者区域转移性淋巴结中发现Treg细胞的表达明显高于正常淋巴结, 并且IL-10及TGF- β 的表达水平也明显升高, 三者之间可能通过直接或间接共同作用抑制机体抗肿瘤免疫反应.

在肝癌微环境及患者外周血当中发现, Treg细胞与IL-10、TGF- β 水平呈正相关, 且明显高于正常患者, 说明肝癌组织中的Treg细胞可能通过分泌IL-10及TGF- β , 二者通过相互作用, 可明显降低或抑制机体的免疫力, 使肿瘤逃避免疫监督, 从而促进肿瘤的生长和转移^[6,7]. 刘阳等^[8]通过对临床肝癌患者研究发现, 肝癌患者外周血中TGF- β 、IL-10的表达明显高于肝硬化及健康组, 提示肝癌的发生发展与抑制性细胞因子TGF- β 、IL-10存在着一定的相关性.

胸腺法新是一种免疫活性的多肽, 可促进机体T细胞增生、分化、成熟, 调节T淋巴细胞亚群比例, 还可诱导巨噬细胞、白介素、干扰素等因子的产生, 从而提高机体的免疫力. 在临床当中, 主要用于严重性感染等治疗^[9-11]. 槐耳颗粒是一种由多糖蛋白及18种以上的氨基酸组成中药颗粒, 该药不仅能抑制肿瘤细胞生长, 诱导肿瘤细胞凋亡及多种细胞因子的产生, 还可提高机体的免疫力, 普遍用于肿瘤患者^[12,13]. 研究^[14]显示其主要通过抑制血管内皮细胞的生成, 进而达到抑制肿瘤组织中血管的生成的作用.

对于肝移植术后长期服用免疫抑制剂的患者, 我们研究团队首次将胸腺法新应用到肝癌移植术后的患者, 为本实验的创新点所在, 通过对患者术后肝功能研究分析发现, 患者应用胸腺法新联合槐耳颗粒并没有增加患者移植术后排斥反应发生的风险^[15], 并且还发现以联合胸腺法新为基础的抗肿瘤疗法, 可明显延长肿瘤复发的时间, 同时降低体内Treg细胞及IL-10、TGF- β 的表达水平, 而Treg细胞及IL-10、TGF- β 与肿瘤的发生发展也具有相关联系, 胸腺法新可能通过直接或间接作用协助槐耳颗粒改变体内Treg细胞及IL-10、TGF- β 的表达, 从而对肿瘤产生更明显的抑制作用,

为肝癌患者肝移植术后的治疗提供新的治疗途径.

进一步对复发患者与无瘤患者对比研究发现, 肿瘤复发患者体内Treg细胞及IL-10、TGF- β 的表达明显高于无瘤患者, 术后定期监测Treg细胞及IL-10、TGF- β 的表达变化, 可作为肝癌肝移植术后肿瘤复发的预测指标, 对肝移植术后预防肿瘤复发具有重要的理论和临床意义. 本实验样本量有限, 有待进一步扩大样本, 延长观察时间, 进行多中心实验进一步验证胸腺法新联合槐耳颗粒对Treg细胞及IL-10、TGF- β 作用的具体相关机制.

4 参考文献

- Mittal S, Marshall NA, Duncan L, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. Local and systemic induction of CD4+CD25+ regulatory T-cell population by non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 5359-5370 [PMID: 18305220 DOI: 10.1182/blood-2007-08-105395]
- Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33 Suppl 1: S79-S84 [PMID: 23225204 DOI: 10.1212/01.wnl.0000436611.28210.ec]
- 周林, 周光炎, 路丽明. IL-10的双向免疫调节作用. *细胞与分子免疫学杂志* 2012; 28: 1100-1106
- Zeng L, O'Connor C, Zhang J, Kaplan AM, Cohen DA. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine* 2010; 49: 294-302 [PMID: 20034810 DOI: 10.1016/j.cyt.2009.11.015]
- 卢永刚, 刘凌云, 孙秀娟, 何沙, 吕一. 大肠癌区域引流淋巴结中Treg细胞的变化及其与IL-10、TGF- β -1的关系. *中国普通外科学杂志* 2013; 22: 1302-1306
- 张志强, 贺杰峰, 张瑜, 兰志伟, 赵浩亮. 大鼠实验性肝癌组织中Treg细胞与IL-10、TGF- β 1水平的相关性分析. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 382-384
- 叶韵斌, 彭峰, 李洁羽, 林雨平, 郑雄伟, 周东, 力超, 黎巧连, 蔡晓雯. 肝细胞肝癌组织浸润性淋巴细胞及其因子的表达. *细胞与分子免疫学杂志* 2011; 27: 1056-1060
- 刘阳, 胡梅, 喻红波, 黎健. 肝癌患者淋巴细胞HLA-G表达及血清TGF- β 、IL-10水平研究. *武警后勤学院学报(医学版)* 2014; 23: 468-470
- Garaci E. Thymosin alpha1: a historical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1112: 14-20 [PMID: 17567941]
- Serafino A, Pica F, Andreola F, Gaziano R, Moroni N, Moroni G, Zonfrillo M, Pierimarchi P, Sinibaldi-Vallebona P, Garaci E. Thymosin α 1 activates complement receptor-mediated phagocytosis in human monocyte-derived macrophages. *J Innate Immun* 2014; 6: 72-88 [PMID: 23797159 DOI: 10.1159/000351587]
- Garaci E, Pica F, Serafino A, Balestrieri E, Matteucci C, Moroni G, Sorrentino R, Zonfrillo M, Pierimarchi P, Sinibaldi-Vallebona P. Thymosin α 1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1269: 26-33 [PMID: 23045967 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06697.x]
- 李德林, 麦大海. 槐耳颗粒对胃癌术后同步放化疗患

■名词解释

胸腺法新: 一种免疫活性的多肽, 可促进机体T细胞增生、分化、成熟, 调节T淋巴细胞亚群比例, 从而提高机体的免疫力;
槐耳颗粒: 一种中药抗肿瘤药物, 对肿瘤生长有较好的抑制作用;
Treg细胞: 是一类控制体内自身免疫反应性的T细胞亚群, 与自身免疫性疾病的发生关系密切.

■同行评价

本文探讨了免疫调节药物胸腺肽联合中药在肝移植术后应用的意义, 结果及结论有一定的科学价值, 具有一定的参考意义。

- 者生存质量和免疫功能的影响. 中国肿瘤 2010; 19: 73
- 13 施丽飞, 薛大方, 郝爱国, 孙为民, 滕文峰. 3种抗肿瘤中成药中10种人体必需微量元素的含量分析. 中国中医药科技 2007; 14: 181
- 14 Han Y, Zhang C. Macrophage migration inhibitory factor plays a pivotal role in hepatocellular

- carcinoma and may be a noninvasive imaging target. *Med Hypotheses* 2010; 75: 530-532 [PMID: 20678866 DOI: 10.1016/j.mehy.2010.07.016]
- 15 宋继勇, 杜国盛, 朱志东, 郑德华, 崔洪涛, 封立魁, 石炳毅. 胸腺法新在肿瘤患者肝移植术后应用的安全性分析. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2014; 9: 166-168

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

内镜超声引导引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿70例

严豪杰, 崔乃强, 赵二鹏, 崔云峰, 么国旺

严豪杰, 崔乃强, 赵二鹏, 崔云峰, 么国旺, 天津市南开医院
普外科 天津市 300100

严豪杰, 主要从事肝胆胰脾外科的研究。

作者贡献分布: 此课题由崔乃强、严豪杰及赵二鹏设计; 研究过程由严豪杰、崔云峰及么国旺操作完成; 数据分析由严豪杰与崔云峰完成; 本论文写作由严豪杰与崔乃强完成。

通讯作者: 崔乃强, 主任医师, 300100, 天津市南开区三纬路122号, 天津市南开医院普外科. nctsui@126.com
电话: 022-27435552

收稿日期: 2015-12-08

修回日期: 2016-01-13

接受日期: 2016-02-18

在线出版日期: 2016-04-08

Comparison of endoscopic ultrasound-guided drainage with surgery for treatment of pancreatic pseudocysts: Analysis of 70 cases

Hao-Jie Yan, Nai-Qiang Cui, Er-Peng Zhao, Yun-Feng Cui, Guo-Wang Yao

Hao-Jie Yan, Nai-Qiang Cui, Er-Peng Zhao, Yun-Feng Cui, Guo-Wang Yao, Department of General Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300010, China

Correspondence to: Nai-Qiang Cui, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 122 Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. nctsui@126.com

Received: 2015-12-08

Revised: 2016-01-13

Accepted: 2016-02-18

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To compare surgical treatment versus

endoscopic ultrasound-guided drainage for treatment of pancreatic pseudocysts regarding clinical success, complication rate, recurrence, hospital stay and cost.

METHODS: Seventy cases of pancreatic pseudocysts were retrospectively studied at our hospital from January 2012 through January 2015, of which 24 (group A) were drained under the guidance of endoscopic ultrasound and 46 (group B) were drained surgically. The clinical success, complication rate, recurrence, hospital stay and cost were compared between the two groups.

RESULTS: The complication rate was significantly lower in group A than in group B (12.5% vs 30.4%, $P < 0.05$). The hospital stay in group A was significantly shorter than that in group B ($3.1 \text{ d} \pm 1.7 \text{ d}$ vs $7.5 \text{ d} \pm 2.2 \text{ d}$, $P < 0.05$). Likewise, the cost was significantly lower in group A than in group B ($1056 \text{ yuan} \pm 856 \text{ yuan}$ vs $2349 \text{ yuan} \pm 457 \text{ yuan}$, $P < 0.05$). The clinical success, recurrence, and mortality rates were similar in both groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts offers the same clinical success, recurrence, and mortality rates as surgical treatment but with a lower complication rate, and shorter hospital stay and lower costs.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic pseudocysts; Endoscopic; Surgical; Hospital stay; Costs

Yan HJ, Cui NQ, Zhao EP, Cui YF, Yao GW. Comparison of endoscopic ultrasound-guided drainage

背景资料

胰腺假性囊肿往往继发于急性、慢性胰腺炎或者胰腺损伤, 会引起梗阻、出血感染等并发症, 严重会引起死亡。随着内镜技术的不断发展, 在国外内镜超声引流治疗胰腺假性囊肿越来越受到重视, 已成为医学领域的研究热点。

同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 丁震, 副主任医师, 武汉协和医院消化内科

■ 研发前沿

在国内对于内镜超声引流治疗胰腺假性囊肿研究报道相对缺乏。本研究将探讨内镜超声引导的引流和外科手术治疗的临床疗效。

with surgery for treatment of pancreatic pseudocysts: Analysis of 70 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(10): 1593-1596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1593.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1593>

摘要

目的: 探讨内镜超声引导的引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿的临床疗效以及住院时间和费用。

方法: 回顾分析了2012-01/2015-01来天津市南开医院进行治疗的70例胰腺假性囊肿患者。A组24例行内镜超声引导引流治疗。B组46例行外科手术治疗。观察并记录两组临床治愈率、并发症发病率、复发率、死亡率、出院时间、住院费用。

结果: A组并发症发病率明显低于B组(12.5% vs 30.4%, $P<0.05$), 平均住院时间明显少于B组(3.1 d \pm 1.7 d vs 7.5 d \pm 2.2 d), 并且费用也明显低于B组(1056元 \pm 856元 vs 2349元 \pm 457元)($P<0.05$)。而两组在临床治愈率、复发率以及死亡率中没有差异。

结论: 内镜超声引导的引流术治疗效果要优于传统的外科手术治疗方式治疗效果, 不仅减低了感染率, 还将缩短住院时间以及费用, 降低患者以及社会医疗负担。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺假性囊肿; 内镜超声引导; 外科手术; 住院时间; 费用

核心提示: 本文探讨了内镜超声引导的引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿的临床疗效以及住院时间和费用。23例应用内镜超声引导引流术, 46例应用外科手术。术后对比发现, 尽管两种治疗方案的临床治愈率、复发率以及死亡率没有差异; 但是内镜超声引导的引流术后并发症发生率低于传统的外科手术治疗, 并且住院时间短, 费用低。因此, 当患者病情允许的情况下, 可优先选取内镜超声引导的引流术。内镜超声引导的引流术不仅减低了感染率, 还将缩短住院时间以及减少费用, 降低患者以及社会医疗负担。

严豪杰, 崔乃强, 赵二鹏, 崔云峰, 么国旺. 内镜超声引导引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿70例. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1593-1596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1593.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1593>

0 引言

胰腺假性囊肿主要是由于胰管炎症、断裂或者梗阻所致的胰腺疾病。其中5%-15%继发于急性胰腺疾病, 26%-40%继发于慢性胰腺疾病^[1,2]。胰腺假性囊肿会引起梗阻、出血感染等并发症, 严重会引起死亡^[3]。开腹外引流术或内引流是胰腺假性囊肿的传统治疗方法。随着内镜技术的不断发展, 在国外内镜超声引流治疗胰腺假性囊肿越来越受到重视, 已成为医学领域的研究热点^[4]。国外研究报道^[5]显示, 83%的胰腺假性囊肿会通过内镜超声引流进行治疗; 而在国内对于内镜超声引流治疗胰腺假性囊肿研究报道相对缺乏。因此, 本研究将探讨内镜超声引导的引流和外科手术治疗胰腺假性囊肿的临床疗效。现做如下报道。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾分析了2012-01/2015-01来天津市南开医院进行胰腺假性囊肿治疗的患者。所有患者入院后, 均经CT扫描并结合症状和体征确诊为胰腺假性囊肿后进行病情评估。根据患者囊肿的位置和程度, 选择不同的手术方式。我们最终选取了70例患者, 患者病程从10-60 d不等, 平均发病时间为31.5 d; 其中7例因外伤造成的胰腺假性囊肿, 26例由于慢性胰腺炎久治不愈而致, 37例为急性胰腺炎。内镜超声引导引流治疗组(A组)24例, 男性14例, 女性10例, 平均年龄47.9岁 \pm 15.4岁, 假性囊肿大小6.7 cm (4.7-17.0 cm); 外科手术治疗组(B组)46例, 男性29例, 女性17例, 平均年龄49.6岁 \pm 13.7岁, 囊肿大小10 cm (2.8-21.0 cm)。所有患者均满足以下条件: (1)经CT检查结合临床症状确诊为胰腺假性囊肿; (2)入院前未经治疗; (3)没有合并其他严重疾病。排除标准: (1)合并其他严重疾病; (2)入院前已经经过其他治疗。两组在性别、年龄、假性囊肿大小等一般资料均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 内镜超声引导引流治疗组(A组): 15例患者行超声内镜引导下经胃引流术。首先将超声内镜进入胃腔, 通过超声内镜明确假性囊肿的位置、大小, 以及与胃壁之间的距离, 选择合适位点进行穿刺, 并抽取囊液进行化验。将导丝置入, 通过环形切开刀进行柱状水囊扩张, 扩张完毕后通过导丝将硅胶支架置入进行

■ 相关报道

国外报道显示内镜超声引导的引流术治疗胰腺假性囊肿术后的住院时间明显少于外科手术治疗方式的住院时间, 并且费用也要比外科手术治疗方式低。

引流^[6]. 其余9例患者行超声内镜引导下经十二指肠乳头引流. 首先行经内镜逆行胰胆管造影检查, 确认胰管与囊肿相通, 同样, 通过导丝将支架置入囊肿腔进行引流^[7].

外科手术治疗组(B组): 根据囊肿壁与十二指肠和胃之间的距离, 以及囊肿大小黏连等程度, 选择不同的手术方式^[8]. 最终, 26例行囊肿与胃肠道吻合体内引流, 16例空肠囊肿吻合体内引流, 4例行囊肿切除治疗.

所有患者术后均采用抗生素等相应药物治疗, 预防术后感染以及其他并发症. 密切观察患者术后情况, 有异常变化者并进行适当处理. 术后, 院外随访6 mo, 记录囊肿消失的时间, 或者复发的情况.

1.2.2 观察指标: 对两组患者治疗过程中的临床疗效进行综合性的比较与评价. 所评价指标包括: (1)临床治愈: 术后囊肿完全吸收, 或者术后8 wk后囊肿减少到2 cm^[9]; (2)术后并发症: 包括穿孔, 出血(需要内镜治疗或者输入血液制品治疗), 感染, 支架移位或者堵塞等; (3)复发: CT检查发现与之前症状相似的胰腺假性囊肿; (4)死亡情况; (5)出院时间: 术后第1天到出院时间.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据进行处理分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验进行组间比较; 计数资料以频数表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

将两组胰腺假性囊肿患者手术后的临床治愈率、并发症发生率、复发率、死亡率、出院时间、住院费用等指标进行比较. 结果显示内镜超声引导引流治疗组出现3例并发症, 3例均为内出血, 并发症发生率为12.5%; 外科手术治疗组出现14例并发症, 2例感染, 12例为内出血, 并发症发生率为30.4%; 内镜超声引导引流治疗组并发症发生率明显低于外科手术治疗组($P<0.05$). 内镜超声引导引流治疗组平均出院时间明显少于外科手术治疗组为出院时间($3.1\text{ d}\pm 1.7\text{ d}$ vs $7.5\text{ d}\pm 2.2\text{ d}$), 并且费用也低于明显外科手术治疗组($1056\text{元}\pm 856\text{元}$ vs $2349\text{元}\pm 457\text{元}$), 且具有统计学差异($P<0.05$). 而内镜超声引导引流治疗组与外科手术治疗组在临床治愈率(91.4% vs 89.1%)、复发率(8.3% vs

10.9%)以及死亡率(0% vs 2.2%)中差异无统计学意义.

3 讨论

胰腺假性囊肿往往继发于急性、慢性胰腺炎或者胰腺损伤, 导致胰液外渗刺激周围组织形成炎症、坏死, 最后纤维包裹而成^[10]. 假性囊肿的位置不同, 处理方法也会有所不同^[11]. 本研究主要分析了传统的手术外科手术治疗术和新近兴起的内镜超声引导的引流术.

传统的手术外科手术治疗术主要包括囊肿与胃肠道吻合体内引流和空肠囊肿吻合体内引流. 他主要应用于囊肿发病位置较高, 与胃后壁发生严重黏连且术中吻合口径 $>4\text{ cm}$ 的患者, 或囊肿底部低于胃大弯的巨型囊肿及不靠近十二指肠壁的胰头部的囊肿患者. 随着超声技术的不断发展, 内镜超声已经从一个诊断设备逐渐成为一种治疗手段, 并且在胰腺假性囊肿治疗中逐渐受到重视. 他目前主要应用于胰腺假性囊肿有明显的腹痛、压迫症状、长期迁延不能吸收者, 以及囊肿破裂或有感染倾向的患者. 内镜超声不需要依赖囊肿隆起定位, 可以避免穿刺途径的血管, 避免出血, 并且可以了解囊肿内容物等优点^[6]. 虽然传统的外科手术是胰腺假性囊肿治疗的金标准, 但是外科手术治疗往往有较高的并发症发生率和死亡率^[12]. 本研究回顾显示, 外科手术治疗组与内镜超声引导引流治疗组相比, 并发症发病率较高. 其中, 外科手术治疗组术后感染率比较高(感染率为15.2%), 而内镜超声引导引流治疗组感染率为4.2%. 因此, 对于身体情况较差, 免疫能力差的患者或者老年人可优先选用内镜超声引导的引流治疗胰腺假性囊肿, 以降低术后感染几率.

此外, 我们研究显示, 内镜超声引导的引流术治疗胰腺假性囊肿术后的住院时间明显少于外科手术治疗方式的住院时间, 并且费用也要比外科手术治疗方式低. 本研究结果与国外结果基本一致^[9,13]. 综合分析, 内镜超声引导的引流术有如下优势: (1)由于手术创伤小, 术后恢复速度快; (2)疼痛较轻; (3)手术和禁食时间均被缩短^[14]. 所有这些因素导致住院时间缩短, 住院费用降低. 虽然我们收集患者均来自住院患者, 但是根据国外研究分析显示, 只有32%的胰腺假性囊肿患者需要入院治疗, 其他

■创新亮点

本文探讨了内镜超声引导的引流术与外科手术在治疗胰腺假性囊肿中的住院费用以及住院天数的比较, 这在国内类似研究中鲜有报道.

■应用要点

本文进一步证实了内镜超声引导的引流术治疗胰腺假性囊肿的优越性. 当患者病情允许的情况下, 可优先选取内镜超声引导的引流术.

同行评价

本文研究方案设计较严谨, 保证了方案的实施, 具有一定的临床应用价值。

患者均可在门诊进行治疗, 然后定期随访^[15]。因此, 结合该研究分析, 内镜超声引导的引流术均可针对门诊和住院患者进行治疗, 这样将进一步降低患者医疗费用, 降低国家医疗负担。总之, 胰腺假性囊肿的治疗根据囊肿位置, 采取相应的治疗方式。当患者病情允许的情况下, 可优先选取内镜超声引导的引流术。内镜超声引导的引流术治疗效果要优于传统的外科手术治疗方式治疗效果。内镜超声引导的引流术可从多个方面促进患者治愈, 不仅减低了感染率, 还将缩短住院时间以及费用, 降低患者以及社会医疗负担。

4 参考文献

- 1 Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M, Sielenkämper AW, Heidecke CD, Lerch MM. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 105-112 [PMID: 18376299 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815a8887]
- 2 Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009; 38: 248-254 [PMID: 19034057 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1]
- 3 Bradley EL. The natural and unnatural history of pancreatic fluid collections associated with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 908-910 [PMID: 24429512 DOI: 10.1007/s10620-013-3012-3]
- 4 卢庆威, 秦鸣放, 孙向宇. 超声内镜下经胃、十二指肠穿刺内引流治疗胰腺假性囊肿1例. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2839-2842
- 5 Varadarajulu S, Wilcox CM, Latif S, Phadnis M, Christein JD. Management of pancreatic fluid collections: a changing of the guard from surgery to endoscopy. *Am Surg* 2011; 77: 1650-1655 [PMID: 22273224]
- 6 赵伟华. 超声内镜引导下经胃引流治疗早期胰腺假性囊肿临床观察. *临床合理用药* 2014; 7: 96
- 7 李凯. ERCP经十二指肠乳头引流术治疗慢性胰腺炎合并胰腺假性囊肿效果观察. *山东医药* 2014; 54: 42-43
- 8 金昌国, 吴振宇, 欧阳才国, 张利刚. 胰腺假性囊肿诊断与治疗分析. *山东医药* 2013; 53: 36-38
- 9 Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 583-590.e1 [PMID: 23732774 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.046]
- 10 Fabbri C, Luigiano C, Lisotti A, Cennamo V, Virgilio C, Caletti G, Fusaroli P. Endoscopic ultrasound-guided treatments: are we getting evidence based--a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8424-8448 [PMID: 25024600 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8424]
- 11 Park DH, Lee SS, Moon SH, Choi SY, Jung SW, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009; 41: 842-848 [PMID: 19798610 DOI: 10.1055/s-0029-1215133]
- 12 Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111 [PMID: 18640677 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.028]
- 13 Saul A, Luna MA, Chan C, Uscanga L, Andraca FV, Calleros JH, Elizondo J, Avila FT. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts offers similar success and complications compared to surgical treatment but with a lower cost. *Surg Endosc* 2015 Jul 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26139498]
- 14 Trevino JM, Tamhane A, Varadarajulu S. Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 526-531 [PMID: 20074158 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06109]
- 15 Gibbs CM, Baron TH. Outcome following endoscopic transmural drainage of pancreatic fluid collections in outpatients. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 634-637 [PMID: 16000934]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的临床效果

唐宇涛, 俞宁, 沈印

唐宇涛, 俞宁, 沈印, 广西壮族自治区人民医院急诊科 广西壮族自治区南宁市 530021

唐宇涛, 副主任医师, 主要从事急救医学的研究。

作者贡献分布: 唐宇涛负责课题设计、研究过程、数据分析、论文撰写及投稿; 俞宁负责试剂提供; 沈印协助资料整理。

通讯作者: 唐宇涛, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院急诊科。
 tania-2000@163.com
 电话: 0771-2186500

收稿日期: 2016-01-09
 修回日期: 2016-02-20
 接受日期: 2016-03-13
 在线出版日期: 2016-04-08

Clinical effects of early bedside blood filtration in treatment of acute severe pancreatitis

Yu-Tao Tang, Ning Yu, Yin Shen

Yu-Tao Tang, Ning Yu, Yin Shen, Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yu-Tao Tang, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tania-2000@163.com

Received: 2016-01-09
 Revised: 2016-02-20
 Accepted: 2016-03-13
 Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of early bedside blood filtration in the treatment of

acute severe pancreatitis.

METHODS: Fifty-four patients with acute severe pancreatitis treated in People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from October 2013 to October 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 27 patients in each group. The control group received conventional therapy, and the observation group received early bedside blood filtration on the basis of conventional therapy. Therapeutic effects were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, heart rate, respiratory rate, APACHE II score, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C reactive protein significantly decreased while oxygenation index significantly increased in the two groups ($P < 0.05$). Heart rate, respiratory rate, APACHE II score, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C reactive protein in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Oxygenation index in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Times to disappearance of abdominal pain, abdominal distension, and peritoneal irritation in the observation group were earlier than those in the control group ($P < 0.05$). Hospitalization time in the observation group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Early bedside blood filtration has a significant effect in the treatment of acute severe pancreatitis, which is helpful to improve the prognosis of patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

近年来,随着人们生活习惯和饮食结构的改变,使得急性重症胰腺炎发生率呈现出明显的增加态势该病具有起病急、病情进展快、预后差等特点,可诱发全身多脏器功能损害等并发症,直接影响患者的预后。及早给予急性重症胰腺炎患者准确诊断和临床治疗至关重要。

■同行评议者

李旭,副教授,南方医院急诊科; 丁震,副主任医师,武汉协和医院消化内科

■ 研发前沿

何时给予患者血液滤过治疗的效果最佳, 目前相关报道较少。

Key Words: Blood filtration; Acute severe pancreatitis; Clinical effect

Tang YT, Yu N, Shen Y. Clinical effects of early bedside blood filtration in treatment of acute severe pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1597-1601
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1597.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1597>

摘要

目的: 探讨早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的临床效果。

方法: 选取广西壮族自治区人民医院2013-10/2015-10诊治的急性重症胰腺炎患者54例, 采用随机数字表法分为两组, 对照组患者27例实施常规治疗, 观察组患者27例联用早期床边血液滤过治疗, 比较两组治疗效果。

结果: 治疗后, 两组心率、呼吸频率、急性生理和慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)评分、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)降低($P < 0.05$), 氧合指数增加($P < 0.05$)。观察组心率、呼吸频率、APACHE II评分、IL-6、TNF- α 、CRP低于对照组($P < 0.05$), 氧合指数高于对照组($P < 0.05$), 腹痛消失时间、腹胀消失时间、腹膜刺激征消失时间早于对照组($P < 0.05$), 住院时间少于对照组($P < 0.05$)。

结论: 早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的疗效显著, 有助于改善患者预后。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 血液滤过; 急性重症胰腺炎; 临床效果

核心提示: 在常规治疗基础上, 开展早期床边血液滤过是临床治疗急性重症胰腺炎的有效方法, 可显著降低炎症因子(白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白)水平, 改善临床症状(腹痛、腹胀、腹膜刺激征), 疗效显著, 有助于改善患者的预后状况。

唐宇涛, 俞宁, 沈印. 早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的临床效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1597-1601
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1597.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1597>

0 引言

近年来, 随着人们生活习惯和饮食结构的改变, 使得急性重症胰腺炎发生率呈现出明显的增加态势^[1,2], 该病具有起病急、病情进展快、预后差等特点, 可诱发全身多脏器功能损害等并发症, 直接影响着患者的预后。及早给予急性重症胰腺炎患者准确诊断和临床治疗至关重要。血液净化是临床治疗急性重症胰腺炎的常用方法之一^[3,4], 但何时给予患者血液滤过治疗的效果最佳, 目前相关报道较少。此次研究对27例急性重症胰腺炎患者行常规治疗联合早期床边血液滤过治疗, 取得了显著的治疗效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择广西壮族自治区人民医院2013-10/2015-10诊治的急性重症胰腺炎患者54例, 均符合中华医学会消化病分会胰腺疾病学组制定《中国急性胰腺炎诊治指南》的诊断标准^[5], 经实验室检测和影像学检查确诊, 排除患有器质性疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病的患者。采用随机数字表法分为两组, 对照组27例, 男17例, 女10例, 年龄为22-76岁(54.2岁 \pm 10.6岁), 发病到就诊时间为2-10 h(5.2 h \pm 1.3 h), 原发病因: 胆源性13例、高脂血症性7例、酒精性4例、暴饮暴食性3例。观察组27例, 男18例, 女9例, 年龄为21-78岁(54.0岁 \pm 11.3岁), 发病到就诊时间为2-10 h(5.0 h \pm 1.4 h), 原发病因: 胆源性14例、高脂血症性6例、酒精性3例、暴饮暴食性4例。两组年龄、性别、发病到就诊时间、原发病因比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。此次研究已取得患者同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者实施常规治疗, 内容包括重症监护、禁食、胃肠减压、肠道外营养、使用生长抑素抑制胰腺分泌、解痉止痛、抗菌治疗、活血化瘀以改善胰腺微循环等。

观察组患者在常规治疗基础上联用早期床边血液滤过治疗, 所用仪器为瑞典金宝公司生产的PRISMA血液净化仪, 在确诊后48 h内给予患者床边血液滤过, 操作如下: 用双腔股静脉置管, 给予患者持续静脉血液滤过, 设定

■ 相关报道

漆嘉梨等研究显示, 血液滤过可早期改善急性重症胰腺炎引起的肝肾功能障碍, 并能较快改善电解质紊乱。余俊红等研究显示, 持续血液滤过联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术、经内镜鼻胆管引流术治疗急性重症胰腺炎能有效改善患者病情, 对于减少并发症、降低死亡率及缩短住院时间有积极有效的作用。

表 1 两组患者恢复时间比较 ($n = 27$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛消失时间	腹胀消失时间	腹膜刺激征消失时间	住院时间
对照组	3.58 \pm 1.02	4.06 \pm 1.17	4.69 \pm 1.34	20.37 \pm 2.92
观察组	2.73 \pm 0.86	3.41 \pm 0.95	3.87 \pm 1.20	14.53 \pm 2.16
t 值	5.963	4.764	5.105	7.281
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

■ 创新亮点

本文探讨早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的有效时机及治疗效果。

表 2 两组患者治疗前后观察指标及APACHE II 评分比较 ($n = 27$, mean \pm SD)

分组	时间	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)	氧合指数(mmHg)	APACHE II 评分(分)
对照组	治疗前	118.95 \pm 13.46	26.38 \pm 2.14	238.59 \pm 16.93	9.51 \pm 1.28
	治疗后	99.17 \pm 10.20 ^b	22.82 \pm 1.86 ^b	295.38 \pm 14.62 ^b	7.26 \pm 0.84 ^b
观察组	治疗前	119.02 \pm 14.27	26.34 \pm 1.98	239.12 \pm 15.24	9.50 \pm 1.32
	治疗后	84.36 \pm 8.91 ^{bd}	19.16 \pm 1.47 ^{bd}	347.91 \pm 20.58 ^{bd}	4.76 \pm 0.53 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子比较 ($n = 27$, mean \pm SD)

分组	时间	白介素-6(ng/L)	肿瘤坏死因子- α (ng/L)	C反应蛋白(mg/L)
对照组	治疗前	92.13 \pm 5.67	54.31 \pm 11.25	75.62 \pm 13.81
	治疗后	21.85 \pm 1.96 ^b	18.27 \pm 2.39 ^b	14.26 \pm 2.50 ^b
观察组	治疗前	92.08 \pm 6.74	54.29 \pm 10.36	75.58 \pm 12.96
	治疗后	15.43 \pm 1.15 ^{bd}	12.43 \pm 1.82 ^{bd}	8.94 \pm 1.73 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

置换液速度为3 L/h, 连续静脉血液滤过5 d。

1.2.2 评定标准: 急性生理和慢性健康状态评分系统 II 评分(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)标准: 以急性生理学变量分值、年龄因素分值和慢性健康状况分值的总和为APACHE II 分值^[6]。满分71分, 评分越高, 患者的预后越差。

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件行统计学分析, 计量资料用mean \pm SD表示和 t 检验, 计数资料用率(%)表示和 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者恢复时间比较 观察组腹痛消失时间、腹胀消失时间、腹膜刺激征消失时间早于对照组($P < 0.05$), 住院时间少于对照组($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗前后观察指标及APACHE II 评分比较 治疗后, 两组心率、呼吸频率、

APACHE II 评分降低($P < 0.05$), 氧合指数增加($P < 0.05$)。观察组心率、呼吸频率、APACHE II 评分低于对照组($P < 0.05$), 氧合指数高于对照组($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子比较 治疗后, 两组白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)降低($P < 0.05$)。观察组IL-6、TNF- α 、CRP低于对照组($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者并发症比较 对照组和观察组患者并发症各有1例(3.7%)血压下降, 观察组有1例(3.7%)败血症, 对照组和观察组总并发症比较, 差异无统计学意义[1(3.7%) vs 2(7.4%), $P > 0.05$]。

3 讨论

急性重症胰腺炎属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的

■ 应用要点

早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的方法可行, 适用于基层医院开展使用。

名词解释

急性重症胰腺炎: 属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 多由胆道疾病、酗酒和暴饮暴食所引起。

急腹症, 占整个急性胰腺炎的10%-20%^[7,8]。20世纪80年代, 多数病例死于疾病早期, 直至近10年来, 随着急性重症胰腺炎外科治疗的进展, 治愈率有所提高, 但总体死亡率仍高达17%左右^[9,10]。及早给予患者准确诊断和治疗, 有助于改善患者预后。

分析其病因, 70%-80%的重症急性胰腺炎是由于胆道疾病、酗酒和暴饮暴食所引起的^[11,12]。而急性重症胰腺炎的发病机制主要是胰液对胰腺及其周围组织自身消化的结果。当机体正常防御功能遭到破坏, 如胰管阻塞, 刺激胰酶分泌的作用突然增加, 感染的胆汁或十二指肠液侵入腺泡等因素, 均可导致胰管内压增加、腺泡破裂, 暴发性地释放出所有胰酶, 包括蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶等, 从而造成了胰腺酶性的自身消化。在急性胰腺炎时许多酶系统也被激活: (1)胶原酶可使炎症扩散; (2)弹性硬蛋白酶可损害血管壁引起出血; (3)蛋白水解酶复合体可使组织坏死进一步蔓延扩散; (4)脂肪酶可以使胰周脂肪组织(如肠系膜根部、小网膜囊、腹膜后间隙、肾床、主动脉两侧、盆腔等)形成脂肪坏死区。随着病情进展, 急性重症胰腺炎会出现不同程度的并发症, 例如脏器功能障碍、坏死、脓肿或假性囊肿等, 都将恶化患者病情, 而常见腹部体征有上腹部明显的压痛、反跳痛、肌紧张、腹胀、肠鸣音减弱或消失等, 如何有效治疗疾病的方法有待进一步提高。

本次研究结果显示, 治疗后, 两组心率、呼吸频率、APACHE II评分、IL-6、TNF- α 、CRP降低, 氧合指数增加。观察组心率、呼吸频率、APACHE II评分、IL-6、TNF- α 、CRP低于对照组, 氧合指数高于对照组, 腹痛消失时间、腹胀消失时间、腹膜刺激征消失时间早于对照组, 住院时间少于对照组, 说明早期床边血液滤过是治疗急性重症胰腺炎的有效方法, 可明显减轻机体内炎症反应, 改善临床症状, 缩短治疗时间和恢复时间, 提高治疗效果。分析如下: 血液滤过是通过机器(泵)或患者自身的血压, 使血液流经体外回路中的一个滤器, 在滤过压的作用下滤出大量液体和溶质, 即超滤液, 同时, 补充与血浆液体成分相似的电解质溶液, 即置换液, 以达到血液净化的目的。其意义在于, 血液滤过是治疗肾功能衰竭的一种完全有效的肾脏替代疗法, 有助于改善

急性重症胰腺炎患者的临床病症, 同时能保证机体内环境稳定。

血液滤过模仿肾单位的滤过重吸收原理设计, 将患者的动脉血液引入具有良好的通透性血液滤过并与肾小球滤过膜面积相当的半透膜滤过器中, 当血液通过滤器时, 血浆内的水分就被滤出(类似肾小球滤过), 以达到清除滞留于血中过多的水分和溶质的治疗目的。由于流经滤过器的血流仅有200-300 mL/min(只占肾血流量的1/6-1/4), 故单独依靠动脉血压不可能滤出足够的液量, 需在动脉端用泵加压, 以及在半透膜对侧由负压泵造成一定的跨膜压, 一般限制在66.66 kPa(500 mmHg)以内, 使流过滤器的血浆液体有35%-45%被滤过, 滤过率达到60-90 mL/min(约为肾小球滤过率的1/2-3/4)。血液滤过率的大小取决于滤过膜的面积、跨膜压、筛过系数(某物质筛过系数=滤过中某物质的浓度/血液中某物质的浓度)和血流量, 每次血滤总的滤液量需达到20 L左右才能达到较好的治疗效果, 为了补偿被滤出的液体和电解质, 保持机体内环境的平衡, 需要在滤器后(前)补回相应的液量和电解质以代替肾小管的重吸收功能。

不同于血液透析, 血液滤过模仿正常肾小球清除溶质原理, 以对流的方式滤过血液中的水分和溶质, 其清除率与分子量大小无关, 对肌酐和菊粉的清除率均为100-120 mL/min。故血滤在清除中分子物质方面优于血透, 与正常人肾小球相似, 能及时有效清除体内有害物质, 改善患者内环境, 维持胰腺功能^[13-15]。

总之, 早期床边血液滤过治疗急性重症胰腺炎的疗效显著, 有助于改善患者预后, 值得临床推广使用。但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较少, 需要进一步扩大样本量再进行探讨, 观察时间较短, 仍需进一步延长在进行研究。

参考文献

- Peng T, Dong LM, Zhao X, Xiong JX, Zhou F, Tao J, Cui J, Yang ZY. Minimally invasive percutaneous catheter drainage versus open laparotomy with temporary closure for treatment of abdominal compartment syndrome in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36: 99-105 [PMID: 26838748 DOI: 10.1007/s11596-016-1549-z]
- 王冬, 李勇. 急性重症胰腺炎肝损害的机制及诊治进展. *河北医药* 2011; 33: 420-422
- 漆嘉梨, 魏正强, 刘劲松, 李胜发. 血液滤过对重症

- 胰腺炎患者血常规及生化检测的影响. 重庆医学 2011; 40: 545-546, 549
- 4 余俊红, 张俊文. EST、ENBD联合持续血液滤过治疗重度急性胰腺炎的临床分析. 重庆医学 2014; 43: 2300-2302
 - 5 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南. 中华胰腺病杂志 2013; 13: 73-78
 - 6 郑吉敏, 高俊茶, 赵红伟, 王玉珍. 四种评分系统对急性胰腺炎预后评估价值的比较. 天津医药 2015; 43: 217-220
 - 7 张晏昶. 急性重症胰腺炎53例临床分析. 当代医学 2011; 17: 43-44
 - 8 耿小平. 急性重症胰腺炎的规范化与个体化治疗. 肝胆外科杂志 2011; 19: 241-243
 - 9 游红勇, 陈智敏, 白燕, 杜成友, 陈开全. 急性重症胰腺炎患者血脂水平变化及预后不良的危险因素分析. 广西医学 2014; 36: 905-907
 - 10 李强, 赵建娟, 朱曦, 么改琦. 急性重症胰腺炎患者死亡预后因素临床分析. 中国微创外科杂志 2010; 10: 816-818
 - 11 杨新静, 王俊, 付建红, 李娜, 徐华, 金钧. 老年重症急性胰腺炎的病因及严重程度的早期评估. 中国急救医学 2012; 32: 782-785
 - 12 黄文福, 周和平, 马德亮, 李贤福. 重症急性胰腺炎104例病因与临床特征的关系分析. 武警医学 2010; 21: 623-624
 - 13 杨春波, 于湘友. 连续静-静脉血液滤过在重症急性胰腺炎治疗中的研究进展. 中国全科医学 2010; 13: 2662-2663
 - 14 杨小波. 血液灌流联合血液滤过治疗重症急性胰腺炎. 中国中西医结合急救杂志 2011; 18: 35-37
 - 15 徐智会, 张文军. 应用持续血液滤过加血液灌流早期治疗急性重症胰腺炎患者的临床效果. 国际移植与血液净化杂志 2014; 12: 19-21

同行评价

本文研究在有限的样本量内, 设计了较为严谨的临床研究, 证实早期床边血滤+常规治疗急重症胰腺炎优于单纯常规治疗, 研究结论具有一定的临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

急性重症胰腺炎合并腹腔高压时压力监测的临床价值及预后影响因素

朱晓雯, 汤展宏, 潘光栋

背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是严重的全身性炎症性疾病, 死亡率高。多数文献只局限于腹内压对SAP的诊断价值, 具有局限性。近年来炎症反应对疾病的影响得到充分认识, 将腹内压和炎症指标、全身评分相结合, 可能会提高对SAP腹内高压的早期诊断和预后判断价值。

朱晓雯, 潘光栋, 柳州市人民医院重症医学科 广西壮族自治区柳州市 545006

汤展宏, 广西医科大学第一附属医院重症医学科 广西壮族自治区南宁市 530021

朱晓雯, 主治医师, 主要从事重症医学, 尤其是外科重症的监护与治疗研究。

广西壮族自治区自然科学基金资助项目, No. 桂科自0832276

作者贡献分布: 朱晓雯负责课题设计与组织撰写论文; 汤展宏负责资料收集与数据分析统计; 潘光栋负责课题总协调组织、数据分析。

通讯作者: 潘光栋, 主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院重症医学科。pgd hx@126.com 电话: 0772-2662012

收稿日期: 2015-12-22
修回日期: 2016-03-03
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-08

Clinical value of intra-abdominal pressure monitoring and prognosis in severe acute pancreatitis patients with intra-abdominal hypertension

Xiao-Wen Zhu, Zhan-Hong Tang, Guang-Dong Pan

Xiao-Wen Zhu, Guang-Dong Pan, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zhan-Hong Tang, Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi

Zhuang Autonomous Region, No. 0832276

Correspondence to: Guang-Dong Pan, Chief Physician, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pgd hx@126.com

Received: 2015-12-22
Revised: 2016-03-03
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To assess the clinical value of intra-abdominal pressure monitoring in severe acute pancreatitis patients with intra-abdominal hypertension (IAH).

METHODS: Clinical data for 30 patients with severe acute pancreatitis and intra-abdominal hypertension were analyzed retrospectively, including the relation of intra-abdominal pressure with abdominal perfusion pressure, blood lactic acid, C-reaction protein (CRP), acute physiology and chronic health evaluation II score (APACHE II), days in intensive care unit, number of affected organs, and risk factors for prognosis.

RESULTS: Abdominal perfusion pressure (APP) was negatively correlated with intra-abdominal pressure (IAP) pre- and post-treatment. IAP was positively correlated with blood lactic acid (BLA), CRP, APACHE II, days in ICU, and number of affected organs ($P < 0.05$). IAP was negatively correlated with prognosis ($P < 0.05$). IAP, APACHE II, and number of affected organs were independent risk factors for prognosis in severe acute

同行评议者

黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

pancreatitis patients with IAH.

CONCLUSION: IAP, APACHE II, and number of affected organs are independent risk factors for prognosis in severe acute pancreatitis patients with IAH.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Intra-abdominal hypertension; Intra-abdominal pressure

Zhu XW, Tang ZH, Pan GD. Clinical value of intra-abdominal pressure monitoring and prognosis in severe acute pancreatitis patients with intra-abdominal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1602-1607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1602>

摘要

目的: 探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并腹腔高压(intra-abdominal hypertension, IAH)时压力监测的临床价值。

方法: 收集2013-06/2014-12广西医科大学第一附院及柳州市人民医院重症医学科收治的30例SAP合并IAH患者临床资料, 回顾分析腹腔压力与腹腔灌注压、动脉血乳酸水平、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、急性生理和慢性健康状态评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)、住重症监护病房(intensive care unit, ICU)天数、器官功能损害个数及预后的关系。

结果: 治疗前后IAP与腹腔灌注压(abdominal perfusion pressure, APP)呈负相关, 与血乳酸(blood lactic acid, BLA)、CRP、APACHE II评分, 住ICU天数、器官损害个数呈正相关($P<0.05$); (2)IAP与患者预后呈负相关($P<0.05$), IAP、APACHE II评分、器官功能损害个数是影响SAP合并IAH预后的独立危险因素。

结论: 腹内压进行性升高是重症急性胰腺炎合并腹腔高压的主要特点。IAP、APACHE II评分、器官功能损害个数是影响SAP合并IAH预后的独立危险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 腹腔高压; 腹内压

核心提示: 将腹内压与其他炎症指标和全身情况评分相结合, 建立多因素回归分析模型, 能提高预测急性重症胰腺炎发生腹腔高压/腹室间隔综合征的价值。腹内压、急性生理和慢性健康状态评分系统II评分、器官损害个数是影响患者预后的独立危险因素。

朱晓雯, 汤展宏, 潘光栋. 急性重症胰腺炎合并腹腔高压时压力监测的临床价值及预后影响因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1602-1607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1602.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1602>

0 引言

目前临床上在急性胰腺炎的诊断与治疗存在许多困难, 特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)合并腹腔高压(intra-abdominal hypertension, IAH)/腹腔间隙综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)的监测和早期诊断。SAP合并IAH的发病机制复杂, 病死率高, 也是临床实践中的难题。本研究针对以上问题, 探讨SAP合并IAH的综合监测和早期诊断, 分析影响其预后的危险因素, 以期指导SAP合并IAH的早期诊断, 改善预后。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-06/2014-12广西医科大学第一附院及柳州市人民医院重症医学科收治的30例SAP合并IAH患者临床资料, 其中男22例, 女8例, 年龄18-78岁(47.6岁 \pm 6.2岁), 其中胆源性胰腺炎4例(13.3%), 创伤性胰腺炎3例(10.0%), 狼疮相关性胰腺炎1例(3.3%), 特发性胰腺炎22例(73.3%)。SAP诊断参考2012年亚特兰大共识修订版^[1], 即具备急性胰腺炎的临床表现和生化改变, 且具有下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); 器官衰竭; Ranson评分 ≥ 3 分; 急性生理和慢性健康状态评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II) ≥ 8 分; CT分级为D、E。IAH诊断按照《腹内高压和腹腔间隙综合征定义共识及临床实践指南的更新(2013版)》^[2], 即腹腔压力(intra-abdominal pressure, IAP)出现持续或反复病理性升高 >12 mmHg。30例患者中于起病1 wk

■ 研究前沿

如何早期诊断SAP腹内高压并及时干预是改善预后的关键, 但干预时机的选择取决于局部炎症、全身反应、一般情况等个体化因素。目前研究重点是如何将局部炎症和全身情况结合提高预测价值, 指导个体化治疗。

■ 相关报道

近年来对于腹内高压对SAP的诊治价值报道较多, 侧重临床干预的时机探讨. 联合腹内高压和炎症指标及全身情况评分以提高预测价值、指导个体化治疗的文献不多.

内出现IAH 18例, 12例为起病1 wk后出现IAH. IAH I级6例、II级17例、III级5例、IV级2例.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案选择: 在一般治疗的基础上, 胆源性胰腺炎伴黄疸者行经内镜鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)、经皮经肝胆囊穿刺造瘘术(percutaneous transhepatic gallbladder catheterizing drainage, PTGCD), 或经皮肝胆道穿刺术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)降低胆道压力. 有手术指征^[3]者采取积极手术治疗, 手术指征包括: (1)暴发性胰腺炎; (2)体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, $\text{WBC} \geq 12 \times 10^9/\text{L}$ 和腹膜刺激征范围 >2 象限者, 或CT上出现气泡征, 或细针穿刺抽吸物涂片找到细菌或培养细菌阳性, 证实有感染者; (3)经正规的非手术治疗 >24 h病情无好转者; (4)IAP >27.2 cmH₂O伴ACS, 经非手术治疗无改善或腹膜后出血、血肿.

1.2.2 非手术治疗方案: (1)体位: 取平卧位或侧卧位, 床头抬高 30° ; (2)胃肠减压、硫酸镁导泻、复方硫酸镁溶液灌肠治疗; (3)液体复苏: 给予高渗晶体和胶体补液, 严密监测补液量, 定时测定中心静脉压(central venous pressure, CVP)、尿量; (4)早期使用强有力的抗生素抗感染, 生长抑素抑制胃肠腺体分泌, 质子泵抑制剂保护胃肠黏膜, 减少胃酸分泌, 乌司他丁减轻应激反应等; (5)B超或CT引导下经皮腹腔穿刺插管引流、降低腹压治疗; (6)出现多器官功能障碍综合征(multiple organs dysfunction syndrome, MODS)时, 使用机械通气、血液滤过、人工肝等支持治疗.

1.2.3 手术治疗方案: 清除感染坏死病灶, 局部放置引流管通畅引流, 营养性空肠造瘘. 一期缝合腹部切口患者术后持续进行腹腔灌洗. 对于术后仍存在IAH危险因素患者采用延迟性腹腔关闭技术关腹, 即将疝补片缝合于切口边缘, 表面再覆盖无菌纱布及三升袋外膜, 以增加腹腔容量, 降低术后腹腔压力, 同时有利于术后反复、有计划再次手术清除腹腔坏死病灶, 待患者病情稳定, 腹腔内炎症控制, 胃肠蠕动恢复, 腹内压力接近正常范围, 再次手术关闭腹壁切口, 恢复腹腔密闭性. 胆源性胰腺炎合并胆道梗阻者经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、PTGCD、PTCD治疗无效者, 行胆囊切除或造

瘘、胆总管切开取石、T管引流术^[4].

1.2.4 观察指标: 治疗过程中监测患者IAP、腹腔灌注压(abdominal perfusion pressure, APP)(平均动脉压-腹内压)、血乳酸(blood lactic acid, BLA)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、急性生理和慢性健康状态评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)^[4,5]、ICU住院天数、转归、器官损害个数等. 选取治疗前及治疗后1、3、7 d上述指标进行相关统计学分析. 研究腹内压力与重症胰腺炎患者相关临床理化指标、评分及预后的关系. IAP测定采用膀胱测压法.

统计学处理 统计学分析采用SPSS18.0统计软件. 采用前后配对样本比较的Wilcoxon符号秩和检验统计患者治疗前后IAP、相关临床理化指标、APACHE II评分表达差异. Pearson相关系数分析IAP与APP、BLA、CRP、APACHE II评分、器官损害个数、ICU住院天数的相关性. 联合应用患者入院时APACHE II评分、前述临床理化指标、IAH发生前APACHE II评分建立Logistic多因素回归, 分析影响SAP患者近期预后的危险因素. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗结果及预后 30例SAP合并IAH患者中, 1例行胆总管切开取石、胆囊切除、T管引流术, 2例行胆囊穿刺造瘘, 微创穿刺双套管冲洗引流4例, 均痊愈. 开腹胰腺坏死组织清除引流13例, 其中5例行一次手术胰腺坏死组织清除引流, 4例顺利恢复, 死亡1例; 4例因胰腺坏死严重行多次手术清除坏死组织, 死亡2例; 4例手术患者因关腹时腹腔压力过高、关腹困难, 初次手术行临时性关腹, 术后1 wk后二次手术关闭腹腔, 死亡3例. 内科保守治疗10例, 死亡4例. 经积极手术及非手术治疗, 30例SAP合并IAH患者20例(66.7%)治愈出院, 10例未愈死亡(33.33%).

2.2 IAP与临床理化指标相关性分析 患者治疗前后IAP与APP呈负相关, 与BLA、CRP、ICU天数、器官损害个数、APACHE II评分呈正相关($P < 0.05$)(表1).

2.3 治疗前后患者腹腔压力变化、临床理化指标及相关评分改善情况 治愈患者治疗后

表 1 治疗前、后腹腔压力变化与临床理化指标、APACHE II 评分关系

时间	APP	BLA	CRP	ICU天数	器官损害个数	APACHE II 评分
治疗前						
r值	0.762	0.809	0.340	0.258	0.171	0.658
P值	0.058	0.046	0.180	0.024	0.0257	0.008
治疗后3 d						
r值	0.487	0.313	0.314	0.436	0.210	0.557
P值	0.013	0.019	0.009	0.014	0.024	0.011
治疗后7 d						
r值	0.420	0.134	0.329	0.922	0.182	0.083
P值	0.026	0.048	0.018	0.019	0.026	0.041

APP: 腹腔灌注压; BLA: 血乳酸; CRP: C-反应蛋白; APACHE II: 急性生理和慢性健康状态评分系统 II; ICU: 重症监护病房.

表 2 SAP患者治疗前后腹腔压力变化与临床理化指标关系 (mean ± SD)

项目	IAP(cmH ₂ O)	APP(mmHg)	BLA(mmol/L)	CRP(mg/L)	APACHE II
治愈患者					
治疗前	18.4 ± 5.8	66.6 ± 4.6	3.4 ± 2.9	172.2 ± 99.8	14.9 ± 9.4
治疗后	12.7 ± 4.1	77.9 ± 18.1	2.7 ± 2.2	130.1 ± 71.6	8.0 ± 2.2
P值	0.041	0.000	0.006	0.015	0.001
未愈患者					
治疗前	19.2 ± 9.1	58.2 ± 3.08	3.68 ± 2.7	156.4 ± 100.5	23.5 ± 11.7
治疗后	16.5 ± 4.6	54.8 ± 2.7	4.1 ± 1.9	160.1 ± 116.9	24.0 ± 12.3
P值	0.048	0.088	0.054	0.169	0.059

SAP: 重症急性胰腺炎; IAP: 腹腔压力; APP: 腹腔灌注压; BLA: 血乳酸; CRP: C反应蛋白; APACHE II 评分: 急性生理和慢性健康状态评分系统 II. P值为治疗前后比较.

表 3 Logistic多因素回归分析模型筛选患者预后影响因素及参数评估

变量	bj	sbj	P值	OR	95%可信区间	
					上限	下限
IAP	0.6325	0.1561	0.016	1.28	0.2011	1.8754
APACHE II	0.9834	0.2514	0.004	2.15	0.3786	1.7635
受损器官数	0.5517	0.1184	0.027	1.44	0.4314	1.8715

IAP: 腹腔压力; APACHE II: 急性生理和慢性健康状态评分系统 II; bj: 回归系数; sbj: 标准误; OR: 优势比.

IAP、APP、BLA、CRP等临床理化指标、APACHE II 评分均得到明显改善($P<0.05$). 未愈患者治疗前后相关临床理化指标及评分改善趋势不明显($P>0.05$)(表2).

2.4 SAP患者预后影响因素分析 IAP、APACHE II 评分、器官损害个数是影响患者SAP合并IAH近期死亡的危险因素, 而APP、BLA、CRP、ICU天数的影响差异无统计学意义

($P>0.05$)(表3).

3 讨论

IAH的原因较多, 包括重症胰腺炎、严重腹部创伤、腹膜后血肿、肠梗阻、严重腹腔感染等, 其中以SAP较为常见, 由于重症胰腺炎病程长、病情迁延反复的特点, SAP合并IAH往往预后不良, 若不及时处理, 容易发展为ACS,

■创新盘点

将SAP腹内压监测和全身炎症反应指标、全身情况评分结合, 建立多因素回归分析模型, 腹内高压、急性生理和慢性健康状态评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)评分、器官损害个数是影响患者预后的独立危险因素.

■应用要点

腹内压、APACHE II 评分、器官损害个数是影响 SAP 患者预后的独立危险因素。临床实践中重视腹内压的监测, 警惕全身情况和器官功能损害的序贯发生, 将对 SAP 腹内高压的及时正确干预有指导作用。

死亡率更高, 是临床实践中较为棘手的课题。文献报道, 对于 SAP 合并 IAH 的早期诊断、及时干预可以改善预后^[6]。随着微创技术的发展, SAP 的个性化治疗、早期引流, 对于预防 IAH 的发生和加重具有重要意义^[7]。

IAH 是一类由于腹内压病理性、进行性或反复升高而影响内脏血流及器官功能所形成的病理过程, SAP 是 IAH 的主要发病因素之一^[8-10]。

SAP 具备所有潜在的导致腹腔内压力升高的条件。SAP 导致 IAH 的病理生理机制并不复杂, 但呈进行性、恶性循环样进展, 容易导致脏器及组织的不可逆损害, 尽早行腹腔减压引流, 及时阻断腹内压的持续升高, 可以提高重症胰腺炎合并腹腔间隔综合征患者的生存率^[7]。本组有 4 例早期行微创穿刺引流减压, 2 例行胆囊穿刺造瘘, 均痊愈, 另 8 例因为腹内压高、坏死组织多, 多次手术或采用延迟关腹, 其中 3 例死于严重感染和多器官功能衰竭。因此, 在 SAP 出现腹内高压时微创穿刺引流是较好的选择, 可以减轻对机体的打击。但是, 对于胰腺坏死严重, 穿刺难以畅通引流者, 必须选择开腹手术。

IAH 是指腹内压力的持续或反复升高 >12 mmHg。腹内压监测是诊断 IAH 的主要手段, 同时可以指导治疗 IAH, 腹内压是临床诊断、治疗疾病及判断预后的重要生理学参数之一^[11,12]。腹内压与 SAP 的预后密切相关。有作者采用系统评价方法, 比较不同腹内压水平对 ACS 患者预后的影响, 结果显示, 高 IAP 组病死率为 21.63%, 低 IAP 组病死率为 6.18%, 两组比较差异有统计学意义, 提示降低 IAP 可以降低 ACS 的病死率^[13]。因此, 腹腔内压的监测对于 IAH/ACS 的早期诊断具有重要意义。本组 I、II 级 23 例, 占 76.6%, 早期诊断得益于腹内压的持续监测。

SAP 的本质是严重的全身炎症, 一些重要的炎症指标会随着病情的变化、病程的进展而表现异常, 常见的炎症指标包括乳酸、CRP、白介素-6 等^[14]。评价 SAP 的常用评分如 APACHE II 评分、MODS 评分, Ranson 评分等也是全身情况的综合反应。如果将腹内压变化与临床理化指标和 APACHE II 评分、MODS 评分, Ranson 评分等相结合, 可能会提高其监测价值和意义。我们的研究表明, 患者治疗前后的 IAP 与 APP 呈负相关, 与 BLA、CRP、住

ICU 天数、器官损害个数、APACHE II 评分呈正相关 ($P<0.05$)。治愈患者治疗后 IAP、APP、BLA、CRP 等临床理化指标、APACHE II 评分均得到明显改善, 统计学分析治疗前后上述指标存在显著性差异 ($P<0.05$)。而未愈患者(恶化或无好转)患者治疗前后相关临床理化指标及评分改善趋势不明显 ($P>0.05$)。说明上述指标及评分改善对于患者预后可能存在重要影响。

为了进一步了解、判断上述指标对预后的影响, 本研究联合应用患者入院时 APACHE II 评分、上述理化指标建立了 Logistic 多因素回归分析模型。结果显示, IAP、APACHE II 评分、器官损害个数是影响患者 SAP 预后的独立危险因素, 说明及时控制 IAP、防止多个器官功能损害能改善 SAP 的预后。而 APP、CRP、BLA、住 ICU 天数等临床指标在本研究中不具有统计学意义, 可能与上述指标易受其他因素影响及样本量偏小有关。

总之, SAP 合并 IAH 的主要临床特点是进行性升高的腹内压导致腹腔灌注压降低, 继发多器官功能损害和全身炎症反应。控制 IAH 是改善其全身炎症及脏器功能的关键。腹内压、APACHE II 评分、器官损害个数是影响患者预后的独立危险因素。

4 参考文献

- 1 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 2 何颜霞. 腹内高压和腹腔间隙综合征定义共识及临床实践指南的更新(2013版)简介. *中国小儿急救医学* 2014; 21: 482-485
- 3 赵玉沛, 陆君阳, 张太平. 重症胰腺炎外科治疗进展. *临床外科杂志* 2009; 17: 6-7
- 4 刘翔峰, 钟德忤. 以缓解腹腔间隔室综合征为主个体化治疗暴发性胰腺炎 16 例体会. *中国医生杂志* 2004; 6: 976-977
- 5 王东旭, 林连捷, 郑长青. 急性胰腺炎的评分系统. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 880-885
- 6 李幼生, 尹健一. 急性胰腺炎并发腹腔高压和腹腔间隔室综合征的早期诊断与合理治疗. *腹部外科* 2013; 26: 151-152
- 7 詹苏东, 彭涛, 陶京. 早期腹腔穿刺引流治疗重症急性胰腺炎. *中华普通外科杂志* 2012; 27: 717-720
- 8 贾林, 陈奕金. WSACS 关于腹腔间隔室综合征诊治的共识意见. *中国急诊医学杂志* 2009; 18: 443-444
- 9 Szentkereszty Z, Csiszkó A. [Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis -- literature review]. *Magy Seb* 2012; 65: 9-13 [PMID: 22343100 DOI: 10.1556/MaSeb.65.2012.1.2]

- 10 Robin-Lersundi A, Abella Álvarez A, Cruz Cidoncha A, López-Monclús J, Gordo Vidal F, García-Ureña MA. [Severe acute pancreatitis and abdominal compartment syndrome: treatment in the form of decompressive laparotomy and temporary abdominal closure with a expanded polytetrafluoroethylene mesh]. *Med Intensiva* 2013; 37: 301-302 [PMID: 23062627 DOI: 10.1016/j.medint.2012.08.011]
- 11 侯平志, 吕林丽. 急性重症胰腺炎并发腹腔间隔室综合征的早期监测和护理. *邵阳医学院学报* 2010; 29: 286-287
- 12 Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, Possenti PP, Pineau M, D'Aiuto M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma* 2000; 49: 387-391 [PMID: 11003313]
- 13 Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. The importance of timing of decompression in severe acute pancreatitis combined with abdominal compartment syndrome. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 1060-1066 [PMID: 23511145 DOI: 10.1097/TA.0b013e318283d927]
- 14 王晓源, 刘振, 潘光栋, 吕光宇, 韦茵, 蔡天斌. 重症急性胰腺炎合并腹腔间隔室综合征23例诊治分析. *中国医师杂志* 2014; 16: 364-367

同行评价

本文探讨了SAP合并腹腔高压对患者临床指标的影响并对影响因素进行分析, 对SAP的临床监测与治疗有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿幽门螺杆菌感染的根除效果评价

熊真

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是消化性溃疡的致病因素之一, 感染 *H. pylori* 后, 机体胃黏膜损害性因素与保护性因素比例失衡, 出现保护性因素降低和损害性因素增强, 最终诱发溃疡。对此病采用奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法予以治疗进行简单扼要的分析。

熊真, 湖北省黄梅县骨科医院消化内科 湖北省黄梅县 435500

熊真, 副主任医师, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供、数据分析及论文写作等均由熊真完成。

通讯作者: 熊真, 副主任医师, 435500, 湖北省黄梅县四祖路182号, 湖北省黄梅县骨科医院消化内科。1023211712@qq.com
电话: 0713-3320997

收稿日期: 2016-01-29

修回日期: 2016-02-25

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-04-08

Clinical effects of triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection

Zhen Xiong

Zhen Xiong, Department of Gastroenterology, Huangmei Orthopedics Hospital, Huangmei 435500, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen Xiong, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huangmei Orthopedics Hospital, 182 Sizuo Road, Huangmei 435500, Hubei Province, China. 1023211712@qq.com

Received: 2016-01-29

Revised: 2016-02-25

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

■同行评议者

王莉, 主任医师,
海南省农垦总医院病理科

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of triple therapy

with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in children.

METHODS: One hundred and twenty-six children with *H. pylori* infection treated from November 2012 to November 2015 at our hospital were randomly divided into two groups: a control group and an observation group, with 63 cases in each group. The control group underwent triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin, and the observation group underwent triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, scores of somatic symptoms (somatization, interpersonal sensitivity, obsession-compulsion, anxiety, depression, paranoia, terror, hostility, psychoticism) were significantly reduced in both groups ($P < 0.05$). Scores of somatic symptoms, mucosal inflammation rate, and incidence of adverse reactions were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Times to disappearance of abdominal pain, acid reflux, and burning sensation were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total response rate, *H. pylori* eradication rate, and ulcer healing rate were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin for eradication

of *H. pylori* in children is effective and can significantly improve symptoms and cure rates.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Omeprazole; Clarithromycin; Amoxicillin; *Helicobacter pylori*

Xiong Z. Clinical effects of triple therapy with omeprazole, clarithromycin and amoxicillin in children with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1608-1612 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1608>

摘要

目的: 探讨奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的根除效果。

方法: 选取湖北省黄梅县骨科医院2012-11/2015-11诊治的小儿*H. pylori*患者126例, 采用随机数字表法分为两组, 对照组患儿63例采用兰索拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗, 观察组患儿63例采用奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗, 比较两组患儿*H. pylori*的根除效果。

结果: 治疗后, 两组患儿躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)均显著降低($P<0.05$)。观察组患儿躯体症状评分、黏膜炎症率、不良反应发生率均明显低于对照组($P<0.05$)。观察组患儿腹痛消失时间、反酸消失时间、灼烧感消失时间均明显早于对照组($P<0.05$)。观察组患儿治疗总有效率、*H. pylori*根除率、溃疡愈合率均明显高于对照组($P<0.05$)。

结论: 奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿*H. pylori*感染的根除效果显著, 可明显改善患儿病症, 提高治愈率, 值得临床推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 奥美拉唑; 克拉霉素; 阿莫西林; 幽门螺杆菌

核心提示: 本文运用奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的根除效果进行了研究,

结果显示, 三联疗法对小儿*H. pylori*感染的根除效果显著, 可明显改善患儿病症, 有较好的临床价值。

熊真. 奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿幽门螺杆菌感染的根除效果评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1608-1612 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1608.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1608>

0 引言

近年来, 随着饮食结构的改变, 各种消化性溃疡疾病频发^[1,2], 严重影响着公众的身体健康。儿童身体发育尚不健全, 更易成为各种消化性溃疡疾病的高发人群, 不同于成年人, 考虑到用药问题及不良反应, 其治疗难度较大。诸多研究^[3,4]显示, 各种消化性溃疡疾病的发生、发展与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关。因而治疗时, 除根除*H. pylori*, 才能达到治愈的效果。但临床不同的用药方案, 取得的治疗效果是不同的。如何提高临床治疗效果的同时, 降低不良反应, 提高用药安全性, 成为了临床医生关心的热点问题。此次研究对63例小儿*H. pylori*患者实施奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗, 效果显著, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 黄梅县骨科医院2012-11/2015-11诊治的小儿*H. pylori*感染者126例, 经胃镜检查可见溃疡, 经病理活检证实为*H. pylori*感染, 排除患有器质性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、精神疾病、过敏体质的患儿。采用随机数字表法分为两组, 对照组小儿感染者63例, 男39例, 女24例, 年龄为6-11岁, 平均年龄为8.9岁±1.5岁, 病程为2-17 mo, 平均病程为8.1 mo±2.9 mo。观察组小儿感染者63例, 男37例, 女26例, 年龄为6-11岁, 平均年龄为8.7岁±1.4岁, 病程为2-16 mo, 平均病程为8.0 mo±2.5 mo。两组患儿性别、年龄、病程比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。此次研究已取得患儿及家属同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过。兰索拉唑, 江苏康缘药业股份有限公司生产, 国药准字H20067606, 规格15 mg; 克拉霉素, 浙江震元制药有限公司生产, 国药准字H20058305, 规格250 mg; 阿莫西林,

■ 研究前沿

唐国廷研究结果显示, 奥美拉唑三联疗法是一种有效、短程、依从性好、不良反应小的根除*H. pylori*的方案。郑松柏, 保志军等研究结果显示, 艾司奥美拉唑、克拉霉素, 阿莫西林三联疗法并后续联合法莫替丁进行3 wk的治疗, 是*H. pylori*阳性活动性十二指肠溃疡最有效的选择之一。

■ 创新亮点

本文应用奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿*H. pylori*感染进行治疗具有重要的临床意义, 不仅对疗效及不良反应等进行了研究, 更对患儿的躯体症状评分进行分析。

表 1 两组患儿躯体症状评分比较 ($n = 63$, mean \pm SD, 分)

躯体症状评分	对照组				观察组			
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
躯体化	41.2 \pm 2.5	23.6 \pm 1.4	10.826	0.000	41.0 \pm 3.1	17.5 \pm 1.3 ^a	17.118	0.000
人际敏感	32.0 \pm 1.7	18.2 \pm 1.0	10.778	0.000	31.9 \pm 1.6	13.2 \pm 1.1 ^a	16.846	0.000
强迫	36.7 \pm 2.1	23.1 \pm 0.9	8.652	0.000	36.5 \pm 1.9	18.4 \pm 0.8 ^a	13.952	0.000
焦虑	35.4 \pm 1.6	20.8 \pm 1.2	10.529	0.000	35.2 \pm 1.3	14.6 \pm 0.7 ^a	18.640	0.000
抑郁	47.1 \pm 3.2	31.2 \pm 1.7	8.161	0.000	46.9 \pm 2.7	25.4 \pm 2.0 ^a	11.475	0.000
偏执	25.6 \pm 1.8	16.5 \pm 1.1	8.725	0.000	25.4 \pm 1.2	11.8 \pm 1.4 ^a	15.727	0.000
恐怖	26.2 \pm 2.1	19.7 \pm 1.5	6.684	0.000	26.3 \pm 2.4	13.7 \pm 1.6 ^a	13.206	0.000
敌对	27.9 \pm 2.0	18.2 \pm 1.4	8.032	0.000	27.6 \pm 1.8	14.6 \pm 1.7 ^a	12.289	0.000
精神	40.2 \pm 1.3	22.6 \pm 1.9	11.183	0.000	39.9 \pm 1.5	17.8 \pm 1.2 ^a	15.941	0.000

^a*P* < 0.05 vs 对照组。

哈药集团制药总厂生产, 国药准字H23020932, 规格250 mg; 奥美拉唑, 国药集团工业有限公司生产, 国药准字H20094110, 规格20 mg。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患儿采用兰索拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法治疗, 用药方案如下: 饭前30 min口服兰索拉唑15 mg, 克拉霉素500 mg, 阿莫西林1000 mg, 早晚各服用1次, 用药1 wk为1疗程, 持续治疗2疗程。观察组患儿采用奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法治疗, 用药方案如下: 饭前30 min口服奥美拉唑20 mg, 克拉霉素500 mg, 阿莫西林1000 mg, 早晚各服用1次, 用药1 wk为1疗程, 持续治疗2疗程。

1.2.2 *H. pylori*检测: 所有研究对象均在治疗前进行胃镜检查, 且取两块胃窦部的黏膜, 其中一块予以快速尿素酶试验, 另外一块行病例组织学的Gi-ems染色, 检测*H. pylori*, 若两者均为阳性即为感染, 治疗完成后4-5 wk, 进行14-尿素呼气试验和胃镜复查, 结果为阴性的即为根除。

1.2.3 观察指标: 躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)、病症改善时间(腹痛消失时间、反酸消失时间、灼烧感消失时间)、临床疗效(治愈、显效、有效、无效、总有效)、*H. pylori*根除、溃疡愈合、黏膜炎症、不良反应(口苦、腹胀、恶心、便秘)。

1.2.4 评定标准: 躯体症状评分标准^[5]: 采用症状自评量表SCL-90评定, 包括躯体化(60分)、人际敏感(45分)、强迫(50分)、焦虑(50分)、

抑郁(65分)、偏执(30分)、恐怖(35分)、敌对(30分)、精神(50分), 分数越高, 病症越严重。

临床疗效标准^[6]: (1)治愈: 溃疡愈合, 原溃疡病变周围未见炎症反应; (2)显效: 溃疡愈合, 原溃疡病变周围有炎症反应; (3)有效: 溃疡面积缩小50%以上; (4)无效: 溃疡面积缩小不足50%。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

统计学处理 应用SPSS16.0软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用mean \pm SD表示和*t*检验, 计数资料采用率(%)表示和 χ^2 检验, 以*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿躯体症状评分比较 治疗后, 两组患儿躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)均显著降低(*P* < 0.05)。观察组患儿躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)均明显低于对照组(*P* < 0.05)(表1)。

2.2 两组患儿病症改善时间比较 观察组患儿腹痛消失时间、反酸消失时间、灼烧感消失时间均明显早于对照组(*P* < 0.05)(表2)。

2.3 两组患儿临床疗效比较 观察组患儿治疗总有效率为98.4%, 对照组的有效率为88.9%, 两组比较具有统计学意义(*P* < 0.05)(表3)。

2.4 两组患儿*H. pylori*根除率比较 对照组患儿*H. pylori*根除率为63.5%(40例), 观察组的根除率为84.1%(63例), 组间比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.938$, *P* < 0.05)。

2.5 两组患儿不良反应比较 观察组患儿不良反

表 2 两组患儿病症改善时间比较 ($n = 63$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛消失时间	反酸消失时间	灼烧感消失时间
对照组	3.4 \pm 0.6	2.9 \pm 0.5	3.8 \pm 0.7
观察组	2.0 \pm 0.3	1.8 \pm 0.4	2.4 \pm 0.5
t 值	10.136	9.112	8.833
P 值	0.000	0.000	0.000

应用要点

此次研究关键在于奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法对小儿 *H. pylori* 的根除效果的分析, 临床价值显著。

表 3 两组患儿临床疗效比较 ($n = 63$, $n(\%)$)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	28(44.4)	18(28.6)	10(15.9)	7(11.1)	56(88.9)
观察组	45(71.4)	14(22.3)	3(4.8)	1(1.6)	62(98.4)
χ^2 值					4.805
P 值					0.028

表 4 两组患儿不良反应比较 ($n = 63$, $n(\%)$)

分组	口苦	腹胀	恶心	便秘	不良反应
对照组	3(4.8)	1(1.6)	3(4.8)	1(1.6)	8(12.7)
观察组	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	2(3.2)
χ^2 值					3.910
P 值					0.048

应发生率为3.2%, 明显低于对照组的12.7%, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

消化性溃疡是临床常见的一种消化科疾病, 人群中的发病率约为5%-10%^[7,8]。诸多研究显示^[9,10], *H. pylori*是消化性溃疡的致病因素之一。感染 *H. pylori*后, 机体胃黏膜损害性因素与保护性因素比例失衡, 出现保护性因素降低和损害性因素增强, 最终诱发溃疡。因而临床治疗方案常以保护黏膜屏障、抑制胃酸分泌为主, 但不同的药物组合方案, 取得的治疗效果是有差别的, 此次研究选用了药物奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林, 分析如下。

奥美拉唑是一种能够有效地抑制胃酸的分泌的质子泵抑制剂^[11,12]。可选择性地作用于胃黏膜壁细胞, 抑制处于胃壁细胞顶端膜构成的分泌性微管和胞浆内的管状泡上的 H^+ - K^+ -ATP酶的活性, 从而有效地抑制胃酸的分泌。由于 H^+ - K^+ -ATP酶是壁细胞泌酸的最后一个过程, 故奥美拉唑的抑酸能力强大, 有强而持久的抑制基础胃酸及食物、五肽胃泌素所致

的胃酸分泌的作用。不仅能非竞争性抑制促胃液素、组胺、胆碱及食物、刺激迷走神经等引起的胃酸分泌, 而且能抑制不受胆碱或 H_2 受体阻断剂影响的部分基础胃酸分泌, 对 H_2 受体拮抗剂不能抑制的由二丁基环腺苷酸刺激引起的胃酸分泌也有强而持久的抑制作用。对胃蛋白酶分泌也有抑制作用, 对胃黏膜血流量改变不明显, 也不影响体温、胃腔温度、动脉血压、静脉血红蛋白、动脉氧分压、二氧化碳分压及动脉血pH, 因而认为其具有较高安全性。

克拉霉素是红霉素的一种衍生物, 属14元环大环内酯类抗生素, 其抗菌谱与红霉素、罗红霉素等相同^[13,14], 除对厌氧球菌具较强抗菌作用外, 对脆弱类杆菌的作用也非常好, 在酸性环境中具有良好的稳定性, 口服吸收效果好, 且半衰期较长, 抑制 *H. pylori*的机制如下: 通过阻碍细胞核蛋白50S亚基的联结, 抑制蛋白质的合成而产生抑菌作用。

阿莫西林是一种最常用的半合成青霉素类广谱 β -内酰胺类抗生素^[15,16], 在酸性条件下很稳定, 胃肠道吸收率也可达90%。具有较强的杀菌作用, 可穿透细胞膜。作为半合成广谱

同行评价

本文使用奥美拉唑、克拉霉素及阿莫西林三联疗法根除 *H. pylori* 感染, 具有一定的临床意义。

青霉素类药, 其抗菌谱及抗菌活性与氨苄西林基本相同, 但其耐酸性较氨苄西林强, 其杀菌作用较后者强而迅速。阿莫西林杀菌作用强, 穿透细胞壁的能力也强。口服后药物分子中的内酰胺基立即水解生成肽键, 迅速和菌体内的转肽酶结合使之失活, 切断了菌体依靠转肽酶合成糖肽用来建造细胞壁的唯一途径, 使细菌细胞迅速成为球形体而破裂溶解, 菌体最终因细胞壁损失, 水分不断渗透而胀裂死亡。

本次研究结果显示, 治疗后, 两组患儿躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)均显著降低。观察组患儿躯体症状评分(躯体化、人际敏感、强迫、焦虑、抑郁、偏执、恐怖、敌对、精神)均明显低于对照组, 说明奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗小儿 *H. pylori* 感染, 可明显改善患儿病症。观察组患儿腹痛消失时间、反酸消失时间、灼烧感消失时间均明显早于对照组, 说明奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法优于兰索拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法, 可明显缩短患儿的临床治疗时间, 有助于改善患儿预后。

观察组患儿治疗总有效率明显高于对照组, 说明奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗小儿 *H. pylori* 感染的效果显著。观察组患儿 *H. pylori* 根除率明显高于对照组, 说明奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗小儿 *H. pylori* 感染, 可有效根除 *H. pylori*, 达到治疗疾病的目的。观察组患儿不良反应发生率明显低于对照组, 说明奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法治疗小儿 *H. pylori* 感染是安全有效的, 不会引发过多不良反应, 具有较高安全性, 值得临床推广使用。但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较少, 仍需要进一步扩大样本量再进行研究。观察时间较短, 仍需要进一步延长观察时间再进行探讨。奥美拉唑克拉霉素阿莫西林三联疗法是否为小儿 *H. pylori* 感染的最佳根除方案, 仍有待进一步研究。

参考文献

- 1 马佩炯. 我院2007-2008年多发性消化性溃疡发病及诊治情况分析. 中国临床实用医学 2009; 3: 58-59
- 2 曾凡永, 阮妮. 上网行为对消化性溃疡发病率的影响. 中国医药指南 2015; 13: 134-135
- 3 官丹蕊, 官尚民. 10和14d序贯疗法治疗幽门螺杆菌阳性的消化性溃疡和胃炎患者的疗效对比. 中国老年学杂志 2011; 31: 1668-1669
- 4 孟灵梅, 周丽雅, 林三仁, 闫秀娥, 丁士刚, 黄永辉, 顾芳, 张莉, 李渊, 崔荣丽, 张冬红, 张静. 幽门螺杆菌与消化性溃疡关系的10年随访研究. 中华消化杂志 2009; 29: 361-364
- 5 黄盖, 田邦妮, 陈五一. 雷贝拉唑与奥美拉唑三联七日用药方案治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的比较研究. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 495-497
- 6 孔春雨. 三联疗法治疗老年幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者的最佳时效. 中国医药指南 2015; 35: 4265-4266
- 7 Barkun A, Leontiadis G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. *Am J Med* 2010; 123: 358-366.e2 [PMID: 20362756 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.031]
- 8 Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 613-635 [PMID: 21944414 DOI: 10.1016/j.giec.2011.07.011]
- 9 鲁昌辉, 朱庆伟, 葛广德. 中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡临床疗效观察. 时珍国医国药 2013; 24: 724-725
- 10 骆国才, 张天辉, 张庆. 雷贝拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡84例疗效观察. 海南医学 2014; 25: 813-815
- 11 陈元鸿, 王婉梅, 王皓, 李红艳. 埃索美拉唑三联与奥美拉唑三联疗法治疗Hp阳性十二指肠溃疡对比研究. 第一军医大学学报 2005; 25: 1045-1047
- 12 陈光, 陈霞. 奥美拉唑、左氧氟沙星、阿莫西林三联疗法根除消化性溃疡患者幽门螺杆菌的疗效观察. 临床合理用药杂志 2011; 4: 16-17
- 13 徐小青, 孙钦娟, 廖静贤, 梁晓, 郑青, 刘文忠, 萧树东, 陆红. 含铋剂和克拉霉素的四联根除方案在幽门螺杆菌一线治疗中的作用. 胃肠病学 2012; 17: 5-9
- 14 徐建峰. 埃索美拉唑、克拉霉素、阿莫西林联合治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者102例疗效观察. 中国临床医生杂志 2015; 43: 51-53
- 15 柯金珍, 郑建伟, 张志阳, 陈雅真. 阿莫西林与阿莫西林双氯西林钠对幽门螺杆菌根治的对照研究. 中国临床药理学杂志 2013; 29: 106-108
- 16 徐海燕. 泮托拉唑、阿莫西林和甲硝唑维B6联合治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡疗效观察. 重庆医学 2010; 39: 2065-2066

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性

赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰

赵燕颖, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰, 吉林大学第四医院消化内科 吉林省长春市 130011

程海涛, 吉林大学第四医院心内科 吉林省长春市 130011

赵燕颖, 副主任医师, 博士, 主要研究肝脏与胃肠道疾病的临床诊治以及基础研究。

吉林省卫生厅自然科学基金资助项目, No. 20142034

作者贡献分布: 课题设计由赵燕颖与程海涛完成; 病例收集由王志军、徐涛及王阳完成; 实验试剂由程海涛与孙远杰提供; 实验和数据统计由赵燕颖与秦国涛完成; 赵燕颖与孙远杰负责论文写作。

通讯作者: 孙远杰, 主任医师, 硕士生导师, 130011, 吉林省长春市东风大街2643号, 吉林大学第四医院消化内科。
wszdhands@sina.com
电话: 0431-85909914

收稿日期: 2015-12-30

修回日期: 2016-01-28

接受日期: 2016-02-18

在线出版日期: 2016-04-08

Correlation between coronary atherosclerotic heart disease and *Helicobacter pylori* infection

Yan-Ying Zhao, Hai-Tao Cheng, Zhi-Jun Wang, Guo-Tao Qin, Tao Xu, Yang Wang, Yuan-Jie Sun

Yan-Ying Zhao, Zhi-Jun Wang, Guo-Tao Qin, Tao Xu, Yang Wang, Yuan-Jie Sun, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, Jilin Province, China

Hai-Tao Cheng, Department of Cardiology, the Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130011, Jilin Province, China

Supported by: the Jilin Provincial Health Department Funded Projects, No. 20142034

Correspondence to: Yuan-Jie Sun, Chief Physician,

Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Jilin University, 2643 Dongfeng Street, Changchun 130011, Jilin Province, China. wszdhands@sina.com

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-28

Accepted: 2016-02-18

Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and coronary atherosclerotic heart disease (CAHD).

METHODS: A total of 1030 patients with CAHD and 1116 patients with non-coronary atherosclerotic heart disease underwent ¹⁴C-urea breath test. *H. pylori* positive rate were compared between the two groups. The CAHD group was further divided into two groups according to the test results for *H. pylori*: an *H. pylori* positive group and an *H. pylori* negative group. According to SYNTAX score, CAHD patients were divided into a low risk group, a moderate risk group, and a high risk group, and the difference in *H. pylori* positive rates was analyzed.

RESULTS: The positive rate of *H. pylori* in patients with CAHD was higher than that of the control group. Serum homocysteine level in *H. pylori* positive CAHD patients was significantly higher than that in the negative group ($P < 0.01$). The positive rate of *H. pylori* in the high risk group was the highest, followed by moderate and low risk groups, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Serum homocysteine level increased with the increasing of the CAHD risk degree in *H. pylori* positive CAHD patients ($P < 0.01$).

■背景资料

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症已被证实导致动脉粥样硬化的一个独立危险因素。近年又有许多研究证实幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)发病有着密不可分的关系。本研究对CAHD患者*H. pylori*感染与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的关系进行研究。

■同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

■ 研究前沿

对CAHD患者H. pylori感染与Hcy水平的关系进行研究。而CAHD患者中H. pylori是通过何种机制来升高Hcy浓度还有待于进一步研究。

CONCLUSION: *H. pylori* infection is an important risk factor for CAHD. *H. pylori* infection may increase the degree of CAHD by elevating serum homocysteine levels, thereby promoting the development of coronary atherosclerosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Coronary atherosclerotic heart disease; *Helicobacter pylori*; Homocysteine; ¹⁴C-urea breath test

Zhao YY, Cheng HT, Wang ZJ, Qin GT, Xu T, Wang Y, Sun YJ. Correlation between coronary atherosclerotic heart disease and *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1613-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1613>

摘要

目的: 了解幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)的相关性。

方法: 对吉林大学第四医院心内科就诊并明确诊断为CAHD的1030例病例和同期体检中心非CAHD的受检者1116例行¹⁴C-尿素呼气试验检查, 比较两组H. pylori阳性率。CAHD组根据H. pylori检测结果分成H. pylori阳性组和H. pylori阴性组, 分析两组患者的血清同型半胱氨酸水平的差别。根据SYNTAX评分将CAHD患者分为低危组、中危组、高危组, 分析各组患者H. pylori阳性率的差异, H. pylori阳性的CAHD患者进一步分析各危险组的血清同型半胱氨酸水平差异。

结果: CAHD患者H. pylori的阳性率高于体检组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。CAHD患者中H. pylori阳性组血清同型半胱氨酸浓度高于阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。高危组CAHD患者的H. pylori阳性率最高, 其次是中危组, 低危组阳性率最低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。H. pylori阳性的CAHD患者随着危险度增加其血清同型半胱氨酸浓度也增加, 各组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

结论: H. pylori感染很可能是CAHD的重要危险因素, H. pylori感染可能通过升高血清

同型半胱氨酸水平来增加冠状动脉损害程度, 从而促进冠状动脉粥样硬化的发生和发展, 有待于进一步探讨。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 幽门螺杆菌; 同型半胱氨酸; ¹⁴C-尿素呼气试验

核心提示: 本研究对本区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率进行了调查, 并对就诊的患者心血管疾病发病与H. pylori感染和同型半胱氨酸水平进行了相关性研究。进一步明确H. pylori和心血管疾病之间的关系。目前相似研究报道不多。

赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰. 冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1613-1617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1613.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1613>

0 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)的重要危险因素包括高血压、糖尿病和高脂血症, 随着临床研究的深入, 越来越多的资料显示同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是导致动脉粥样硬化的另一个独立危险因素^[1]。近年又有许多研究^[2,3]证实, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与CAHD发病有着密不可分的关系。H. pylori不仅能增加CAHD患者消化系发生溃疡、出血的风险, 还会引起或者加速冠状动脉粥样硬化进展, 从而增加CAHD的发病风险^[4,5]。本研究对CAHD患者H. pylori感染与血清Hcy水平的关系进行研究, 旨在进一步阐明H. pylori感染与CAHD发病的关系和作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 2011-07/2015-06在吉林大学第四医院心内科就诊并行冠脉造影确诊为CAHD患者1030例作为研究对象, 其中男455例, 女575例, 平均57.9岁±7.9岁。CAHD诊断均符合1997年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的临床命名及诊断标准。另选取同期吉林大学第四医院体检中心受检者1116例作为对照组, 其中男526例, 女590例, 平均年龄56.2岁±9.1岁。所有研究对象

■ 相关报道

近年来有研究证明H. pylori可能是导致CAHD的危险因素之一。有报道H. pylori感染诱发血管内皮炎症反应, 在局部造成粥样斑块不稳定, 同时促进凝血及血栓形成。Hcy是动脉粥样硬化性疾病的一种重要危险因素。

均排除肿瘤、消化系统疾病及严重的肝、肾疾病,近4 wk内未服用抗生素、铋制剂、质子泵抑制剂等药物,并且6 mo之内未服用维生素、叶酸等药物。本研究取得吉林大学第四医院临床学院伦理委员会批准,全部入选者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测: 采用¹⁴C-尿素呼气试验检测受试者 *H. pylori* 感染情况, 呼气试验药盒为深圳市中核海得威生物科技有限公司生产, 严格按照说明书操作步骤检测 *H. pylori* 感染情况, 受试者检查前需空腹2 h以上。血清Hcy检测的试剂盒购自美国Bayer公司, 采用循环酶法使用罗氏ModularDPP全自动生化分析仪进行检测。清晨抽取受试者外周静脉血5 mL, 抽血后迅速将血样与抗凝剂颠倒混匀, 30 min内送标本至实验室离心处理, 测定血清测定Hcy水平。

1.2.2 实验分组: CAHD患者进行¹⁴C-尿素呼气试验检测 *H. pylori*, 根据试验结果将患者分为阳性组(DPM值>100)和阴性组(DPM值≤100)。采用SYNTAX评分对冠状动脉病变程度进行评价, CAHD患者分为3组: 1-22分为低危组, 23-32分为中危组, >33分为高危组, 并且对 *H. pylori* 阳性的CAHD患者同样分为低、中、高危3组。

统计学处理 采用SAS8.12软件进行统计分析, CAHD组和体检组 *H. pylori* 感染阳性率的比较采用 χ^2 检验; *H. pylori* 阳性和阴性的CAHD患者Hcy浓度的比较采用 t 检验; 低、中危组CAHD患者 *H. pylori* 阳性率的比较采用 χ^2 检验; 低、中、高危组CAHD患者Hcy浓度的比较采用 t 检验, 3组间两两比较采用 F 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAHD患者组和体检对照组 *H. pylori* 阳性率比较 CAHD患者组中 *H. pylori* 感染阳性患者有526例, 感染阳性率为51.07%, 体检对照组中 *H. pylori* 感染阳性者有255例, 感染阳性率为22.85%。CAHD组 *H. pylori* 阳性率明显高于体检对照组, 二者比较差异有显著的统计学意义($\chi^2=184.25, P<0.001$)。

2.2 CAHD患者 *H. pylori* 阳性组与阴性组血清Hcy浓度比较 CAHD患者中 *H. pylori* 阳性组血清Hcy浓度为(20.15 $\mu\text{mol/L} \pm 5.51 \mu\text{mol/L}$,

H. pylori 阴性组血清Hcy浓度为13.02 $\mu\text{mol/L} \pm 3.21 \mu\text{mol/L}$, *H. pylori* 阳性的CAHD患者的Hcy浓度明显高于 *H. pylori* 阴性组的CAHD患者, 差异有统计学意义($t=25.23, P<0.05$)。

2.3 CAHD患者 *H. pylori* 阳性率与冠状动脉病变严重程度的关系 采用SYNTAX评分将CAHD患者分为3组: 低危组(333例), 中危组(441例), 高危组(256例)。低危组 *H. pylori* 阳性率为49.50%, 中危组为51.02%, 高危组为53.10%, 各组差异无统计学意义($\chi^2=0.703, P>0.05$)。

2.4 CAHD患者血清Hcy浓度与冠状动脉病变严重程度的关系 *H. pylori* 感染阳性的CAHD患者共526例, 采用SYNTAX评分对冠状动脉病变程度进行评价分为3组: 低危组(170例), 中危组(225例), 高危组(131例)。低危组、中危组、高危组的血清Hcy浓度分别为15.95 $\mu\text{mol/L} \pm 2.98 \mu\text{mol/L}$ 、20.23 $\mu\text{mol/L} \pm 3.02 \mu\text{mol/L}$ 、25.5 $\mu\text{mol/L} \pm 5.01 \mu\text{mol/L}$ 。3组间两两比较, 血清Hcy浓度差异均有统计学意义($F=507.44, P<0.05$); 其中低危组、中危组 $t=16.34, P<0.05$; 低危组、高危组 $t=31.85, P<0.05$; 中危组、高危组 $t=18.59, P<0.05$, 提示血清Hcy浓度随着冠状动脉病变危险程度增加而增加。

3 讨论

随着对CAHD研究的不断深入, 更多的证据提示: CAHD是一种炎症性疾病, 某些微生物(包括细菌、病毒和寄生虫)可能是启动CAHD患者动脉粥样硬化过程的首发因素。近年来有研究证明, *H. pylori* 可能是导致CAHD的危险因素之一^[6,7]。有报道^[8-10] *H. pylori* 感染诱发血管内皮炎症反应, 在局部形成不稳定的粥样硬化斑块, 同时促进凝血及血栓形成。对 *H. pylori* 感染致CAHD的作用机制提出多种假设: (1) *H. pylori* 直接作用于动脉壁, 引起局部炎症、内皮细胞损伤或功能障碍以及平滑肌细胞增殖; (2) 通过慢性炎症反应、交叉反应抗体的间接作用; (3) 通过升高血三酰甘油水平、降低高密度脂蛋白水平、增加纤维蛋白原水平、促进凝血、促使Hcy聚集等^[11,12], 最终导致动脉粥样硬化的形成和发展^[13,14]。已知细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)是 *H. pylori* 的毒力标志之一。CagA阳性菌株脂多糖是一种特殊的内毒素, 可能与CAHD相关。 *H. pylori* 感染后通过致病因子CagA启动炎症过程很可能

■ 创新点

本文研究对吉林大学第四医院较大例数的CAHD患者 *H. pylori* 感染与同型半胱氨酸水平的关系进行研究, 进一步阐明 *H. pylori* 感染与CAHD发病的关系和作用机制, 这将为CAHD的防治开辟新的思路。

■应用要点

本文研究表明CAHD的发生与*H. pylori*感染有关,提示可以从抗*H. pylori*感染治疗方面防治CAHD,这将为CAHD的防治开辟新的思路。

是诱发动脉粥样硬化(As)的危险因素之一^[15,16]。

近年来研究^[17,18]证明,Hcy是动脉粥样硬化性疾病的一种重要危险因子。高Hcy血症导致动脉硬化的理论可能为:血清Hcy增高可致血管内皮细胞受损和功能紊乱;也可使血管内皮细胞以及内皮依赖性的血管舒张反应受损,血管平滑肌细胞胶原分泌增多,平滑肌细胞向巨噬细胞样细胞转化增加,从而导致动脉粥样硬化的形成^[19,20]。有研究者^[21,22]发现,*H. pylori*感染能引起营养缺乏,特别是维生素B₆、维生素B₁₂和叶酸的缺乏,从而导致Hcy在患者体内聚集,从而导致高Hcy血症,最终引起动脉损害。

本研究显示,CAHD组*H. pylori*感染率(51.07%)明显高于体检对照组(22.85%),此结果与既往的研究结果基本一致,提示CAHD与*H. pylori*感染有一定关系,*H. pylori*感染可能是CAHD的危险因素之一。我们的结果还显示,高危组CAHD患者的*H. pylori*感染阳性率稍高于中低危组CAHD患者的*H. pylori*阳性率,但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。*H. pylori*阳性组的CAHD患者Hcy水平明显高于*H. pylori*阴性组CAHD患者,差异具有统计学意义($P<0.01$)。同时,*H. pylori*阳性的CAHD患者中血清Hcy浓度随着冠状动脉病变危险程度增加而增加,故Hcy浓度与CAHD患者的严重程度成正相关,进而提示*H. pylori*感染可能引起血清Hcy水平升高,这可能是*H. pylori*引起CAHD发病的原因之一。

总之,本研究表明CAHD的发生与*H. pylori*感染有关,而*H. pylori*感染很可能继发影响体内Hcy的浓度,促进CAHD的发生和发展。提示我们可以从抗*H. pylori*感染治疗方面防治CAHD,这将为CAHD的防治开辟新的思路。而CAHD患者中*H. pylori*是通过何种机制来升高血清Hcy浓度还有待于进一步研究。

4 参考文献

- 1 Ma J, Chen Z, Chen S, Peng X, Liu S, Zhao D, Han L, Wang C. [A prospective study on the association of plasma homocysteine level with stroke in hypertensive patients]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2015; 54: 296-301 [PMID: 26268056]
- 2 Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 1207-1213 [PMID: 26084791 DOI: 10.5551/jat.27987]
- 3 Kucukazman M, Yeniova O, Dal K, Yavuz B.

- Helicobacter pylori and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3731-3741 [PMID: 26502864]
- 4 Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 40-46 [PMID: 26372824 DOI: 10.1111/hel.12256]
- 5 Blum A. Helicobacter pylori and atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 396 [PMID: 26234008]
- 6 Sun J, Rangan P, Bhat SS, Liu L. A Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. *Helicobacter* 2016; 21: 11-23 [PMID: 25997465 DOI: 10.1111/hel.12234]
- 7 Raut SC, Patil VW, Dalvi SM, Bakhshi GD. Helicobacter pylori gastritis, a presequence to coronary plaque. *Clin Pract* 2015; 5: 717 [PMID: 25918633 DOI: 10.4081/cp.2015.717]
- 8 Osawa H, Kawakami M, Fujii M, Kubo N, Iwanaka H, Yamamoto W, Saitoh M, Yaginuma T, Sugano K. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease in Japanese patients. *Cardiology* 2001; 95: 14-19 [PMID: 11385186]
- 9 Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788 DOI: 10.4330/wjc.v7.i4.187]
- 10 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
- 11 Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, Campagna M, Moretti E, Iacoponi F, Giordano N, Clemente S, Nuti R, Ponzetto A. Cross-sectional study: CagA-positive Helicobacter pylori infection, acute coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol* 2014; 67: 251-257 [PMID: 24334757 DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201743]
- 12 Liu J, Wang F, Shi S. Helicobacter pylori Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. *Helicobacter* 2015; 20: 176-183 [PMID: 25382293 DOI: 10.1111/hel.12188]
- 13 Lai CY, Yang TY, Lin CL, Kao CH. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 69-74 [PMID: 25063740 DOI: 10.1007/s10096-014-2207-7]
- 14 Vafaeimanesh J, Hejazi SF, Damanpak V, Vahedian M, Sattari M, Seyyedmajidi M. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: is Helicobacter pylori a risk factor? *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 516354 [PMID: 24574896 DOI: 10.1155/2014/516354]
- 15 Shrikhande SN, Zodepy SP, Negandhi H. A case-control study examining association between infectious agents and acute myocardial infarction. *Indian J Public Health* 2014; 58: 106-109 [PMID: 24820983 DOI: 10.4103/0019-557X.132285]
- 16 Hughes WS. An hypothesis: the dramatic decline in heart attacks in the United States is temporally related to the decline in duodenal ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19: 239-241 [PMID: 24689964 DOI: 10.1111/hel.12123]

- 17 Verdoia M, Schaffer A, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, Bellomo G, Sinigaglia F, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Homocysteine Levels Influence Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease Patients Treated With Acetylsalicylic Acid. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66: 35-40 [PMID: 25714593 DOI: 10.1097/FJC.0000000000000240]
- 18 Li F, Chen Q, Song X, Zhou L, Zhang J. MiR-30b Is Involved in the Homocysteine-Induced Apoptosis in Human Coronary Artery Endothelial Cells by Regulating the Expression of Caspase 3. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 17682-17695 [PMID: 26263983 DOI: 10.3390/ijms160817682]
- 19 Kayacelebi AA, Willers J, Pham VV, Hahn A, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC, Tsikas D. Plasma homoarginine, arginine, asymmetric dimethylarginine and total homocysteine interrelationships in rheumatoid arthritis, coronary artery disease and peripheral artery occlusion disease. *Amino Acids* 2015; 47: 1885-1891 [PMID: 25618752 DOI: 10.1007/s00726-015-1915-3]
- 20 Kumakura H, Fujita K, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S, Iwasaki T, Ichikawa S, Nakashima K, Minami K. High-sensitivity C-reactive Protein, Lipoprotein(a) and Homocysteine are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Japanese Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 344-354 [PMID: 25296963 DOI: 10.5551/jat.25478]
- 21 Shmueli H, Wattad M, Solodky A, Yahav J, Samra Z, Zafrir N. Association of *Helicobacter pylori* with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 341-346 [PMID: 25058994]
- 22 Sharma V, Aggarwal A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]

■ 同行评价

本文为大样本数据分析, 设计合理, 研究方法及统计学处理选择得当, 论述条理分明, 对CAHD的感染致病学说及病因干预治疗提供了有力的理论依据。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

克罗恩病合并3次发作带状疱疹1例

王林, 曹燕, 顾海萍, 任禾, 杨雪源, 贾虹

■背景资料

人感染水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)后当机体受到某种刺激(如创伤、疲劳、恶性肿瘤或者久病虚弱)导致机体抵抗力下降时,病毒被激活皮肤产生水疱疼痛。因其愈后可以获得较持久免疫力,一般愈后不会复发,除非抵抗力下降免疫受损。免疫力严重受损时,带状疱疹可能反复发作。

王林, 曹燕, 顾海萍, 任禾, 南京中医药大学 江苏省南京市 210029

杨雪源, 中国医学科学院皮肤病医院过敏免疫科 江苏省南京市 210042

贾虹, 中国医学科学院皮肤病医院皮肤病研究室 江苏省南京市 210042

王林, 主要从事中医外科学皮肤性病方向的研究。

作者贡献分布: 收集资料并完成写作由王林完成; 曹燕、顾海萍及任禾负责资料收集和文章格式校对; 杨雪源负责诊治; 贾虹负责资料搜集、诊治完成写作。

通讯作者: 贾虹, 教授, 210042, 江苏省南京市玄武区蒋王庙街12号, 中国医学科学院皮肤病医院。jhff2014@163.com
电话: 025-85478045

收稿日期: 2015-12-22
修回日期: 2016-02-22
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-04-08

Crohn's disease with recurrent herpes zoster: A case report

Lin Wang, Yan Cao, Hai-Ping Gu, He Ren, Xue-Yuan Yang, Hong Jia

Lin Wang, Yan Cao, Hai-Ping Gu, He Ren, the First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Xue-Yuan Yang, Department of Allergy and Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, Jiangsu Province, China

Hong Jia, Department of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong Jia, Professor, Department of

Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 12 Jiangwangmiao Street, Xuanwu District, Nanjing 210042, Jiangsu Province, China. jhff2014@163.com

Received: 2015-12-22

Revised: 2016-02-22

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-04-08

Abstract

Crohn's disease is an unexplained progressive gastrointestinal granulomatous disease. The entire digestive tract from the mouth to the anus can be affected, and the immune system is also affected. Shingles is caused by the varicella-zoster virus (VZV) infection. It has been known that patients who suffered from VZV infection can obtain lifelong immunity, but it can recur in immunocompromised people. Here we report the case of a patient who suffered from Crohn's disease for 10 years with recurrent herpes zoster. We also performed a literature review to summarize the pathogenesis, diagnosis and treatment of this condition.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Herpes zoster; Recurrence

Wang L, Cao Y, Gu HP, Ren H, Yang XY, Jia H. Crohn's disease with recurrent herpes zoster: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1618-1620
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1618.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1618>

摘要

克罗恩病是一种原因不明的胃肠道进行性

■同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

肉芽肿性疾病, 从口腔至肛门的整个消化系均可受累, 病程漫长, 免疫系统受累. 带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒感染后引起皮肤红斑丘疹水疱并伴明显神经痛的疾病. 既往认为带状疱疹治愈后可获得终生免疫, 但在免疫力低下人群可复发. 本文报道1例10年克罗恩病患者3次发作带状疱疹, 并结合文献, 就其发病机制、诊断及治疗进行复习讨论.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 克罗恩病; 带状疱疹; 复发

核心提示: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)典型病程为间歇性症状加重期与之后的缓解期交替出现, 显著特征为乏力、长期腹泻伴腹痛、体质量减轻和发热, 伴或不伴肉眼血尿, 免疫水平降低, 易伴发各种肠外疾病. 本文是CD并发3次发作复发性带状疱疹报道.

王林, 曹燕, 顾海萍, 任禾, 杨雪源, 贾虹. 克罗恩病合并3次发作带状疱疹1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1618-1620
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1618.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1618>

0 引言

复发性带状疱疹临床可见, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)并发3次带状疱疹临床罕见, 据我们查阅国内外文献未见报道. 本文就中国医学科学院皮肤病医院1例CD合并3次带状疱疹复发病例进行简要报道.

1 病例报告

男, 48岁, 因右颈肩部起水疱伴疼痛3 d至中国医学科学院皮肤病医院门诊就诊. 患者3 d前因睡眠不佳、劳累, 右侧颈部、前胸及肩部出现红斑, 红斑基础上有簇集性丘疹、绿豆大小水疱, 伴针刺样疼痛, 遂来中国医学科学院皮肤病医院就诊. 根据典型带状分布的簇集性水疱伴疼痛的临床表现诊断为带状疱疹. 追问病史, 患者于2009年、2012年分别于右侧腰部及眼部发作过带状疱疹各1次, 经抗病毒、止痛、消炎等治疗后痊愈. 10年前患者因腹痛腹泻至外院就诊, 查大便常规(-), 予对症处理. 后因腹痛腹泻反复发作, 伴消瘦乏力, 行肠道内镜检查见典型鹅卵石样改变, 诊断为CD, 10年来一直规律口服雷公藤片2片, 3次/d, 病情控制好,

无腹痛腹泻等不适. 否认高血压、糖尿病及心脏病病史, 否认恶性肿瘤病史. 父亲因肺癌去世, 大姐有糖尿病病史, 无其他家族疾病史. 体格检查: 右侧颈部、锁骨上窝淋巴结肿大. 双肺呼吸音清, 未及明显干湿啰音及胸膜摩擦音. 心律齐, 无杂音及心包摩擦音. 腹平软、无压痛, 未及明显包块. 皮肤科检查: 右侧颈部、上胸部及右肩部散在片状分布的不规则红斑, 红斑基础上有芝麻至绿豆大小簇集性丘疹、丘疱疹及水疱, 水疱透明澄清, 疱壁紧张发亮(图1). 实验室检查: 血常规常规、C反应蛋白、肝肾功能均(-). 根据典型带状分布的簇集性水疱伴疼痛的临床表现诊断为带状疱疹(第3次发作). 治疗上予泼尼松20 mg×4 d, 泛昔洛韦0.5 g, 2次/d, 甲钴胺0.5 mg, 3次/d, 口服, 乳酸依沙吡啶炉甘石洗剂、喷昔洛韦乳膏外用. 1 wk后电话随访, 水疱全部消退, 患处皮肤恢复正常, 无疼痛不适.

2 讨论

CD是一种病因不明的胃肠道进行性肉芽肿性疾病, 从口腔至肛门的整个消化系均可受累, 通常发生于回肠末端和邻近结肠, 呈节段性、跳跃性分布, 可有关节、皮肤、眼、口腔黏膜等肠外损害, 随着病程的发展还可出现肠道狭窄以及肠道、肛周脓肿和瘘管^[1]. 本例患者自发病10年以来一直规律服用雷公藤片2粒, 3次/d. 研究^[2]表明从雷公藤中分离出的效应物质雷公藤内酯醇(T10)、雷公藤氯内酯醇(T4)、雷公藤内酯二醇(T8)、雷公藤内酯(T6)、16-羟基内酯醇(L2)、雷公藤内酯三醇(T11)等不仅有很强抗炎作用, 还有免疫抑制的作用, 长期服用虽可以控制炎症, 但同时会降低患者免疫力. CD维持治疗一线药物常规选用氨基水杨酸类如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪等, 已建议患者至专科与主管医生共同商讨雷公藤减量或替换药物治疗事宜, 以更好控制CD, 减少不良反应, 降低免疫损害. 累及小肠和/或大肠的CD患者, 其典型病程为间歇性症状加重期与之后的缓解期交替出现. 美国胃肠病学学会发表的关于CD的Meta分析^[3]显示持续缓解1年的患者有80%的可能性会在随后的病程中仍然持续缓解. 而另一项研究^[4]发现, 以随访10年为期, 53%的患者可能发展为狭窄或穿透病变. 本例患者病程10年, 诉自控制病情后未出

■ 研究前沿

克罗恩病(Crohn's disease, CD)并发复发性带状疱疹的诊断不困难, 常对症治疗. 如何提高患者免疫水平, 避免反复发作带状疱疹或者其他疾病是亟需临床工作者解决的问题.

■ 相关报道

复发性带状疱疹临床时见报道, CD确诊后治疗过程中也见有并发带状疱疹的报道. 因CD病程缠绵反复, 临床诊断后先积极治疗带状疱疹, 避免出现感染、后遗神经痛等症状, 同时兼顾克罗恩治疗.

应用要点

本文中的病例在临床实践中比较少见。CD病程中会出现免疫力下降情况, 在治疗过程中应该避免使用免疫抑制剂或者免疫损伤较大的药物。出现并发症时应尽早专科甚至多学科会诊, 优化治疗方案。



图1 右侧颈部群集性小水疱, 内容澄清, 疱壁紧张发亮。

现过明显症状加重期。就诊过程中可见患者乏力, 建议其内镜复查, 明确消化系有无活动性病变。

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染后引起皮肤出现节段性水疱疹的皮肤病。既往认为患带状疱疹后可获得终生免疫, 愈后极少复发。近年来关于带状疱疹复发的报道逐渐增多, 甚至有3次发生带状疱疹的病例^[5], 证明初发带状疱疹愈合后VZV仍有再激活的可能。研究显示随着年龄的增长, VZV特异性细胞介导免疫(cell-mediated immunity, CMI)水平每年下降2.7%-3.9%; 而VZV特异性抗体并没有随着年龄的增加而减少^[6]。因此体液免疫在带状疱疹发病过程中可能仅有预防作用, CMI水平下降才是VZV再次激活导致带状疱疹复发的主要原因。复发性带状疱疹患者多伴有恶性肿瘤、高血压糖尿病等慢性疾病、长期劳累或使用免疫抑制剂等^[7], 自身免疫水平受影响。有报道^[8,9]显示使用生物制剂治疗CD患者过程中出现带状疱疹皮损, 但据我们查阅文献所知, 目前未见CD合并复发性带状疱疹报道。本例患者患有CD10年, 长期服用雷公藤可能伴免疫抑制。2009年在右侧腰部发生带状疱疹, 2012年在右侧眼部发生1次带状疱疹, 此次发病是第3次发生, 3次发病皮损均在身体右侧, 未超过正中线, 推测其发病是由于免疫力低下VZV再激活引起而非再次感染。临床具有一定特殊性。3次发病对抗病毒治疗效果均好, 未留下后遗症。

复发性带状疱疹治疗目前主要参考带状疱疹的常规治疗方案。Whitley等^[10]证实常规治

疗方案联合糖皮质激素治疗可以促进皮损消退, 缩短病程, 减轻神经急性炎症, 缓解疼痛程度, 且在治疗过程中并未发现不良反应。我们给予该患者泼尼松20 mg×4 d, 泛昔洛韦0.5 g, 2次/d, 甲钴胺0.5 mg, 3次/d的系统治疗方案, 联合乳酸依沙吡啶炉甘石洗剂、喷昔洛韦乳膏外用, 收敛、抗炎, 促进水疱吸收, CD继续专科治疗。1 wk后电话随访, 患者水疱全部消退, 患处皮肤完全恢复正常, 无后遗症; 雷公藤减量至2粒, 2次/d, 暂未行内镜检查, 目前仍在随访中。

参考文献

- 赵靓, 王小剑, 孟立娜. 克罗恩病治疗目标的研究进展. 胃肠病学 2015; 20: 304-307
- 向明. 雷公藤免疫抑制作用研究进展. 中草药 2005; 36: 458-461
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484 [PMID: 19174807 DOI: 10.1038/ajg.2008.168]
- Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430-1438 [PMID: 18054751 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.002]
- 王增文, 朱怀宇, 郝慧泉. 23例复发性带状疱疹的临床分析. 重庆医学 2013; 42: 4441-4442
- Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, Caulfield MJ, Irwin MR, Smith JG, Clair J, Chan IS, Williams H, Harbecke R, Marchese R, Straus SE, Gershon A, Weinberg A. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008; 197: 825-835 [PMID: 18419349 DOI: 10.1086/528696]
- 李志瑜. 22例复发性带状疱疹临床分析. 中华皮肤科杂志 2010; 43: 207-208
- Wang X, Zhao J, Zhu S, Xia B. Herpes zoster in Crohn's disease during treatment with infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 237-239 [PMID: 24216569 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328365efda]
- Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D, Wodok K, Brzezińska-Wcisło L. Seborrheic dermatitis and a herpes zoster infection developed during treatment with adalimumab due to Crohn's disease. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 317-319 [PMID: 26366160 DOI: 10.5114/pdia.2014.44018]
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schleupner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong SJ. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-383 [PMID: 8702088]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



同行评价

本文主要报道了1例关于CD合并带状疱疹复发的患者, 国内外此类患者较少, 具有一定的特殊性, 有一定的临床指导意义。

多环黏膜套扎切除术治疗巨大结肠侧向发育型肿瘤1例

贾爱芹, 尚瑞莲, 魏志, 孙自勤

贾爱芹, 尚瑞莲, 魏志, 孙自勤, 中国人民解放军济南军区总医院消化科 山东省济南市 250031

贾爱芹, 主治医师, 主要从事消化系早癌内镜下诊治研究。

中国博士后科学基金资助项目, No. 2015M583896

作者贡献分布: 孙自勤完成课题设计; 孙自勤、贾爱芹、尚瑞莲及魏志共同完成病例内镜操作过程; 贾爱芹完成数据分析和论文写作。

通讯作者: 孙自勤, 教授, 250031, 山东省济南市天桥区师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院消化科。
ziqins@126.com
电话: 0531-51665320

收稿日期: 2016-01-25
修回日期: 2016-02-20
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-04-08

Multi-band mucosectomy for resection of a giant colorectal laterally spreading tumor: A case report

Ai-Qin Jia, Rui-Lian Shang, Zhi Wei, Zi-Qin Sun

Ai-Qin Jia, Rui-Lian Shang, Zhi Wei, Zi-Qin Sun, Department of Digestive Diseases, General Hospital of Ji'nan Military Region, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Supported by: China Postdoctoral Science Foundation, No. 2015M583896

Correspondence to: Zi-Qin Sun, Professor, Department of Digestive Diseases, General Hospital of Ji'nan Military Region, 25 Shifan Road, Tianqiao District, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. ziqins@126.com

Received: 2016-01-25
Revised: 2016-02-20
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-04-08

Abstract

Endoscopic submucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) are acceptable modalities for the ablation of colorectal laterally spreading tumors (LSTs), however, there are limitations when treating giant LSTs with ESD due to the technical difficulty and adverse events. In the case presented here, we employed Duette Multi-band mucosectomy to successfully perform a complete endoscopic ablation of a giant LST without any adverse events, which may provide a new strategy for endoscopic management of giant LSTs.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laterally spreading tumor; Multi-band mucosectomy; Giant

Jia AQ, Shang RL, Wei Z, Sun ZQ. Multi-band mucosectomy for resection of a giant colorectal laterally spreading tumor: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1621-1624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1621.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1621>

摘要

结肠侧向发育型肿瘤可通过内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)取得较好的治疗效果, 但病变较大时行ESD术操作困难, 并发症多。济南军区总医院消化内镜中心采用多环黏膜套扎器治疗1例巨大结肠侧向发育型肿瘤, 效果显著, 无并发症发生, 为此类病变的治

背景资料

结肠侧向发育型肿瘤为侧向扩展的一类表浅型病变, 如位于结肠某些特殊部位, 内镜视野不能完整暴露病变, 内镜下治疗操作困难, 尤其是较大病变, 采用常规治疗方法费时较长, 且出现并发症的风险明显增加。

同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研发前沿

多环黏膜切除术对于上消化道病变应用较多, 通过应用于切除乙状结肠侧向发育型肿瘤1例, 结果证实用于结肠病变的治疗亦安全、省时、便于操作, 并可完整切除病变。

疗提供了新方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 侧向发育型肿瘤; 多环黏膜切除术; 巨大

核心提示: 采用结肠镜下多环黏膜套扎器治疗1例巨大结肠侧向发育型肿瘤, 完全切除病变, 无并发症发生, 为此类病变的治疗提供了内镜下治疗新方法。

贾爱芹, 尚瑞莲, 魏志, 孙自勤. 多环黏膜套扎切除术治疗巨大结肠侧向发育型肿瘤1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1621-1624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1621.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1621>

0 引言

结肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)为结肠内直径 10 mm以上的、呈侧向扩展而非垂直生长的一类表浅型病变, 可通过内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)及内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)取得较好的治疗效果^[1,2], 但部分病变较大、或因部位特殊致病变隐蔽, 内镜下行ESD术操作困难, 同时常规EMR治疗操作时间长, 增加了并发症发生风险。济南军区总医院采用多环黏膜套扎器治疗1例巨大LST, 效果显著, 无并发症发生, 为此类病变的治疗提供了新方法, 报道如下。

1 病例报告

女, 50岁, 因间断腹胀3 mo就诊。该患者曾于2015-01于外院行电子结肠镜检查示乙状结肠见大小约8.0 cm×6.0 cm扁平广基隆起, 表面颗粒样, 病理示绒毛管状腺瘤。入院查体: 全身浅表淋巴结未触及肿大, 心肺听诊无异常, 腹部平坦, 未触及包块, 全腹无压痛及反跳痛, 肠鸣音正常。实验室检查: 血红蛋白127 g/L, 凝血酶原时间13.6 s, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、CA199均正常。腹部彩超未见异常。心电图示大致正常心电图。入院诊断: 乙状LST。术前充分清洁肠道, 签署知情同意书。以0.5%美蓝溶液对乙状结肠病变染色, 后以电子肠镜(Olympus CF-H260AZI)对其进行NBI-ME观察(图1A), 腺管开口分型按工藤进英^[3]pit pattern分型法, CP分型采用Sano^[4]分型法, pit pattern

IV型及CP 2型。后以APC于病灶外侧0.5 cm标记(图1B), 注射针黏膜下注射1:10000肾上腺素-生理盐水-美蓝溶液5-20 mL, 使病变抬起, 后更换电子胃镜(Olympus GIF-Q260J), 前端安装多环黏膜切除器(Cook公司Duette多环黏膜切除器)后再次进镜至病变部位, 按照由口侧至肛侧的顺序, 进行分次套扎, 后以高频电圈套器(Cook公司息肉圈套器)切除(图1C), 切除后创面完整(图1D), 后以高频电止血钳电凝创面裸露血管, 未发生出血及穿孔等并发症。回收切除的标本15块, 于标本板上重建, 然后将标本置于40 g/L中性甲醛溶液中固定, 进行组织学检查。病理结果示绒毛状-管状腺瘤, 局灶呈高级别上皮内瘤变。

2 讨论

LST为直径10 mm以上、呈侧向扩展而非垂直生长的一类表浅型病变, 从形态上分为颗粒型与非颗粒型, 颗粒型分为颗粒均一型与结节混合型。LST病变具有沿黏膜表面呈侧向浅表生长的特点, 即使病灶较大, 也较少发生垂直浸润, 更适合内镜下治疗, 通过内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下分片黏膜切除术(endoscopy piecemeal mucosal resection, EPMR)或及内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可达到完全切除治愈的疗效。但对于结肠某些特殊部位如回盲部、肝曲、脾曲、乙状结肠等, 易造成病变隐蔽, 内镜视野不能完整暴露病变, 内镜下行ESD治疗操作困难, 尤其是较大病变, 即使采用常规EPMR治疗仍费时较长, 出现并发症的风险增加, 因此对该类病变, 需探讨更为安全、省时、易于操作的可完整切除病变的治疗方法。

多环黏膜切除术(multi-band mucosectomy, MBM)运用经改装的曲张静脉结扎器, 在其顶端装有多环橡皮套, 可连续多点套扎病变组织, 使之形成亚蒂, 无需内镜下注射, 直接圈套电切病灶。目前MBM技术多运用食管早癌及癌前病变、Barrett食管的内镜下治疗。张毅等^[5]应用MBM治疗Barrett食管, 确认Barrett食管病变范围后用多环黏膜切除器吸引病灶, 套扎橡皮圈后用圈套器电切, 结果显示134例Barrett食管患者共切除病灶206块, 无1例发生穿孔, 急性并发症出血发生率6.7%(9/134)。术后3 mo复

■ 相关报道

多环黏膜切除术运用经改装的曲张静脉结扎器, 在其顶端装有多环橡皮套, 可连续多点套扎病变组织, 直接圈套电切病灶, 目前多运用于食管早癌及癌前病变、Barrett食管的内镜下治疗, 对于结肠侧向发育型肿瘤的切除治疗未见报道。

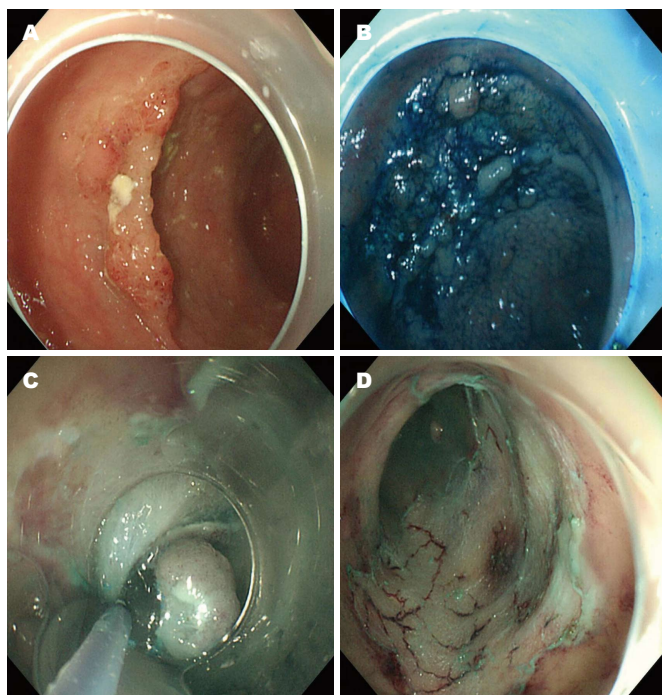


图1 治疗过程. A: 病变治疗前; B: 病变染色后; C: 高频电切除; D: 治疗后创面.

创新点

首次将多环黏膜切除术应用于巨大难治性结肠侧向发育型肿瘤内镜下治疗, 不但完整切除病变, 且无并发症发生, 为该类病变的内镜下治疗提供了新方法.

查胃镜, 病灶完整切除率98.5%. 刘晓岗等^[6]以MBM治疗早期食管癌及其癌前病变共32处病变均经一次操作切除, 操作时间18-60 min, 平均28.3 min, 切除标本直径6-20 mm, 平均12 mm, 全部标本基底无癌残留, 无1例食管穿孔, 发生术中出血23例, 其中搏动性出血3例, 均以钛夹1枚止血成功, 其余20例为创面少量渗血, 自行止血或以氩气刀止血成功. 张月明等^[7]比较透明帽法黏膜切除术与多环黏膜套扎切除术治疗早期食管癌及癌前病变的疗效及安全性, 结果显示EMR组平均病变切除时间和治疗总时间分别为26 min和43 min, 明显长于MBM组的10 min和32 min, 切除病变总厚度和黏膜下切除深度两组差异无统计学意义. 目前MBM术对于上消化道病变应用较多, 对于结肠难治LST的切除治疗未见报道.

本研究将MBM术应用于1例巨大乙状LST无法行ESD及EMR治疗的患者, 顺利完整切除病变, 术中及术后无出血、穿孔发生, 操作简便, 手术时间较短. 我们认为, 该方法完整切除难治LST的注意事项如下: (1)术前严格掌握适应证. 术前对病变进行窄带成像及放大内镜观察, 对病变进行准确的pit pattern及CP分型, 初步判断病变性质, 如疑病变癌变, 应列为治疗禁忌; (2)分次圈套时从切缘套起, 切除标记范围内的所有病变, 避免残留病变; (3)多环黏膜切除治疗上消化道病变认为不必行黏膜下

注射, 本研究中术前均以1:10000肾上腺素-生理盐水-美蓝溶液5-20 mL行黏膜下注射, 使病变组织抬举, 既可减少治疗创面渗血发生率, 也可减少吸引后套入肌层的可能, 大大增加治疗的安全性; (4)套扎后用内镜前端轻推“假息肉”的基底部, 圈套后轻柔抖动有助于可能套入的肌层组织脱出, 减少穿孔的发生. 在上述原则下, MBM技术用于难治LST的治疗, 与EMR、ESD相比操作时间缩短, 操作难度降低, 减少了并发症发生率.

参考文献

- 王小云, 徐关东, 姚礼庆, 周平红, 钟芸诗, 张轶群, 陈巍峰, 马丽黎. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠侧向发育型肿瘤的疗效. 中华消化外科杂志 2013; 12: 862-866
- 苏虹, 刘明, 陈进忠, 张志阳, 李宝玉, 廖素珠, 苏雪芬, 李秀梅, 李世群. 内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的疗效分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 46-48
- Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-885 [PMID: 7962600]
- Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 112-115 [PMID: 21535215 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x]
- 张毅, 徐雷鸣, 瞿春莹, 倪倩雯, 陈莺, 金震东. 多环黏膜切除术治疗Barrett食管的临床研究. 浙江临床医学 2013; 15: 1129-1131
- 刘晓岗, 陈子洋, 李易, 阳运超, 张仁翼, 李良平. 多环黏膜切除术对早期食管癌及癌前病变的治疗价

应用要点

对于结肠某些特殊部位的侧向发育型肿瘤, 如位于回盲部、肝曲、脾曲、乙状结肠等, 内镜下常规治疗困难, 且容易发生穿孔、出血等并发症, 应用多环黏膜切除治疗更为安全、省时, 且可完整切除病变.

■同行评价

多环黏膜切除术应用于治疗巨大乙状结肠侧向发育型肿瘤患者, 顺利完整切除病变, 该例患者术中及术后无出血、穿孔发生, 操作简便, 手术时间较短, 属于新技术的延伸应用, 有一定的创新性。

7

值. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 397-401

张月明, 贺舜, 薛丽燕, 吕宁, 程贵余, 秦秀敏, 窦利州, 赖少清, 倪晓光, 张蕾, 于桂香, 鞠凤环, 荀华英,

朱娜, 王贵齐. 透明帽法内镜黏膜切除术与多环黏膜套扎切除术治疗早期食管癌及癌前病变的比较研究. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 913-917

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasymp.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

安增梅 主任医师
上海市第二人民医院内分泌科

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈贻胜 教授
福建省立医院

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

范应方 主任医师
南方医科大学珠江医院肝胆一科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

金博 主任医师
中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

金海燕 教授
延边大学附属医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

刘三光 副教授
河北医科大学第二医院普外科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

沈志勇 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部, 医学影像科

王从俊 副教授
上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

志谢

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

周新民 教授
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院消化内科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 4 月 18 日 第 24 卷 第 11 期 (Volume 24 Number 11)



11/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年4月18日 第24卷 第11期 (总第523期)

述评

- 1625 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良

- 1632 医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗

李宇飞, 王晓锋, 李华山

基础研究

- 1639 同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波

- 1649 艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨

- 1658 改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏

临床研究

- 1664 基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥

文献综述

- 1676 竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁

- 1682 RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用

甘达凯, 朱莹

- 1688 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展

周晨浩, 任宁

- 1695 肠道微环境与溃疡性结肠炎

周正华

研究快报

- 1701 按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉

- 1708 GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同

临床经验

- 1714 钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效

李阳, 刘梅, 汲书生

- 1718 食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生

- 1725 胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势

吕吉, 程远

- 1729 ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的评价作用

李明浩, 姜楠

- 1734 新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因
- Fok I*
- 多态性的相关性

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江

- 1741 儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现

王夏婉, 高剑波, 柴亚如

- 1748 桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳

- 1754 代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥

- 1760 数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙

- 1764 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶

- 1770 肠易激综合征与糖尿病的相关性

陶文华, 严晋, 卜平

病例报告

- 1775 胃镜检查右位胃2例并文献复习

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛

- 1779 脾脏多发脉管瘤1例

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1648 《世界华人消化杂志》栏目设置
1681 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1724 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1733 《世界华人消化杂志》正文要求
1753 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1774 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1778 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1782 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李华山, 主任医师, 博士, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科. 肛肠科主任, 学科带头人, 外科教研室主任, 博士后合作导师, 从事大肠肛门疾病的防治与研究34年, 积累了较为丰富的临床经验, 形成了自己长期稳定的三个临床研究方向: 一是痔的病因病理与手术技巧的研究, 提出从形态学角度进行痔的艺术性分类与手术方式的选择; 二是直肠脱垂的发病机制与固脱注射疗法的研究, 首次提出“双层四步注射疗法治疗直肠脱垂”并进一步发展为“直肠周围米字形注射治疗成人完全性直肠脱垂”; 三是高位肛瘘与脓肿的治疗研究, 倡导直肠腔内挂线法治疗肛提肌以上脓肿的新方法.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-04-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 11 April 18, 2016

EDITORIAL

- 1625 Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer

Tan YY, Tang Y, Liu DL

- 1632 Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis

Li YF, Wang XF, Li HS

BASIC RESEARCH

- 1639 Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

Zheng S, Yang J, Zhang F, Wang YB

- 1649 Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK

Guo NJ, Li J, Zhu YF, Guo LR, Chen QF, Huang B

- 1658 Long-term effects of a new biliopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats

Zhang B, Weng SG, He HX, Xu CG, Feng S

CLINICAL RESEARCH

- 1664 Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq

Shi JL, Luo W, Li Y, Yang C, Tang YP, Li KZ, Cao J

REVIEW

- 1676 Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer

Xu F, Gong WQ, Li TY, Zhang S

- 1682 Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis

Gan DK, Zhu X

- 1688 Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma

Zhou CH, Ren N

- 1695 Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis

Zhou ZH

RAPID COMMUNICATION

- 1701 Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis

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

- 1708 Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells

Song M, Han X, Ren XH, Meng Y, Zhang ST

CLINICAL PRACTICE

- 1714 Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome

Li Y, Liu M, Ji SS

- 1718 Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients

Ma X, Peng LH, Wang XX, Ai J, Guo ZY, Yang YS

- 1725 Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer

Lv J, Cheng Y

- 1729 Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia

Li MH, Jiang N

- 1734 Association of *Fok I* polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uygur population

Fang F, Bi X, Gao J, Han F, Wang HJ

- 1741 CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children

Wang XW, Gao JB, Chai YR

- 1748 Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area

Li Z, Qin YQ, Huang ZS, Huang GL

- 1754 Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury

Zhong HJ, Wu LH, Chen Y, Chen MH, He XX

- 1760 Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography

Su ZR, Li F, Dai SL

- 1764 Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy

Li XY, Gao WZ, Qian JY

- 1770 Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes

Tao WH, Yan J, Bo P

CASE REPORT

- 1775 Detection of dextrogastria by gastroscopy: Report of two cases and literature review

Wang SG, Yang C, Chang CX, Li LH, Wang LL, Li WL, Li Y, Yin FY

- 1779 One case of multiple vascular tumors of the spleen

Xie YY, Zou F, Li GG, Chen MF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 11 April 18, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng District, Beijing 100053, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

刘德良, 教授, 主要从事消化系统疾病内镜诊治的基础与临床研究。

湖南省发改委基金资助项目, No. 湘发改投资(2014)713号

作者贡献分布: 本文由谭玉勇与唐瑶综述与论文写作; 刘德良修改并论文审核。

通讯作者: 刘德良, 教授, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. liudeliang@medmail.com.cn
电话: 0731-85295893

收稿日期: 2016-01-18

修回日期: 2016-01-28

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-04-18

Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer

Yu-Yong Tan, Yao Tang, De-Liang Liu

Yu-Yong Tan, Yao Tang, De-Liang Liu, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Supported by: Foundation of Development and Reform Commission of Hu'nan Province, No. XFGTZ(2014)713

Correspondence to: De-Liang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, 139 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. liudeliang@medmail.com.cn

Received: 2016-01-18

Revised: 2016-01-28

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-04-18

Abstract

Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is a novel endoscopic technique for gastrointestinal submucosal tumors (SMT) originating from the muscularis propria layer, and has been proved to be effective by clinical studies. STER was initially created for esophageal and cardia SMT, but its indications have expanded due to the implication and modification of this technique. Herein, we review the indications, procedure, efficacy and complications of STER.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling endoscopic resection; Submucosal tumor; Indication; Endoscopic therapy

Tan YY, Tang Y, Liu DL. Submucosal tunneling endoscopic resection for gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1625-1631
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1625.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1625>

摘要

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)是治疗消化道固有肌层起源黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的内镜新技术, 目

背景资料

随着内镜诊疗技术的发展, 内镜治疗已成为≤5 cm消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的首选治疗方式, 常用的治疗方式包括内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等。但对于固有肌层起源的SMT, ESD的完整切除率较低, 虽然ESE、EFR的完整切除率较ESD高, 但穿孔、出血、感染等相关并发症也随之升高, 限制了其临床应用。

同行评议者

汪余勤, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院内科

■ 研发前沿

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术自2011年报道以来,已经有较多临床研究报道其安全性、有效性,但其适应症、操作步骤、并发症等是该技术亟需规范的问题。

前已有较多临床研究证实其疗效。STER技术最初主要用于直径 <3.5 cm的食管和贲门SMT,随着该技术的推广及改良,其适应症不断拓宽。现就STER技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作一述评。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术; 黏膜下肿瘤; 适应症; 内镜治疗

核心提示: 本文结合国内外文献,就经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作了详细的述评,有助于STER技术的推广、普及。

谭玉勇, 唐瑶, 刘德良. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗消化道固有肌层肿瘤的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1625-1631 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1625.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1625>

0 引言

随着胃肠镜和超声内镜检查的普及,消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)的检出率不断升高^[1,2],由于部分固有肌层起源的SMT具有恶性潜能,而内镜下活组织检查、超声内镜细针穿刺常难以获得确切的病理组织学结果,临床上常需要切除肿块行病理组织学检查^[1,3],常用切除方式包括外科手术和内镜下切除。内镜下切除是直径 ≤ 5 cm的SMT的首选治疗方式,包括内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)^[4-9]。

经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)2011年由徐美东等^[10]最早报道,用于治疗上消化道固有肌层SMT。该方法主要优势在于^[11]: (1)创面小,愈合快; (2)隧道入口与肿瘤剥离处有一定距离,造成胃肠道管壁的进出口异位,同时隧道入口可通过金属夹完全闭合,这既保持了消化道的完整性,又减少了穿孔及继发感染的发生; (3)隧道内视野清晰,可在内镜直视下对出血灶进行及时处理。近5年来,许多学者对该技术进

行了推广和改良,并做了大量临床研究^[12-25]。现就STER技术的适应症、操作要点、疗效、并发症等方面作一述评。

1 STER技术适应症

由于黏膜下隧道内空间有限,建立黏膜下隧道操作难度较大,STER最初主要用于治疗位于食管和贲门且直径 <3.5 cm的固有肌层SMT^[12,13,21]。随着该技术在临床的推广、技术及操作相关设备的改良,其适应症不断拓宽,STER现已用于以下SMT的治疗。图1为中南大学湘雅二医院STER患者筛选流程。

1.1 胃SMT 由于胃腔大、有伸缩性、位置不固定、胃黏膜相对肥厚等特点,并非所有胃SMT均可通过建立隧道切除^[26]。除贲门部SMT外,胃体小弯侧、胃窦大弯侧以及近贲门部的胃底和胃体SMT可尝试STER治疗。徐美东等^[27]使用STER技术治疗23例胃SMT,其中11例位于贲门近胃体部,4例位于贲门近胃底部,5例位于胃体小弯侧,3例位于胃窦大弯侧,所有患者均完整切除。Li等^[28]使用STER技术治疗32例胃SMT,其中12例位于胃体近贲门部,3例位于胃底近贲门部,6例位于胃体小弯侧,11例位于胃窦大弯侧,所有患者均完整切除。

1.2 多发SMT 绝大多数SMT为单发,Chen等^[19]最早报道使用一条隧道治疗食管和胃多发黏膜下肿瘤。Zhang等^[15]使用STER技术成功治疗23例上消化道多发SMT患者,共取出SMT49枚,其中3例患者同时存在3个SMT。

1.3 直径 >3.5 cm的食管及贲门SMT 由于黏膜下隧道内空间有限,多数学者认为STER主要适用于直径 <3.5 cm的SMT,也有少数学者尝试将其运用于直径 ≥ 3.5 cm的SMT,目前文献报道的最大直径为 7.0 cm^[29-35]。中南大学湘雅二医院对STER治疗直径 ≥ 3.5 cm的食管及贲门SMT的可行性、安全性及疗效进行了一些探索,发现其安全有效,且与直径 <3.5 cm的SMT相比,并发症发生率及整块切除率并无显著差异^[14,36]。

1.4 直肠SMT 由于直肠壁较薄、走行有一定弧度,在直肠建立黏膜下隧道有一定难度。胡健卫等^[37]报道使用STER技术完整切除8例直肠固有肌层SMT, Hu等^[38]使用STER技术治疗12例直肠固有肌层SMT,瘤体距肛门 $5-10$ cm,

■ 相关报道
STER技术自2011年报道以来, 目前已有应用该技术治疗食管、胃和直肠固有肌层SMT的文献报道。

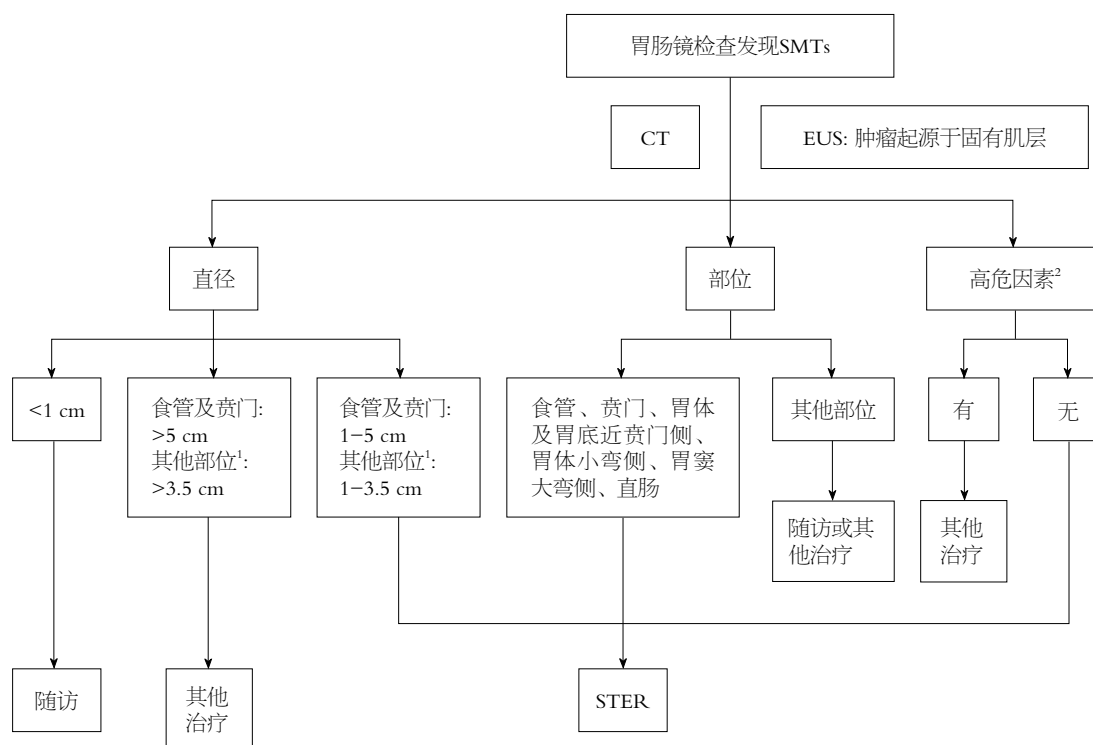


图1 STER患者筛选流程图。¹其他部位: 胃体及胃底近贲门侧、胃体小弯侧、胃窦大弯侧、直肠; ²高危因素包括: 瘤体表面黏膜糜烂、溃疡; EUS示肿瘤边界不规则、坏死、出血、强化、淋巴结肿大; CT示消化道外侵犯或远处转移; 有严重心肺疾病或伴凝血功能障碍。STER: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术; EUS: 超声内镜; SMT: 黏膜下肿瘤。

均完整切除。

2 STER操作步骤及技巧

2.1 操作步骤 在气管插管全身麻醉条件下进行操作, 患者取左侧卧位: (1)内镜下寻找肿瘤并准确定位; (2)建立隧道入口: 以肿瘤近口侧直线距离3-5 cm处黏膜作为切口, 行黏膜下注射。纵行切开黏膜层约2 cm, 显露黏膜下层, 以建立隧道入口; (3)建立黏膜下隧道: 从隧道入口沿黏膜下层自上而下分离, 建立黏膜下隧道直至跨过肿瘤2 cm; (4)剥离肿瘤: 用切开刀沿肿瘤分离周边固有肌层及周围组织, 术中保持肿瘤包膜完整, 肿瘤剥离后取出; (5)闭合隧道入口: 隧道内彻底止血, 用无菌生理盐水反复冲洗隧道, 将隧道和食管胃腔内气液体吸尽, 多枚金属夹对缝黏膜层切口。操作步骤如图2。

2.2 操作技巧 (1)建议操作过程中使用CO₂气泵注气, 因为CO₂易于机体较快吸收可以减少气体相关并发症的发生^[39-41]; (2)对于胃底的SMT, 建立隧道时不易定位, 可在瘤体处注射少量靛胭脂或美兰协助定位^[27,28]; (3)对于胃体、胃窦、直肠SMT, 隧道入口在距肿瘤2-3 cm处即可^[27,28,37,38]; (4)建立隧道入口时, 建议

纵行黏膜切口为2 cm或以上, 纵行切开黏膜层后再沿黏膜下层向两侧横向分离至少0.5 cm, 这样既可减少气体相关并发症的发生, 又有利于瘤体从隧道入口取出, 尤其是直径≥3.5 cm的SMT^[14,42,43]; (5)充分暴露肿瘤: 隧道应跨过肿瘤远端至少2 cm, 同时尽可能向肿瘤两侧分离1 cm, 以降低内镜在隧道内的操作难度, 有利于肿瘤的完整剥离, 并可减少操作相关并发症的发生; (6)剥离肿瘤时应沿肿瘤包膜外剥离, 尽量保证包膜的完整性, 位于固有肌层深层者, 剥离困难时, 可行包括肿瘤在内的固有肌全层切除。由于胃壁大部分游离于腹腔, 对于胃SMT, 行全层切除是要防止瘤体落入腹腔, 必要时可联合腹腔镜^[44]; (7)肿瘤取出时, 应尽量保证肿瘤长径与食管腔平行, 尤其是直径较大的SMT, 保证肿瘤以最小的横径通过隧道入口及食管狭窄部。肿瘤整块取出困难时, 如证实为良性肿瘤, 可在隧道内将瘤体分为两块或数块; 亦可向瘤体侧延长隧道入口、人为切开瘤体表面或其远端黏膜以利于瘤体整块取出^[30,34]; (8)肿瘤取出后, 应反复冲洗隧道, 并吸尽隧道内气液体, 以减少肿瘤细胞残留的可能。

创新盘点

结合相关文献, 系统阐述了STER技术的适应症, 操作步骤及技巧, 临床疗效及并发症.

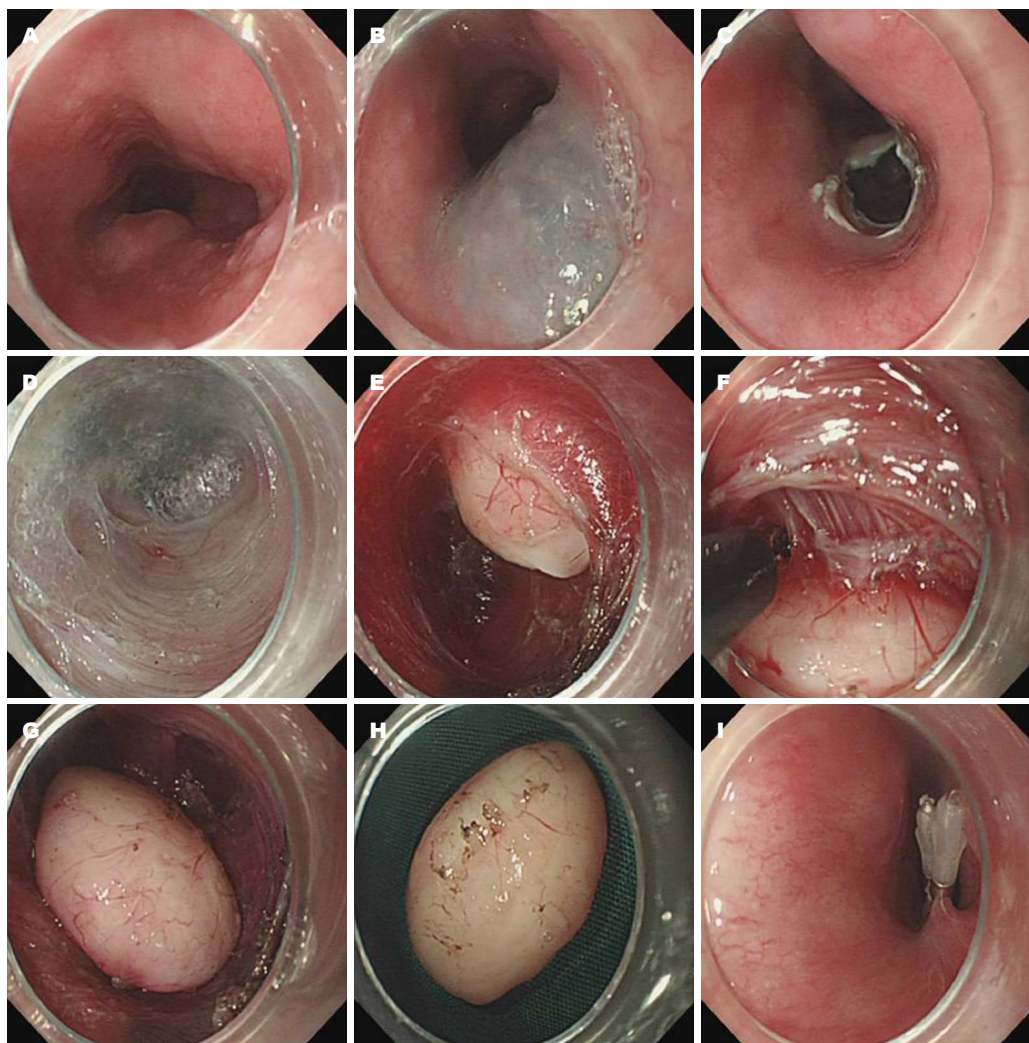


图 2 STER操作步骤图. A: 内镜见食管黏膜下肿瘤; B: 黏膜下注射; C: 隧道入口; D: 建立黏膜下隧道; E: 隧道内见肿瘤; F: 剥离肿瘤; G: 完整剥离后肿瘤; H: 取出后的肿瘤; I: 闭合隧道入口. STER: 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术.

3 STER疗效

3.1 STER疗效 自2011年徐美东等^[10]首次报道STER治疗消化道固有肌层SMT以来, 国内外各中心陆续开展该技术, 目前文献报道接受STER治疗的患者逾2000例. STER的操作时间为15-200 min, 手术成功率在95%以上, 操作时间及操作难度与瘤体直径呈正相关. 文献报道治疗的SMT 95%以上为平滑肌瘤和间质瘤, 神经鞘瘤、血管球瘤、纤维瘤、囊肿等不到5%. STER治疗SMT的整块切除率在85%以上, 直径 ≥ 3.5 cm的SMT有时需分块切除. 目前文献报道未见术后复发病例.

3.2 STER与其他内镜技术的疗效对比

3.2.1 STER与ESD的比较: 共有两项临床研究比较了STER与ESD治疗SMT的疗效. 隋新等^[45]回顾性分析22例食管SMT患者, 其中14例行

ESD治疗, 8例行STER治疗, 研究发现两组患者疗效及并发症无统计学差异, 而STER组操作时间及术中出血量较ESD组减少. Wang等^[46]回顾性分析39例食管平滑肌瘤患者, 其中18例行STER治疗, 21例行ESD治疗, 研究结果显示两组疗效与并发症无统计学差异, 但STER组操作时间及住院时间更短、创面愈合速度更快.

3.2.2 STER与ESE的比较: Lu等^[47]回顾性分析77例上消化道固有肌层SMT患者, 其中42例行STER治疗, 35例行ESE治疗, 研究发现两组疗效和并发症无统计学差异, 但对于直径 > 1 cm的SMT, STER可减少气体渗漏相关的临床症状(如气胸、皮下气肿、纵膈气肿等).

3.3 STER与外科手术的对比 Tan等^[48]回顾性分析了31例直径 ≥ 3.5 cm的食管平滑肌瘤, 其

中18例行STER治疗, 另13例行电视胸腔镜治疗, 发现两者疗效相似, 但STER可减少操作时间、术中出血量、住院时间及住院费用。目前尚缺乏STER与其他外科手术方式如开胸、开腹、腹腔镜等的对比研究。

4 STER并发症

STER术后并发症发生率各文献报道不一, 为3.0%-66.7%不等, 多数无需特殊处理, 需要干预的并发症发生率在10%以内, 目前尚无手术相关死亡病例报道。瘤体形状不规则、位于固有肌深层、操作时间长及操作过程中使用空气注气是发生需干预并发症的危险因素^[41]。常见的并发症如下。

4.1 气体相关并发症 包括皮下气肿、纵膈气肿、气胸、气腹, 为最常见并发症, 通常无需特殊处理, 气体可自行吸收^[41,49]。伴发气胸时如患者有气促、呼吸困难等症状, 可行胸腔闭式引流, 气腹患者腹胀明显时, 可行皮下穿刺放气。

4.2 胸腔积液 同经口内镜下食管环形肌切开术一样^[50], 胸腔积液多为STER术后反应性积液, 如积液量小, 无发热、气促等症状, 可不予处理; 如积液量大, 出现发热、气促时, 可行胸腔穿刺引流。

4.3 感染 主要包括黏膜下“隧道”感染、纵膈感染、肺部感染和腹膜炎。多与术前消化道清洁不充分, 术中、术后黏膜下隧道内出血、积液等原因有关。多可通过使用抗感染药物得到控制, 肺部感染患者如有咳嗽咳痰, 可加强化痰。

4.4 出血 多为术中少量渗血, 在100 mL以内。需要干预的出血发生率为0%-2%, 多可通过保守治疗或输血得到缓解。如为隧道内出血, 可行内镜探查清除隧道内积血。

4.5 隧道黏膜撕裂 发生率≤1%, 小的黏膜撕裂可使用金属夹闭合, 如隧道黏膜撕裂较长, 必要时可置入食管全覆膜支架。

5 结论

STER是一种治疗消化道固有肌层肿瘤的安全、可行的方法, 具有与传统内镜治疗及外科手术类似的临床疗效, 同时具有微创、操作时间短、恢复快等优点, 有望成为部分消化道SMT的首选治疗方式。随着该技术在临床的推广、普及以及医疗器械的发展, 该技术的适应

症有望进一步拓宽, 甚至应用于消化道以外的领域。

6 参考文献

- Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013; 25: 479-489 [PMID: 23902569 DOI: 10.1111/den.12149]
- 彭贵勇, 代建华, 房殿春, 李向红. 内镜超声在消化道黏膜下肿瘤诊断与治疗中的价值. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 102-105
- Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 98-108 [PMID: 24955339 DOI: 10.4103/2303-9027.131038]
- Schmidt A, Bauder M, Riecken B, Caca K. Endoscopic resection of subepithelial tumors. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 592-599 [PMID: 25512768 DOI: 10.4253/wjge.v6.i12.592]
- Zhang Y, Ye LP, Zhu LH, Zhou XB, Mao XL, Ding JX. Endoscopic muscularis excavation for subepithelial tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1335-1340 [PMID: 23192645 DOI: 10.1007/s10620-012-2487-7]
- Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Wang P. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1194-1200 [PMID: 21963065 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.039]
- Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 张明黎, 王业涛, 宋继中, 丁西平, 王巧民, 盛明伶, 卫梅枝. 内镜黏膜下挖除术治疗消化道黏膜下肿瘤108例分析. *中华消化杂志* 2013; 33: 756-760
- Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Endoscopic resection of submucosal tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 659-669 [PMID: 25634074 DOI: 10.1586/17474124.2015]
- 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张轶群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除手术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610
- Wang AY. Endoscopic submucosal tunnel dissection: the space between. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 953-955 [PMID: 24237950 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.028]
- Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
- Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ,

应用要点

STER有望成为部分消化道SMT的首选治疗方式, 甚至有可能应用于消化系以外的领域。

■名词解释

STER: 在消化道黏膜下层和固有肌层之间建立一条黏膜下隧道, 在隧道内分离切除固有肌层SMT的方法.

- Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 14 Wang H, Tan Y, Zhou Y, Wang Y, Li C, Zhou J, Duan T, Zhang J, Liu D. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 776-780 [PMID: 25966671 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000394]
- 15 Zhang C, Hu JW, Chen T, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Yao LQ, Xu MD. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal multiple submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a feasibility study. *Indian J Cancer* 2015; 51 Suppl 2: e52-e55 [PMID: 25712845 DOI: 10.4103/0019-509X.151989]
- 16 Gong W, Xiong Y, Zhi F, Liu S, Wang A, Jiang B. Preliminary experience of endoscopic submucosal tunnel dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2012; 44: 231-235 [PMID: 22354823 DOI: 10.1055/s-0031-1291720]
- 17 Zhou DJ, Dai ZB, Wells MM, Yu DL, Zhang J, Zhang L. Submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors at the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 578-583 [PMID: 25593479 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.578]
- 18 Wang XY, Xu MD, Yao LQ, Zhou PH, Pleskow D, Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos). *Surg Endosc* 2014; 28: 1971-1977 [PMID: 24515260 DOI: 10.1007/s00464-014-3420-2]
- 19 Chen H, Xu Z, Huo J, Liu D. Submucosal tunneling endoscopic resection for simultaneous esophageal and cardia submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Dig Endosc* 2015; 27: 155-158 [PMID: 24444087 DOI: 10.1111/den.12227]
- 20 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]
- 21 Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- 22 Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, Chavez YH, Zhang F, Akshintala V, Aguila G, Inoue H, Pasricha PJ, Neuhaus H, Kalloo AN. Novel technique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 646-648 [PMID: 23352498 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.011]
- 23 刘德良, 谭玉勇, 周雨迁, 张洁, 王永俊, 李陈婕, 霍继荣. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床应用. *中华消化杂志* 2014; 34: 840-842
- 24 王亚楠, 李艳梅, 卢雪峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗上消化道固有肌层肿瘤的临床价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 793-799
- 25 闵寒, 陈志荣, 龚菲, 王皓, 周俊东, 陈巍峰. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗源于固有肌层食管黏膜下肿瘤的回顾性分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 915-919
- 26 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 659-661
- 27 徐美东, 陆巍, 李全林, 周平红, 钟芸诗, 陈巍峰, 张铁群, 姚礼庆. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术在胃固有肌层肿瘤中的应用与评价. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 671-674
- 28 Li QL, Chen WF, Zhang C, Hu JW, Zhou PH, Zhang YQ, Zhong YS, Yao LQ, Xu MD. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Surg Endosc* 2015; 29: 3640-3646 [PMID: 25740640 DOI: 10.1007/s00464-015-4120-2]
- 29 Tan Y, Liu D. En bloc submucosal tunneling endoscopic resection for a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 399 [PMID: 25922255 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1904]
- 30 Ng JJ, Chiu PW, Shabbir A, So JB. Removal of a large, 40-mm, submucosal leiomyoma using submucosal tunneling endoscopic resection and extraction of specimen using a distal mucosal incision. *Endoscopy* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E232-E233 [PMID: 26069978 DOI: 10.1055/s-0034-1391904]
- 31 Maydeo A, Sharma A, Bhandari S, Dhir V. Submucosal tunneling and endoscopic resection of a large, esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 954 [PMID: 26124074 DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.037]
- 32 Kumbhari V, Saxena P, Azola A, Messallam AA, El Zein MH, Khashab MA. Submucosal tunneling endoscopic resection of a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 219-220 [PMID: 24916926 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.010]
- 33 Liu H, Wei LL, Zhang YZ, Sha QM, Huang Y, Qin CY, Xu HW. Submucosal tunnelling endoscopic resection (STER) for the treatment of a case of huge esophageal tumor arising in the muscularis propria: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 15846-15851 [PMID: 26629086]
- 34 Tan Y, Zhu H, Lv L, Liu D. Enlarging an accidental mucosotomy to facilitate tumor extraction during submucosal tunneling endoscopic resection for a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 248-249 [PMID: 26298844 DOI: 10.1016/j.gie.2015.07.024]
- 35 沙启梅, 刘慧. STER技术切除食管固有肌层巨大肿瘤1例. *山东医药* 2013; 53: 14
- 36 谭玉勇, 周峻峰, 段天英, 周雨迁, 刘德良, 周芝元. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗上消化道固有肌层黏膜下肿瘤的临床疗效. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 1016-1019
- 37 胡健卫, 周平红, 姚礼庆, 陈巍峰, 张铁群, 钟芸诗,

- 徐美东. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗直肠固有肌层肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1155-1158
- 38 Hu JW, Zhang C, Chen T, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Yao LQ, Xu MD. Submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of rectal submucosal tumors originating from the muscular propria layer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 281-286 [PMID: 25693936 DOI: 10.4103/0973-1482.151533]
- 39 刘雄祥, 刘德良, 李杰, 欧大联, 周芝元. 应用二氧化碳进行结肠镜检查的安全性与其有效性评价. 中南大学学报(医学版) 2009; 34: 825-829
- 40 Maeda Y, Hirasawa D, Fujita N, Obana T, Sugawara T, Ohira T, Harada Y, Yamagata T, Suzuki K, Koike Y, Kusaka J, Tanaka M, Noda Y. A prospective, randomized, double-blind, controlled trial on the efficacy of carbon dioxide insufflation in gastric endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2013; 45: 335-341 [PMID: 23468193 DOI: 10.1055/s-0032-1326199]
- 41 Chen T, Zhang C, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Cai MY, Chu Y, Xu MD. Management of the complications of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2015 Oct 30. [Epub ahead of print] [PMID: 26517846 DOI: 10.1055/s-0034-1393244]
- 42 谭玉勇, 刘德良, 张洁, 李陈婕, 段天英, 周峻峰, 王学红, 霍继荣. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症: 单纯纵形切口与改良纵形切口的临床比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4129-4134
- 43 Wang X, Tan Y, Zhang J, Liu D. Risk factors for gas-related complications of peroral endoscopic myotomy in achalasia. *Neth J Med* 2015; 73: 76-81 [PMID: 25753072]
- 44 时强, 钟芸诗, 姚礼庆. 以消化内镜为主的双镜联合治疗在消化道肿瘤治疗中的新进展. 中华普通外科杂志 2013; 28: 813-815
- 45 隋新, 郭长青. ESD及STER在食管平滑肌瘤治疗中的应用. 肿瘤基础与临床 2014; 27: 46-48
- 46 Wang L, Ren W, Zhang Z, Yu J, Li Y, Song Y. Retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection (ESTD) for surgical resection of esophageal leiomyoma. *Surg Endosc* 2013; 27: 4259-4266 [PMID: 23955726 DOI: 10.1007/s00464-013-3035-z]
- 47 Lu J, Jiao T, Zheng M, Lu X. Endoscopic resection of submucosal tumors in muscularis propria: the choice between direct excavation and tunneling resection. *Surg Endosc* 2014; 28: 3401-3407 [PMID: 24986008 DOI: 10.1007/s00464-014-3610-y]
- 48 Tan Y, Lv L, Duan T, Zhou J, Peng D, Tang Y, Liu D. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2015 Oct 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26487221 DOI: 10.1007/s00464-015-4567-1]
- 49 刘德良, 谭玉勇, 王学红, 张洁, 刘小娟, 霍继荣, 周芝元. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症气体相关并发症的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 10-13
- 50 Yang S, Zeng MS, Zhang ZY, Zhang HL, Liang L, Zhang XW. Pneumomediastinum and pneumoperitoneum on computed tomography after peroral endoscopic myotomy (POEM): postoperative changes or complications? *Acta Radiol* 2015; 56: 1216-1221 [PMID: 25277388 DOI: 10.1177/0284185114551399]

同行评价

本文系统阐述了STER技术的适应症、操作步骤及技巧、临床疗效及并发症发生率和处理方法, 对内镜下切除SMT有很好的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗

李宇飞, 王晓锋, 李华山

背景资料

医源性肛门直肠狭窄多由于手术损伤, 操作不规范所致, 严重影响着患者的生活质量。临床中常以大便变形变细甚或排出困难为主要表现, 严重者可出现排便后肛门剧痛、腹痛、腹胀、里急后重、消瘦等症状。因此及时准确对该病作出临床诊断并施以适当的治疗方式显得尤为重要。

李宇飞, 王晓锋, 李华山, 中国中医科学院广安门医院肛肠科北京市 100053

李华山, 主任医师, 主要从事中西医结合防治肛肠疾病的研究。

作者贡献分布: 本文选题设计与审校由李华山完成; 文献资料搜集由李宇飞与王晓锋共同完成; 写作由李宇飞完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁街5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科. lihuashan@263.net
电话: 010-88001025

收稿日期: 2015-12-26

修回日期: 2016-01-14

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-04-18

Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis

Yu-Fei Li, Xiao-Feng Wang, Hua-Shan Li

Yu-Fei Li, Xiao-Feng Wang, Hua-Shan Li, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Proctology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng District, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2015-12-26

Revised: 2016-01-14

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-04-18

Abstract

Iatrogenic anorectal stenosis is one of serious complications after anorectal surgery, and it is often caused by improper operation in surgical resection of hemorrhoids and anal fistula, procedure for prolapse and hemorrhoids (PPH), internal hemorrhoid agent injection

and saving anal sphincter in low rectal cancer. Because of the difficulty of defecation, severe anal pain may occur. Stenotic ring can be directly touched in anal and low rectal stenosis. The degree and extent of the stenosis can be observed by colonoscopy in upper rectal stenosis. Mild stenosis can be temporarily treated with conservative therapy. If the degree of stenosis does not relieve or stenosis is more severe, we can choose different types of surgery according to the position, scope and the reasons of stenosis, which include scar closed procedure, longitudinal incision and transverse suture procedure, thread-drawing procedure, reconstruction of the anus by skin flap transposition or colostomy. Although only one procedure was adopted in the majority of cases, two or more procedures can be combined. This article reviews the diagnosis and treatment of anorectal stenosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Iatrogenic anorectal stenosis; Diagnosis; Treatment

Li YF, Wang XF, Li HS. Diagnosis and treatment of iatrogenic anorectal stenosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1632-1638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1632>

摘要

医源性肛门直肠狭窄是肛门直肠术后较为严重的并发症之一, 常由痔瘕切除术、痔上黏膜环切术、内痔硬化剂注射术、低位直肠癌保肛术中操作不当等原因引起。临床中因排

同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

便困难, 甚或便时肛门剧烈疼痛为患者带来极大痛苦。肛门及低位直肠狭窄可于指诊时直接接触及狭窄环, 高位直肠狭窄可于结肠镜下观及狭窄的程度与范围。轻度狭窄可暂予保守治疗为主, 若狭窄程度不缓解或狭窄较重, 可结合狭窄部位、范围及形成原因, 选择不同的手术方式, 常见术式主要包括: 瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、纵切横缝术、狭窄挂线术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等, 临床治疗时常以一种术式为主, 必要时可选择2种及以上术式联合应用。本文对肛门直肠狭窄的诊断与治疗策略作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 医源性肛门直肠狭窄; 诊断; 治疗

核心提示: 医源性肛门直肠狭窄是肛门直肠部手术操作不当导致的较为严重的并发症之一。解除狭窄使排便通畅是治疗本病的最终目的。轻度狭窄以保守治疗为主, 若非手术治疗效果欠佳时, 可结合狭窄的具体成因、部位、程度、范围选择适宜的手术治疗, 以期从根本上解除狭窄。

李宇飞, 王晓峰, 李华山. 医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1632-1638 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1632.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1632>

0 引言

医源性肛门直肠狭窄多由手术损伤、操作不规范所致, 是肛门直肠术后较为严重的并发症之一, 严重影响着患者的生活质量。临床中常以大便变形变细甚或排出困难为主要表现, 严重者可出现排便后肛门剧痛、腹痛、腹胀、里急后重、消瘦等症状。狭窄的形成多由局部组织感染引起, 初起肠黏膜充血水肿、糜烂, 形成溃疡, 在炎症修复过程中, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 纤维结缔组织取代上皮层形成瘢痕而导致狭窄的发生^[1]。低位肛门直肠狭窄可通过直肠指诊明确诊断, 指诊时食指指尖可触及无弹性的瘢痕组织或狭窄环; 高位狭窄可在肠镜下明确狭窄环所在位置及狭窄程度, 同时全消化道造影检查可辅助诊断。

1 诊断

医源性肛门直肠狭窄是指肛门和直肠由于手术损伤等因素造成的肛管直肠内腔径缩小, 以

致大便变形变细甚或排出困难的一类疾病。患者既往多有痔瘕切除术、内痔注射术、括约肌成形术、肛周尖锐湿疣电灼术、直肠癌放射治疗、低位直肠癌保肛术等病史^[2]。临床中常以排便困难为主症, 常见表现为大便排出困难、排便时间延长、便条变形变细、便感频繁或排便次数增多、大便不尽感或肛门坠胀不适、脓血便、里急后重、肛门疼痛^[3], 甚或出现腹痛、腹胀、恶心、食欲不振、消瘦等全身症状, 分泌物刺激肛周皮肤可继发肛周湿疹、皮炎等不适。严重排便困难者常依靠泻剂、灌肠、栓剂、甚或指抠等方法辅助排便^[4]。肛门指诊时可感知肛门直肠腔狭窄变小, 肛门括约肌痉挛, 可触及腔内半环状、环状或手镯状狭窄环, 质硬, 无弹性, 活动度差, 严重者手指通过困难, 伴明显触痛。临床执行时因疼痛剧烈, 部分患者不能很好的评估狭窄情况, 因此需于局麻下行肛门指诊检查。纤维结肠镜检查可了解狭窄的位置、范围及程度, 镜下可见肠腔缩小, 瘢痕纤维化形成, 亦或狭窄环表面黏膜糜烂、溃疡或出血, 严重者肠镜不可通过, 镜下行活组织病理诊断有助于了解狭窄的性质, 尤其是直肠癌保肛术后狭窄, 更应排除肿瘤局部复发的可能。气钡灌肠双重造影检查亦可提示狭窄环的具体位置, 狭窄的范围和程度, 影像中可见狭窄部位呈缩窄形, 狭窄近端肠腔明显扩张。经会阴3D超声检查可提供狭窄长度、程度及肛门括约肌的详细信息, 为手术方式的选择提供有力依据^[5]。直肠腔内B超、盆腔计算机断层扫描(computed tomography, CT)等检查亦可提供较重要的参考价值。

临床中可根据狭窄的形态及累及范围、狭窄环的直径及手指通过情况以及狭窄位置距齿状线的距离等不同情况, 将狭窄进行分类, 以便更好地评估狭窄程度, 为临床诊断和治疗提供参考。根据狭窄的形态及累及范围可将其分为线状狭窄、环状狭窄及管状狭窄。线状狭窄指肛管直肠部分狭窄, 狭窄呈线状或半环状, 多见于痔瘕术后; 环状狭窄主要环绕肛管直肠周径发生, 其狭窄环的上下长度累计范围不超过2.5 cm, 多见于痔上黏膜环切术后或直肠癌经吻合器吻合术后; 管状狭窄主要沿肛管直肠纵轴发生, 其狭窄环的上下长度累及范围超过2.5 cm, 多见于肠道炎症性病变。根据狭窄环

■ 研究前沿

引起医源性肛门直肠狭窄的原因众多, 临床治疗手段多种多样, 解除狭窄使排便通畅是治疗本病的最终目的。理想治疗方式的选择应在保护肛门功能的前提下, 以操作简便, 并发症低, 患者易于接受及疗效确切为主要治疗原则, 如何合理恰当的选择治疗方案对本病的治疗至关重要。

■ 相关报道

Casadesus报道23例良性肛门狭窄病例, 痔切除术是最主要的致病原因(74%), 19例中重度狭窄患者接受手术治疗. 其中侧方黏膜瓣推进法是最主要的手术方式(63.1%), 4例患者行扩肛治疗(17.3%). 治疗后所有患者症状均有所改善, 无再手术病例, 其中4例患者出现术后轻微并发症, 包括3例肛门瘙痒, 1例暂时性肛门失禁.

的直径及手指通过情况, 亦可将其分为轻度狭窄、中度狭窄及重度狭窄. 狭窄环直径 <2.0 cm, 食指可通过, 患者无明显症状, 或仅感便意频、排便不尽感者为轻度狭窄; 狭窄环直径 <1.5 cm, 食指通过困难, 小指可通过, 患者大便变细, 排便不畅, 伴肛门会阴下坠填塞不适感者为中度狭窄; 狭窄环直径 <1.0 cm, 小指不能通过, 大便不能排出, 重者伴低位不全性梗阻症状为重度狭窄. 根据狭窄位置距齿状线的距离, 亦可将其分为低位狭窄, 中位狭窄及高位狭窄. 狭窄位置位于齿状线以下 ≥ 0.5 cm者为低位狭窄; 狭窄位置位于齿状线 ≤ 0.5 cm或接近齿状线者为中位狭窄; 狭窄位置位于齿状线以上 ≥ 0.5 cm者为高位狭窄^[3].

2 治疗

临床中根据狭窄产生的不同病因、位置、程度及范围等情况采取不同的治疗方案. 轻度狭窄可以保守治疗为主, 主要包括膳食及药物调理, 指法或器械扩肛, 坐浴熏洗等物理疗法以保持大便通畅, 中、重度狭窄在保守治疗无效时, 应结合狭窄的严重程度合理选择不同的手术方式^[6]. 肛门及直肠狭窄的治疗方案亦有明显差别, 本文对医源性肛门直肠狭窄的治疗策略简述如下, 旨在更好地指导临床实践.

2.1 扩肛治疗 对于轻度肛门直肠狭窄者, 可首先采取扩肛疗法, 该方法旨在物理作用下有效松弛狭窄环以达到治疗目的, 临床中较为常见的治疗方式包括单纯扩肛法及内镜下扩张疗法.

2.1.1 单纯扩肛法: 轻度肛门或直肠下段狭窄者可应用单纯扩肛疗法, 该法于肛门周围局部浸润麻醉后, 应用手指、肛门镜或扩肛器, 在肛门松弛的情况下, 扩张肛门及狭窄环, 使狭窄环逐渐松解消散^[7]. 指法扩肛时应先以食指沿直肠狭窄环逆时针方向用力扩肛, 待肛门松弛后改为左右食指指尖向反方向反复扩肛, 每次扩肛约3-5 min为宜^[8], 低位直肠癌保肛术后2、4、8、12、24 wk亦可分别行指法扩肛以保持吻合口正常口径, 预防狭窄的发生^[9].

临床中亦可根据狭窄的具体情况选择不同的扩肛器械以达到较好的治疗效果. 晏仲舒^[10]早期应用不同型号的宫颈扩张器在充分润滑后扩张肛门, 或采用牙科的打样膏以热水泡饮后搓成适当大小的条状物作为扩张器, 并根据狭窄程度及治疗进程逐渐增大扩张器直径以

达到更好地治疗效果. 临床中亦可应用不同型号的探条扩张肛门以达到安全有效的治疗目的^[11]. 李清等^[12]以无菌纱条包裹在直径1.5 cm的硬质硅胶引流管外, 用10号丝线缠绕包紧制成空心梭形棒, 直接放置于狭窄部位扩张肛门治疗肛门直肠狭窄380例, 效果满意, 该法可使肛管直肠环受力均匀, 扩肛持续时间长, 扩肛到位, 无括约肌、直肠环、黏膜、血管、皮肤等损伤撕裂之弊. 在扩肛结束后联合外用丝裂霉素C亦可起到较好的治疗作用^[13], 该药是一种化疗剂, 可以抑制RNA和蛋白质的合成, 有效预防成纤维细胞过度增殖产生瘢痕而诱发再狭窄的发生, 且无明显不良反应.

2.1.2 内镜下扩张疗法: 若狭窄位置较高的结肠狭窄, 或直肠癌术后吻合口狭窄经肛门难以触及者, 可采用内镜介入治疗技术, 包括球囊扩张法及支架植入术^[14]. 直肠癌术后吻合口狭窄常由吻合口处缺血、出血、吻合口瘘或盆腔感染等原因导致吻合口局部组织充血水肿、瘢痕挛缩所致^[15,16], 近年来因吻合器的广泛使用, 吻合口狭窄的发生率呈逐年上升趋势. 内镜下球囊扩张法通过产生放射状扩张力直接作用于狭窄部位, 可避免沿肠管纵向撕脱和其他扩张器产生的切割力而造成肠管损害^[17], 疗效可靠安全, 术后并发症及死亡率低, 可作为肠癌术后吻合口狭窄的首选治疗方法^[18,19]. 球囊扩张导管多由高弹性橡胶材料制成, 具有高强度扩张和回缩功能, 支持力强, 弹性好, 可根据病情需要采用不同的压力和扩张直径, 并可在肠镜直视下进行, 必要时可重复扩张^[20]. 于恩达等^[21]报道应用Olympus肠镜及直径为25 mm的球囊扩张器, 在准确测量吻合口大小及长度的前提下, 将涂有润滑剂的球囊扩张器经肠镜活检孔直插至吻合口狭窄处, 并逐渐向球囊内注入生理盐水后扩张治疗直肠狭窄. 治疗过程中应使气囊完全膨胀, 固定于狭窄部位约1-2 min, 并保证球囊的中间部分恰好位于狭窄环的最细部位, 同时操作应仔细, 避免扩张器头端对肠壁的损伤, 该法须长期随访, 必要时可重复扩张治疗. 临床中亦有报道使用金属橄榄状扩张器, 该法与球囊扩张术相比, 疗效相当, 然而因其设备成本较低, 考虑到第一次治疗的经济利益时明显优于球囊扩张法^[22].

2.2 手术治疗 对于狭窄程度较重, 肛门直肠狭窄的上下长度范围超过2 cm呈管状狭窄者, 或经

非手术治疗效果欠佳者, 需选择手术治疗^[23,24]. 临床中可供选择的手术方法众多, 主要包括瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、狭窄挂线术、纵切横缝术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等, 临证时应合理选择不同术式, 避免术后并发症及再狭窄的发生.

2.2.1 瘢痕封闭术: 临床中可选用糖皮质激素联合亚甲蓝、利多卡因于狭窄瘢痕周围行注射封闭疗法. 余文芳等^[25]应用切开挂线联合封闭治疗8例医源性肛门直肠狭窄, 疗效确切. 肾上腺皮质激素具有较强的抗炎、抗过敏作用, 可使瘢痕软化, 减轻局部充血, 降低血管通透性, 抑制炎症渗出, 消除肛门内括约肌长期痉挛, 以改善局部组织缺血及营养障碍, 促进局部代谢, 使黏连和瘢痕软化吸收, 最终达到促进溃疡愈合、消除狭窄的目的.

2.2.2 括约肌部分切开术: 肛门括约肌有括约肛门的功, 由于其收缩痉挛或手术瘢痕挛缩可致肛门狭窄. 肛门括约肌部分切开后, 可部分甚至完全解除由于括约肌挛缩而引起的肛门狭窄及肛门疼痛^[26]. 该操作较为简单, 多与其他术式联合使用. 若患者肛门狭窄程度较轻时, 亦可单独操作使用, 若患者肛门狭窄程度较重, 可分别于两个点位同时切开部分括约肌, 但不可多处切开, 防止术后肛门失禁的发生. 操作时一般予蚊氏钳于肛管侧方挑起部分肛门内括约肌与外括约肌皮下部, 行锐性切开, 并反复扩肛, 以肛管顺利通过2-3指为度^[27].

2.2.3 挂线疗法: 挂线疗法是指应用普通丝线、药制丝线或橡皮筋等材料, 缠扎患病组织, 利用“挂线”的紧箍作用, 使气血阻断, 肌肉坏死, 最终达到挂断瘻管、窦道或狭窄环的目的. 该法属中医特色疗法, 首载于明代的《古今医统大全》, 现广泛应用于高位肛瘻、肛周脓肿及直肠狭窄等肛肠疾病的治疗. 采用中医挂线治疗肛门直肠狭窄, 主要取其以线代刀, 缓慢切开狭窄环处瘢痕组织, 达到松解狭窄环, 边切割边修复的目的^[28].

手术操作时, 患者常取右侧卧位, 麻醉满意后, 常规消毒肛周皮肤及肛管, 食指探查狭窄部位及狭窄范围, 以确定挂线部位及挂线数量, 若狭窄位置较低, 可先于肛周7点位做放射状切口, 挑出部分内括约肌及外括约肌皮下部, 锐性切开, 以肛门容纳2指为宜. 若狭窄位置较高, 可于狭窄部位直接挂线, 先以食指伸入狭

窄基底部做引导, 摸清狭窄位置后, 以中弯钳自狭窄环下缘经肛门内外括约肌之间向上至狭窄环上缘穿出, 以橡皮筋挂线, 以适当力度拉紧橡皮筋后于基底部结扎, 并视情况择期紧线. 根据狭窄的高度及范围不同, 临床中可分别选择硬质探针、直止血缝合针、钩止血缝合针、止血钳持圆针挂线, 或应用弯钳、探针、锁穿针等器械挂线.

挂线治疗医源性狭窄具有缓慢切割, 压迫止血, 损伤小、痛苦轻、恢复快、简便安全等优点, 同时可避免因直接切开导致的出血及括约肌损伤所致的大便失禁, 尤适合于直肠狭窄位置较高伴有肛门狭窄者; 由于挂线的引流作用, 亦可避免肛周或直肠下段感染的发生^[29]; 该法疗效确切, 橡皮筋勒开处边勒开边被黏膜上皮覆盖, 狭窄松解彻底, 能完全解除排便困难等症.

手术时可根据狭窄程度选择1-3处同时挂线, 保证充分切断狭窄环; 一般直肠前壁不予挂线, 因女性可能损伤阴道后壁, 男性可能损伤前列腺、精囊腺或尿道等器官^[30]; 穿入探针过程中需摸清穿入处是否有动脉搏动, 挂线时应避开动脉, 以免伤及动脉导致不可控制的大出血或直肠壁血肿的发生^[31]; 同时需把握好狭窄环的上下缘, 橡皮筋的上下范围应完全包绕狭窄环, 保证橡皮筋的穿行层次位于肛门内、外括约肌之间, 以确保疗效^[32]; 若狭窄环位置较高, 距肛缘超过7 cm者, 挂线时需小心, 挂线过高可能进入腹腔, 尤为直肠两侧挂线, 一旦进入腹腔可导致腹膜炎等严重并发症; 术后应早期扩肛, 根据橡皮筋的松紧程度择期紧线, 并尽早恢复饮食, 促进胃肠功能恢复, 以恢复排便对狭窄处的机械扩张作用.

2.2.4 肛门成形术: 若肛门部狭窄症状明显, 亦可选择肛门成形术以减轻患者痛苦. 临床中可将肛门成形术分为3种类型: 纵切横缝术, 简单随意皮瓣转移术, 全层推进皮瓣转移术^[33]. 简单随意皮瓣的血供通过皮桥到达真皮及皮下血管丛, 如Y-V皮瓣, 黏膜推进皮瓣及旋转C形或S形皮瓣等. 全层滑行推进皮瓣无皮桥, 其血供是由下面的肌肉脂肪蒂提供, 如W-Y皮瓣, 菱形皮瓣, 房形推进皮瓣等^[34]. (1)纵切横缝术: 对于肛门部狭窄, 位置较低者, 可于直视下行狭窄瘢痕纵切横缝术. 该术式操作简单, 手术时于瘢痕组织最明显处作纵形切开, 上至瘢痕上

创新盘点

本文从诊断和治疗两个方面对医源性肛门直肠狭窄做了系统阐述, 并结合狭窄的部位、程度及形成原因, 介绍了不同的治疗方式, 以期更好的指导临床实践.

应用要点

本文对医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗做了详细介绍, 并系统地介绍了扩肛疗法、瘢痕封闭术、括约肌部分切开术、狭窄挂线术、纵切横缝术、皮瓣转移肛门成形术及结肠造口术等主要治疗方法及要点, 旨在更好地指导临床实践。

0.5 cm, 下至瘢痕下1.0 cm, 使切口贯穿瘢痕组织, 深至健康组织, 游离切口下端皮肤, 以减轻张力, 用圆针带4号线从切口上端进针, 通过基底部从切口下端穿出, 拉拢丝线两端结扎, 使纵形切口变为横形, 间断缝合5-8针; (2)皮瓣转移术: 皮瓣转移肛门成形术多用于肛门中、重度狭窄, 该术式在切除瘢痕、松解狭窄的同时, 采用皮肤或黏膜皮瓣转移的方式重建肛管狭窄区域, 同时术中可辅以内括约肌部分切开术以达到充分扩大肛管口径的目的^[35]。该术式对肛门局部解剖学狭窄及缓解排便困难有良好的治疗效果, 其有效率可高达80%以上, 且存在复发率低、症状缓解率高及患者易接受等优点^[36]。然而术后仍存在皮瓣转移失败, 组织血供欠佳及局部感染等风险。

临床中根据肛门狭窄的位置与不同程度, 可选择不同的皮瓣转移法, 常见的手术方式包括: 黏膜瓣下移法, 房形皮瓣推进法^[37], 菱形皮瓣推进法, 岛形皮瓣推进法^[38], 侧方V形皮瓣推进法, Z形整形法, 旋转S形皮瓣法, W星状皮瓣成形术及腹壁皮瓣转移肛门成形术^[33]等。直肠癌经括约肌间保肛术后所致的肛门狭窄亦可采用臀沟皮瓣转移法^[39]。上述术式均可在解剖学上纠正肛门狭窄, 使患者排便困难的症状得到不同程度的改善, 临床中报道应用较多的是Y-V成形术^[40], 该法主要适用于黏膜和黏膜下疤痕狭窄, 肛门括约肌功能尚好者, 尤适用于疤痕深达肌层或形成广泛狭窄者^[41]。射频Y-V肛门成形术亦是一种行之有效的治疗方法, 该法可明显缩短手术及伤口的愈合时间^[42]。房形皮瓣转移在扩大肛管口径、改善患者临床症状和提高生活质量方面明显优于菱形皮瓣转移和Y-V皮瓣转移成形术, 该法可以较好的保留肛门括约功能, 可用于结直肠术后所致的重度肛门狭窄^[43], 且术后并发症少, 唯一不足之处在于手术时间较长^[44]。S形皮瓣转移术的优势在于可以覆盖更大的肛门缺损, 尤其当肛门全周受影响时可考虑行该术式^[1]。手术操作过程中应根据肛门的狭窄程度选择不同术式, 术中亦可逐步转换。若狭窄部分涉及肌肉组织, 术中应将部分内括约肌切除, 然后行横缝术, 若肛门仍紧, 可于纵行切开的肛缘末端行V形切开, 尝试行Y-V皮瓣移植术。若肛门直径仍不满意, V形皮瓣可改为菱形切开, 形成菱形皮瓣, 若肛门狭窄程度严重, 可于对侧再次

行菱形皮瓣转移以解除狭窄。

无论采取何种术式, 术中在最大限度切除瘢痕组织的同时勿过多切除正常组织, 避免大范围损伤肛门括约肌, 导致不全失禁的发生; 游离皮瓣应充分, 皮瓣的血液及神经供应均源自皮下脂肪蒂^[23], 因此游离时应连带部分皮下结缔组织, 不可切除过多, 应保留较宽的蒂, 以保证皮瓣充足的血液供应, 增加皮瓣的成活率^[45]。移植时所取皮瓣臂长度应视肛门狭窄程度而定, 而皮瓣基底宽度应大于皮瓣的长径, 以免皮瓣远端缺血坏死^[46]。行Y-V成形术时, 每个“V”形皮瓣的宽度以1.5-2.0 cm为度^[47]。移植后将皮瓣转移嵌入瘢痕切口处, 将直肠黏膜、肛管皮肤与皮瓣用细丝线间断缝合。缝合时, 应将皮瓣全层与直肠黏膜及肛门内括约肌间断缝合, 将直肠黏膜及皮瓣两端固定在齿状线处, 在较好地恢复肛管解剖学形态的同时, 可防止因皮肤张力牵拉而导致直肠黏膜下移。皮瓣缝合时应避免张力过大, 以免皮瓣回缩, 如行房式滑行皮瓣转移时应完全游离皮瓣与周围组织, 形成岛状形态, 使其向肛管转移的活动度更大, 有利于降低肛管皮肤及直肠黏膜缝合后张力, 更利于皮瓣成活与伤口愈合^[48]。若皮瓣张力较大, 除充分游离外, 可在皮瓣外侧做横向减张切口, 防止皮瓣移植失败, 对于严重的肛管狭窄, 可以同时行两侧皮瓣转移成形术, 亦可辅助行内括约肌部分切开术以达到扩大肛管口径的目的^[49]。皮瓣移植后整个肛管周长应>6.30 cm, 直径应>2.05 cm^[47]。术后创面敷料固定勿过紧压迫, 以免皮瓣血运欠佳坏死。因皮瓣移植肛管成形术后创面均呈闭合式, 术后应严防感染, 延长术后第一次排便时间, 同时术前充足的肠道准备及术后预防性使用抗生素对于手术的成败极其关键。

2.2.5 结肠或盲肠造口术: 该术式仅用于因广泛会阴部缺损致瘢痕挛缩引起的肛门直肠狭窄或低位直肠恶性肿瘤致管腔狭窄而无法手术切除者, 因该术式极大地增加了患者的心理及身体负担, 因此临床中应用较少。

3 结论

医源性肛门直肠狭窄多由于肛门直肠部手术损伤、局部注射治疗或放射治疗等原因引起, 是肛门直肠部手术操作不当导致的较为严重的并发症之一。解除狭窄使排便通畅是治疗本

病的最终目的. 轻度狭窄可选择以保守治疗为主, 若非手术治疗效果欠佳时, 可根据不同的发病原因、发病部位以及狭窄的程度、范围选择适宜的手术方式. 理想术式的选择应以操作简便, 术后并发症低, 患者易于接受为主要原则, 同时术中需重视保护及恢复肛门功能, 术后着重强调扩肛的重要性, 以利疾病的恢复并预防再狭窄的发生. 因此临床诊疗时, 应结合狭窄的具体成因, 部位, 程度, 范围选择合适的治疗方案, 个体化治疗, 采取单一术式或多术式联合治疗, 以期从根本上解除狭窄, 提高肛门直肠狭窄的整体治疗效果.

4 参考文献

- González AR, de Oliveira O, Verزارo R, Nogueras J, Wexner SD. Anoplasty for stenosis and other anorectal defects. *Am Surg* 1995; 61: 526-529 [PMID: 7762903]
- Brisinda G, Vanella S, Cadeddu F, Marniga G, Mazzeo P, Brandara F, Maria G. Surgical treatment of anal stenosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1921-1928 [PMID: 19399922 DOI: 10.3748/wjg.15.1921]
- Liberman H, Thorson AG. How I do it. Anal stenosis. *Am J Surg* 2000; 179: 325-329 [PMID: 10875995 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00344-5]
- Lagares-Garcia JA, Nogueras JJ. Anal stenosis and mucosal ectropion. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1225-131, vii [PMID: 12516850 DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00081-6]
- Kolodziejczak M, Santoro GA, Ślapa RZ, Szopiński T, Sudol-Szopińska I. Usefulness of 3D transperineal ultrasound in severe stenosis of the anal canal: preliminary experience in four cases. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 495-501 [PMID: 24081548 DOI: 10.1007/s10151-013-1078-8]
- Mitchem JB, Paul EW. Anal strnosis after hemorrhoidectomy: avoidance and management. *Gastrointestinal Surgery* 2015; 28: 461-470 [DOI: 10.1007/978-1-4939-2223-9-44]
- 闻震远. 肛肠疾病术后肛门直肠狭窄的治疗体会. *上海中医药杂志* 2014; 48: 75-77
- 赵燕, 苏学荣, 姜福全, 杨鹤鸣, 李成林, 张宏文, 崔彦. PPH术后直肠狭窄34例临床处理. *中国现代普通外科进展* 2013; 16: 809-811
- Yagyu T, Yamamoto T, Mochizuki H. Regular finger dilation for preventing anastomotic stenosis after low anterior resection. *Surg Today* 2002; 32: 220-223 [PMID: 11991506]
- 晏仲舒. 肛门直肠良性狭窄的治疗. *腹部外科* 1989; 2: 114-116
- Kashkooli SB, Samanta S, Rouhani M, Akbarzadeh S, Saibil F. Bougie dilators: simple, safe and cost-effective treatment for Crohn's-related fibrotic anal strictures. *Can J Surg* 2015; 58: 347-348 [PMID: 26204140]
- 李清, 张磊, 李群涛, 贺向东. 空心梭形棒扩肛治疗肛门直肠狭窄380例. *陕西中医* 2006; 27: 447-448
- Mueller CM, Beaunoyer M, St-Vil D. Topical mitomycin-C for the treatment of anal stricture. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 241-244 [PMID: 20105611 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.038]
- Adler DG. Colonic strictures: dilation and stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 359-371 [PMID: 25839690 DOI: 10.1016/j.giec.2014.11.001]
- Schlegel RD, Dehni N, Parc R, Caplin S, Turet E. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1464-1468 [PMID: 11598475 DOI: 10.1007/BF02234598]
- Garcea G, Sutton CD, Lloyd TD, Jameson J, Scott A, Kelly MJ. Management of benign rectal strictures: a review of present therapeutic procedures. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1451-1460 [PMID: 14605561 DOI: 10.1007/s10350-004-6792-x]
- Johansson C. Endoscopic dilation of rectal strictures: a prospective study of 18 cases. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 423-428 [PMID: 8878503 DOI: 10.1007/BF02054058]
- Ragg J, Garimella V, Cast J, Hunter IA, Hartley JE. Balloon dilatation of benign rectal anastomotic strictures -- a review. *Dig Surg* 2012; 29: 287-291 [PMID: 22922944 DOI: 10.1159/000341657]
- Belvedere B, Frattaroli S, Carbone A, Viceconte G. Anastomotic strictures in colorectal surgery: treatment with endoscopic balloon dilation. *G Chir* 2012; 33: 243-245 [PMID: 22958808]
- 黎顺松, 蔡长春, 徐美东, 姚礼庆. 内镜治疗大肠狭窄的临床价值. *右江民族医学院学报* 2005; 27: 183-184
- 于恩达, 孟荣贵, 林苗. 经内镜球囊扩张术治疗结直肠吻合口良性狭窄. *中华消化内镜杂志* 2001; 18: 145-147
- Xinopoulos D, Kypreos D, Bassioulas SP, Korkolis D, Mavridis K, Scorilas A, Dimitroulopoulos D, Loukou A, Paraskevas E. Comparative study of balloon and metal olive dilators for endoscopic management of benign anastomotic rectal strictures: clinical and cost-effectiveness outcomes. *Surg Endosc* 2011; 25: 756-763 [PMID: 20927548 DOI: 10.1007/s00464-010-1247-z]
- 官莉, 芮有臣. 肛门直肠良性狭窄外科治疗体会. *蚌埠医学院学报* 2001; 26: 113-114
- 余愚. 肛门直肠狭窄. *实用外科杂志* 1985; 5: 618-619
- 余文芳, 杨超, 白凤全. 切开挂线加封闭治疗8例医源性肛管直肠狭窄临床分析. *结直肠肛门外科* 2010; 16: 382-383
- Diana G, Guercio G, Cudia B, Ricotta C. Internal sphincterotomy reduces postoperative pain after Milligan Morgan haemorrhoidectomy. *BMC Surg* 2009; 9: 16 [PMID: 19852840 DOI: 10.1186/1471-2482-9-16]
- Eu KW, Teoh TA, Seow-Choen F, Goh HS. Anal stricture following haemorrhoidectomy: early diagnosis and treatment. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 101-103 [PMID: 7857219]
- 毛红, 徐廷翰, 李薇, 唐平. 医源性肛门狭窄16例中西医结合治疗的临床分析. *四川中医* 2008; 26: 102-103
- 刘磊. 挂线疗法治疗肛门直肠狭窄的临床观察. *中国现代药物应用* 2011; 5: 50-51
- 李华山, 马树梅, 王晓锋. 中医挂线治疗直肠狭窄12例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3928-3931
- 张树峰, 李庆梅. 挂线疗法治疗直肠下段良性狭窄28例报告. *大肠肛门病外科杂志* 2003; 9: 194-195
- 潘良富. 挂线疗法一次治愈肛管直肠狭窄22例. *大肠肛门病外科杂志* 2005; 11: 144

■名词解释

医源性肛门直肠狭窄: 指由于手术损伤, 操作不规范等原因导致的肛管直肠腔径缩小, 以致大便变细变形甚或排出困难的一类疾病, 严重者可能出现排便后肛门剧痛, 腹痛, 腹胀, 里急后重, 消瘦等症状.

同行评价

本文对医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗做出详细的说明, 题目简明, 能够体现出综述的独到之处, 反映了研究工作的科学问题和特定内容。摘要能够准确、简短陈述了所要综述的内容。引言较好地提供必要的背景材料, 较好地交代了综述讨论的范围。正文部分对“医源性肛门直肠狭窄的诊断与治疗”这个内容的陈述上主题突出、叙述清楚、结构合理, 文章的小结能较好地总结全文的主要论点。

- 33 Szeto P, Ambe R, Tehrani A, Cagir B. Full-thickness skin graft anoplasty: novel procedure. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 109-112 [PMID: 22156876 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318236b513]
- 34 Duieb Z, Appu S, Hung K, Nguyen H. Anal stenosis: use of an algorithm to provide a tension-free anoplasty. *ANZ J Surg* 2010; 80: 337-340 [PMID: 20557507 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05044.x]
- 35 Casadesus D, Villasana LE, Diaz H, Chavez M, Sanchez IM, Martinez PP, Diaz A. Treatment of anal stenosis: a 5-year review. *ANZ J Surg* 2007; 77: 557-559 [PMID: 17610693 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2007.04151.x]
- 36 Rakhmanine M, Rosen L, Khubchandani I, Stasik J, Riether RD. Lateral mucosal advancement anoplasty for anal stricture. *Br J Surg* 2002; 89: 1423-1424 [PMID: 12390385 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02230.x]
- 37 Alver O, Ersoy YE, Aydemir I, Erguney S, Teksoz S, Apaydin B, Ertem M. Use of "house" advancement flap in anorectal diseases. *World J Surg* 2008; 32: 2281-2286 [PMID: 18679744 DOI: 10.1007/s00268-008-9699-1]
- 38 Pidala MJ, Slezak FA, Porter JA. Island flap anoplasty for anal canal stenosis and mucosal ectropion. *Am Surg* 1994; 60: 194-196 [PMID: 8116980]
- 39 Tsuchiya S, Sakuraba M, Asano T, Miyamoto S, Saito N, Kimata Y. New application of the gluteal-fold flap for the treatment of anorectal stricture. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 653-659 [PMID: 21212967 DOI: 10.1007/s00384-010-1115-2]
- 40 Gingold BS, Arvanitis M. Y-V anoplasty for treatment of anal stricture. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 241-242 [PMID: 3952615]
- 41 Rashid KA, Wakhlu A, Tandon RK, Husain N. Anorectal junction stenosis: diagnosis and management. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 303-306 [PMID: 19051395 DOI: 10.1055/s-2008-1038607]
- 42 Filingeri V, Gravante G, Cassisa D. Radiofrequency Y-V anoplasty in the treatment of anal stenosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 263-267 [PMID: 17121320]
- 43 Ettorre GM, Paganelli L, Alessandrini L, Baiano G, Tersigni R. [Anoplasty with House advancement flap for anal stenosis after hemorrhoidectomy. Report of a clinical case]. *Chir Ital* 2001; 53: 571-574 [PMID: 11586579]
- 44 Farid M, Youssef M, El Nakeeb A, Fikry A, El Awady S, Morshed M. Comparative study of the house advancement flap, rhomboid flap, and y-v anoplasty in treatment of anal stenosis: a prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 790-797 [PMID: 20389213 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181d3205a]
- 45 曾晓玲, 罗碧华. 皮瓣成形术治疗中重度医源性肛管狭窄21例临床体会. *山西医药杂志* 2009; 38: 816-817
- 46 方基兴, 吴春晓. 直肠肛管狭窄切开Y-V成形术. *实用外科杂志* 1990; 10: 597
- 47 杨伟, 岳尖, 王章志. Y-V皮瓣移植术治疗肛管狭窄21例临床总结. *大肠肛门病外科杂志* 1997; 3: 41-42
- 48 Sentovich SM, Falk PM, Christensen MA, Thorson AG, Blatchford GJ, Pitsch RM. Operative results of House advancement anoplasty. *Br J Surg* 1996; 83: 1242-1244 [PMID: 8983616 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1996.02266.x]
- 49 Carditello A, Milone A, Stilo F, Mollo F, Basile M. [Surgical treatment of anal stenosis following hemorrhoid surgery. Results of 150 combined mucosal advancement and internal sphincterotomy]. *Chir Ital* 2002; 54: 841-844 [PMID: 12613333]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波, 云南省第三人民医院消化内科
云南省昆明市 650011

郑盛, 副教授, 医学硕士, 主要从事肝胆疾病的基础和临床研究。

云南省自然科学基金资助项目, No. 2012FD095
云南省教育厅科研基金重点资助项目,
Nos. 2014Z125, 2015Z146

作者贡献分布: 课题设计由郑盛与杨涓负责; 研究过程由郑盛、杨涓及张帆完成; 数据分析由郑盛、杨涓及王玉波完成; 论文写作由郑盛与杨涓共同完成。

通讯作者: 杨涓, 主治医师, 医学硕士, 650011, 云南省昆明市
北京路292号, 云南省第三人民医院消化内科。
53573885@qq.com
电话: 0871-63193947

收稿日期: 2016-02-11
修回日期: 2016-02-27
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

Sheng Zheng, Juan Yang, Fan Zhang, Yu-Bo Wang

Sheng Zheng, Juan Yang, Fan Zhang, Yu-Bo Wang,
Department of Digestive Diseases, the Third People's
Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, Yunnan
Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Yunnan
Province, No. 2012FD095; Research Fund of Education
Department of Yunnan Province, Nos. 2014Z125 and
2015Z146

Correspondence to: Juan Yang, Attending Physician,
Department of Digestive Diseases, the Third People's
Hospital of Yunnan Province, 292 Beijing Road, Kunming
650011, Yunnan Province, China. 53573885@qq.com

Received: 2016-02-11
Revised: 2016-02-27
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effects of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) on hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) in rats and explore the underlying mechanism.

METHODS: BMSCs were isolated from bone tissues of SD rats, cultured, and identified. SD rats were randomly divided into three groups: a control group, an HIRI group and a BMSCs transplantation group. HIRI was induced by the pringle occlusion method. After hepatic ischemia-reperfusion injury induction, blood samples were taken at 1, 2, and 3 weeks. Serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), interleukin (IL)-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined. Liver pathological changes were assessed by HE staining after 2 wk. Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and alpha-smooth muscle protein (α -SMA) in the liver was detected by RT-PCR and Western blot.

RESULTS: At 1 wk, the levels of serum

背景资料

近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路。多项实验表明骨髓间充质干细胞可以分化为肝细胞样细胞, 并具有较强的免疫调控能力。这为肝脏缺血-再灌注损伤的治疗提供了一个新的研究方向。

同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院

■ 研究前沿

临床上多种疾病的发生、发展与缺血-再灌注密切相关, 目前针对缺血-再灌注的治疗仍然主要集中在药物治疗上, 如多种钙离子阻滞剂(如异搏定)、氧自由基清除剂(如超氧化物歧化酶、辅酶Q10等)以及中药(如丹参、茜草等)等, 对于细胞移植治疗的报道鲜见。

ALT, AST, IL-18, TNF- α and MDA in the transplantation group and HIRI group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$ for all), and the levels of serum SOD were lower than that in the control group ($P < 0.05$). At 2 wk, the levels of serum ALT, AST, IL-18, TNF- α and MDA in the transplantation group were significantly lower than those in the HIRI group ($P < 0.05$ for all), but the level of serum MDA was higher and the level of serum SOD was lower in the transplantation group than in the control group ($P < 0.05$ for both). Hepatic degeneration, necrosis and fibrosis in the transplantation group were reduced significantly compared with the HIRI group ($P < 0.05$). HGF expression in the liver tissue was significantly higher and α -SMA expression was significantly lower in the transplantation group than in the HIRI group ($P < 0.05$ for both).

CONCLUSION: Transplantation of BMSCs can alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury *via* mechanism possibly associated with inhibiting inflammatory factors and enhancing anti-oxidation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Immune regulation; Interleukin-18; Transplantation; Ischemia-reperfusion; Oxidative damage

Zheng S, Yang J, Zhang F, Wang YB. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1639-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1639.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1639>

摘要

目的: 观察同种异体骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)的修复作用并对其可能的治疗机制进行探讨。

方法: 将健康雌性清洁级SD大鼠的股骨髓进行分离、培养、鉴定获得BMSCs; 选取60只SD大鼠建立大鼠HIRI模型。动物模型建立后, 将90只SD大鼠随机分为BMSCs移植组($n = 30$, 予以尾静脉注射BMSC悬液

1 mL, 1.0×10^7 /mL), HIRI组($n = 30$, 予以尾静脉注射L-DMEM 1 mL), 另设空白对照组($n = 30$, 予以尾静脉注射生理盐水1 mL)。分别于移植后的1、2、3 wk于各组随机选取5只大鼠取血检测丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-18(interleukin-18, IL-18)水平; 移植后2 wk对肝组织行HE染色, 观察移植后肝组织的形态学变化; 利用RT-PCR法及Western blot法检测肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)在肝组织中的表达水平。

结果: 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST、MDA、TNF- α 和IL-18水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组ALT、AST、MDA、TNF- α 和IL-18水平与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均 $P < 0.05$), 但与对照组相比SOD活性仍偏低($P < 0.05$)。HE染色后发现, BMSCs移植组大鼠肝细胞变性、坏死及纤维化程度较HIRI组均有明显减轻($P < 0.05$)。RT-PCR法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF基因表达水平明显升高, 而 α -SMA的基因表达水平明显下降(均 $P < 0.05$)。Western blot法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF蛋白表达水平明显升高, 而 α -SMA的蛋白表达水平明显下降(均 $P < 0.05$)。

结论: 同种异体BMSCs移植能有效减轻大鼠HIRI, 其机制可能是通过降低血清TNF- α 、IL-18水平和调节肝脏中HGF及 α -SMA的表达水平。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 免疫调节; 白介素-18; 移植; 缺血-再灌注; 氧化损伤

核心提示: 肝脏缺血-再灌注损伤是临床的常见问题, 其发生目前认为与钙超载、氧化应激、代谢性酸中毒、一氧化氮和内皮素平衡失衡等诸多因素有关。骨髓间充质干细胞目前证实除了具有多向分化能力外, 还具有强大的免疫调

控功能. 本研究证实了骨髓间充质干细胞移植可通过降低血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、白介素-18(interleukin-18)水平和调节肝脏中肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)及 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin)的表达等机制改善大鼠肝脏缺血-再灌注损伤.

郑盛, 杨涓, 张帆, 王玉波. 同种异体骨髓间充质干细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1639-1648 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1639.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1639>

0 引言

肝脏缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是临床常见的问题^[1], 他是一个多因素参与的过程, 其发生机制尚未完全阐明. 目前认为他的发生与血清钙超载、氧化应激、中性粒细胞和Kuffer细胞释放炎症细胞因子、代谢性酸中毒、一氧化氮和内皮素平衡失衡等诸多因素有关, 其中氧化应激与炎症反应在肝脏HIRI过程中扮演了非常重要的角色^[2-4]. 近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路, 尤其是部分实验证实间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具备定向分化能力, 也为HIRI的治疗提供了新的希望. 目前已证实骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)经体外诱导培养后可分化成神经细胞、胰腺细胞、心肌细胞等来自3个胚层的细胞^[5,6]. 而目前, 国内外研究^[7-9]也表明BMSCs可以分化为肝细胞样细胞, 提示肝损伤后进行BMSCs移植为临床肝病治疗提供可能. 本研究主要通过对大鼠HIRI模型进行同种异体BMSCs移植, 检测其血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-18(interleukin, IL-18)水平的影响、肝脏病理组织学变化以及肝组织特定蛋白的表达, 探讨了BMSCs移植对HIRI的保护作用及其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♀清洁级SD大鼠90只(购自中

院昆明动物研究所), 体质量200-250 g, 饲养于云南省第三人民医院消化实验所, 恒温、恒湿条件下自由摄食饮水. 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准. 胰蛋白酶购自上海化工公司, DNase I消化液购自美国Never公司, L-DMEM培养基购自北京百奥莱博科技有限公司, TRIzol购自北京全式金公司, RT试剂盒以及PCR试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司. ALT和AST试剂盒为北京北化康泰临床试剂有限公司产品. SOD、MDA、TNF- α 试剂盒为南京建成生物工程研究所产品. IL-18试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品. HE染色试剂盒购自北京博通生化公司.

1.2 方法

1.2.1 大鼠BMSCs的分离、培养和鉴定: 按参考文献^[10]的方法对实验大鼠进行BMSCs的分离和培养. BMSCs的鉴定采用流式细胞术, 进行鉴定的细胞选择取第3代BMSCs行流式细胞术鉴定, 使用流式细胞仪检测细胞表面抗原标记CD34⁺、CD45⁺且CD29⁺、CD44⁺、CD90⁺以明确为BMSCs, 选择第4代BMSCs作为治疗细胞来源, 将其通过经胰蛋白酶消化、而后PBS冲洗, 最后加入0.9%氯化钠溶液制备成BMSCs细胞悬液, 该细胞悬液的密度为 $1.0 \times 10^7/\text{mL}$, 实验备用用于后续移植实验.

1.2.2 大鼠肝脏HIRI模型建立: 大鼠术前禁食12 h, 禁水4 h. 10%水合氯醛腹腔注射麻醉下切开大鼠后腿内侧皮肤显露隐静脉, 行隐静脉置管给予肝素及补液. 取腹部正中于尖突下0.5 cm处纵向切约3 cm长的切口. 小心剥离暴露肝门, 用无创伤微血管夹按Pringle法夹闭肝十二指肠韧带, 阻断全肝血流. 缺血30 min后取出夹闭肝十二指肠韧带的无创伤血管夹, 恢复肝脏血流. 松动肝门处软组织后用丝线缝合切口, 经2 h血液复流即形成HIRI模型. 术后护理: 术后大鼠置于单笼饲养, 术后严格禁食3 d, 注意保暖, 为预防术后感染, 每日按40万U/kg体质量标准肌注青霉素.

1.2.3 尾静脉移植BMMSCs, 观察其对大鼠肝脏HIRI模型的影响: 将造模成功的肝脏HIRI大鼠随机分为2组: BMSCs移植组($n = 30$), 于尾静脉注射制备好的BMSCs悬液1 mL, 细胞数约 1×10^7 个; HIRI组($n = 30$), 于尾静脉注射

■ 相关报道

已有报道骨髓间充质干细胞移植可部分改善肝纤维化大鼠动物模型的肝脏组织病理损伤, 此外也有报道证实人脐带间充质干细胞移植对于急性肝衰竭具有一定程度的缓解作用.

■ 创新点

目前干细胞的研究多集中其多向分化潜能上, 对于其免疫调控的研究不多, 事实上干细胞的免疫调控对于许多临床疾病的治疗同样具有重大的临床意义。

表 1 引物序列

基因名称	序列(5'-3')	扩增长度(bp)
HGF	Forward primers: TTCCAGCTGGTCTATGGTC	236
	Reverse primers: TGGTGCTGACTGCATTCTC	
α -SMA	Forward primers: CTGACAGAGGCAACCACTGAA	143
	Reverse primers: CATCTCCAGAGTCCAGCACA	
GAPDH	Forward primers: CAAGTTCACGGCACAGTCA	258
	Reverse primers: CCACCACATACTCAGCACCAG	

HGF: 肝细胞生长因子; α -SMA: α -平滑肌蛋白。

L-DMEM 1 mL; 另设空白对照组($n = 30$), 于相同时间点尾静脉注射生理盐水0.5 mL。

1.2.4 术后处理及测定指标: 根据文献[11,12]及本实验室预实验结果, 移植后的1、2、3 wk后分别于各组随机抽选5只大鼠采集血液标本, 经下腔静脉取3 mL血, 低温离心(4℃, 3500 r/min, 10 min), 分离血清(-80℃封存)。分别检测血清ALT、AST、MDA、SOD、IL-18及TNF- α 含量。取血后处死大鼠, 取出肝组织用40 g/L甲醛固定, 常规制作病理标本, HE染色, 以备组织学观察。

1.2.5 RT-PCR法检测HGF及 α -平滑肌蛋白的基因表达水平: 移植后的2 wk取BMSCs移植组大鼠肝组织于研钵中反复研磨后置入无酶管中, 据RNA提取试剂盒说明书提取RNA, 然后根据PrimeScript RT reagent Kit Perfect Real Time(Takara公司)反转录体系说明书合成cDNA。检索基因库中HGF、 α -平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)正常序列, 利用Primer 5.0软件设计引物, 昆明医科大学基因研究中心负责引物合成, 引物序列设计详如表1。将反转录后cDNA分别按梯度稀释10、 1×10^2 、 1×10^3 、 1×10^4 和 1×10^5 倍后进行qPCR; 反应体系为20 μ L: SYBR Primer EX Taq酶™ II (2 \times) 10 μ L, 上下游引物各0.5 μ L, cDNA 1.0 μ L, ddH₂O 8.0 μ L。反应程序为: 95℃(预变性)30 s; 95℃ 5 s; 60℃ 30 s, 40个循环; 添加熔解曲线95℃ 15 s; 60℃ 30 s; 95℃ 15 s, 选取线性较好的3-4点绘制标准曲线; 反应液配置需要在冰上进行, 以GAPDH为内参, ddH₂O代替样本cDNA为阴性对照实验, 实验重复3次。

1.2.6 Western blot法检测HGF及 α -SMA的蛋白表达水平: 移植后的2 wk取BMSCs移植组大鼠肝

组织放置于研钵中磨碎, 加入蛋白裂解液, 通过超声破碎仪充分裂解, 以上过程于冰上进行低温操作, 离心机设置4℃, 12000 r/min, 10 min, 取上清后BCA法测定HGF及 α -SMA蛋白浓度, 按30 μ g蛋白量作为标准上样量。SDS-PAGE浓缩胶80 V, 30 min; 分离胶120 V, 120 min, 然后转膜100 V, 100 min; 加入5%脱脂奶粉室温封闭1 h, 一抗4℃封闭过夜, 之后将HRP标记二抗室温孵育1 h, ECL法曝光、显影、照相, 过程以 β -actin为内参基因。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行统计分析, 计量资料应用mean \pm SD表示, 两样本均数比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验, 显著性检验采用单因素方差分析, 组间比较方差齐时采用LSD方法, 方差不齐时采用Tamhane's T^2 方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs的形态学观察和鉴定 原代BMSC培养3 d后, 镜下可见单个细胞呈单个或少量或少许细胞聚集后贴壁生长, 细胞外形多呈短梭形; 培养7-10 d后, 细胞不断扩大聚集并融合成单层, 其外形转为多呈长梭形或多角形; 传代至第3、4代, 镜下可见细胞的形态和胞质的透光性均良好, 外形类似成纤维细胞, 呈漩涡状生长。流式细胞术鉴定提示第3代细胞中细胞表面抗原标记CD34⁺、CD45⁺且CD29⁺、CD44⁺、CD90⁺表达的细胞占总细胞的比例>95%, 证实第3代细胞为BMSCs。第4代BMSCs加入成脂诱导剂14 d后成功分化为脂肪细胞, 经成骨诱导培养液培养21 d后成功分化为成骨细胞(图1), 可知贴壁培养法分离获得的BMSCs具有多向分化能力, 细胞活性较好。

表 2 3组大鼠血清ALT、AST变化 (mean ± SD, U/L)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
对照组	46.0 ± 3.2	48.6 ± 3.5	45.8 ± 4.6	49.2 ± 6.3	48.8 ± 3.7	47.7 ± 5.1
HIRI组	423.6 ± 32.7 ^a	482.3 ± 61.5 ^a	533.4 ± 62.0 ^a	592.5 ± 64.1 ^a	539.0 ± 69.8 ^a	524.3 ± 48.8 ^a
BMSC移植组	390.0 ± 54.8 ^a	444.8 ± 47.6 ^a	62.6 ± 8.7 ^c	78.5 ± 6.6 ^c	53.5 ± 11.6 ^c	72.8 ± 5.7 ^c
F值	16.172	19.795	10.961	11.198	19.652	17.767
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶.

表 3 3组大鼠血清TNF- α 、IL-18变化 (mean ± SD)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	TNF- α (ng/L)	IL-18(pg/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-18(pg/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-18(pg/mL)
对照组	68.1 ± 6.2	46.2 ± 5.5	65.8 ± 7.6	49.2 ± 5.9	69.2 ± 8.4	48.6 ± 4.3
HIRI组	232.8 ± 26.1 ^a	196.2 ± 33.4 ^a	213.9 ± 42.0 ^a	188.5 ± 36.7 ^a	169.0 ± 39.0 ^a	154.6 ± 26.6 ^a
BMSC移植组	211.5 ± 34.0 ^a	174.3 ± 27.9 ^a	94.4 ± 12.5 ^c	88.1 ± 10.6 ^c	83.5 ± 11.2 ^c	62.7 ± 12.2 ^c
F值	30.671	32.126	11.354	17.662	18.763	10.842
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-18: 白介素-18.

2.2 各组大鼠血清ALT、AST水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST水平明显高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组血清ALT、AST水平与HIRI组比较明显下调, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表2).

2.3 各组大鼠血清TNF- α 、IL-18水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清TNF- α 、IL-18水平明显高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组血清TNF- α 、IL-18水平与HIRI组比较明显下调, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表3).

2.4 各组大鼠血清MDA、SOD水平变化 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清MDA水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组MDA与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均 $P < 0.05$), 但与对照组比较SOD活性仍偏低($P < 0.05$)(表4).

2.5 肝组织形态学变化 移植后2 wk, HE染色后显微镜下观察可见对照组肝组织结构清楚, 细胞索排列有序, 细胞形态基本正常. HIRI组肝组织有明显的细胞坏死灶及大量炎性细胞浸润, 肝小叶结构破坏较为严重, 肝脏有较严重的纤维化. BMSCs移植组病变明显轻于HIRI组, 肝细胞坏死较少, 亦可见假小叶形成, 但数量较HIRI组减少, 肝脏纤维化、脂肪变性程度明显减轻(图2).

2.6 RT-PCR法检测各组大鼠肝组织HGF及 α -SMA基因表达水平 移植后2 wk, RT-PCR法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF基因表达水平明显升高, 而 α -SMA基因表达水平明显下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(图3).

2.7 Western blot法检测各组大鼠肝组织HGF及 α -SMA蛋白表达水平 移植后2 wk, Western blot法检测得知, 与HIRI组比较, BMSCs移植组中HGF蛋白表达水平明显升高, 而 α -SMA的蛋白表达水平明显下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(图4).

应用要点

本文通过一系列的实验证实了骨髓间充质干细胞移植可通过降低血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-18水平和调节肝脏中肝细胞生长因子及 α -平滑肌蛋白的表达等机制改善大鼠肝脏缺血-再灌注损伤, 对于下一步的临床应用奠定了良好的实验基础.

■名词解释

缺血-再灌注损伤: 指遭受一定时间缺血的组织细胞恢复血流(再灌注)后, 组织损伤程度迅速增剧的情况, 是广泛组织细胞损伤的主要发病机制。

表 4 3组大鼠血清MDA、SOD变化 (mean ± SD)

分组	1 wk		2 wk		3 wk	
	MDA(mmol/L)	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)	SOD (U/mL)	MDA(mmol/L)	SOD(U/mL)
对照组	5.4 ± 1.2	240.6 ± 35.1	5.6 ± 0.6	242.9 ± 45.6	5.5 ± 0.8	239.2 ± 34.8
HIRI组	23.8 ± 6.2 ^a	86.5 ± 13.3 ^a	20.4 ± 5.5 ^a	88.7 ± 16.8 ^a	18.6 ± 4.0 ^a	104.2 ± 18.6 ^a
BMSC移植组	21.5 ± 3.3 ^a	94.1 ± 14.9 ^a	8.0 ± 2.5 ^c	148.6 ± 21.4 ^c	7.4 ± 1.6 ^c	176.4 ± 22.7 ^{ac}
F值	32.188	28.821	21.314	15.547	14.547	13.386
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs HIRI组. HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

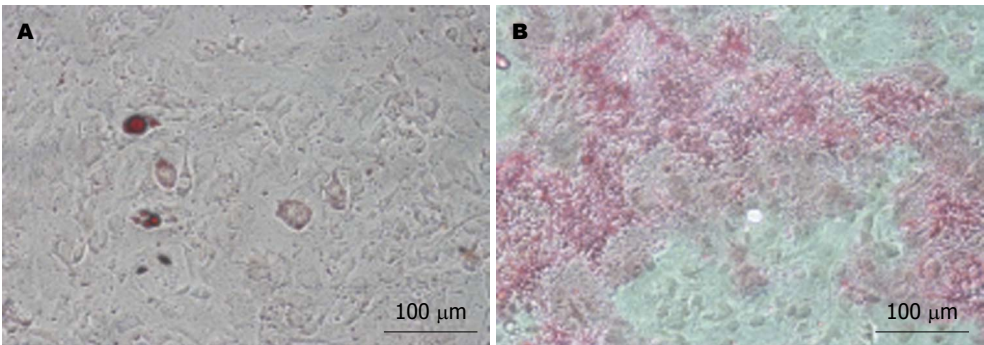


图 1 BMSCs成脂、成骨分化能力的鉴定(×10). A: 油红染色呈红色; B: 茜素红染色矿化结节呈现红色. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

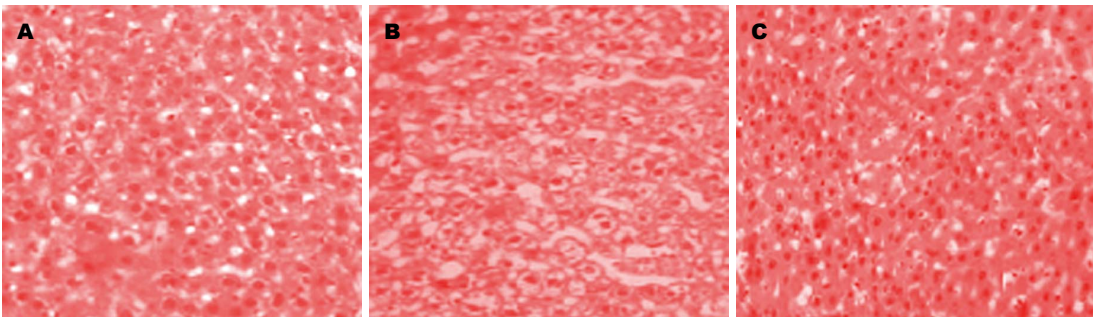


图 2 大鼠肝脏组织镜下病理表现(HE × 100). A: 对照组; B: HIRI组; C: BMSCs移植组. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

3 讨论

HIRI是临床常见的一种病症, 他是一个多因素参与的过程, 其发生机制尚未完全阐明. 目前认为缺血期钙超载、氧自由基大量产生、生物膜破裂、各种酶漏出和炎性介质大量释放等均与之有关. HIRI分为早期和晚期两个阶段. 其中肝细胞的损伤都与TNF-α等细胞因子网络密切相关, 而TNF-α在此细胞网络发挥核心作用^[13]. IL-18是近年发现的一种新的致炎因子, 研究发现IL-18具有多种生物学活性, 可诱导T细胞、NK细胞、中性粒细胞等多种细

胞产生IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-18等细胞因子^[14,15]. IL-18过度表达会加重局部组织继发性损伤. 有研究表明, IL-18在缺血性组织中表达水平明显上升. 其在病毒性肝炎患者血清的表达与ALT水平呈正相关, 肝脏炎症越重IL-18水平越高. 本文HIRI组ALT和AST水明显高于对照组. 前者镜下可见明显的肝细胞坏死灶, 并伴大量炎性细胞浸润, 同时ALT、AST水平与IL-18的表达同向上升, 两者具有明显的正相关关系. 根据文献和本文实验结果, 我们推测IL-18的过度产生可能是肝功能损害及其病理

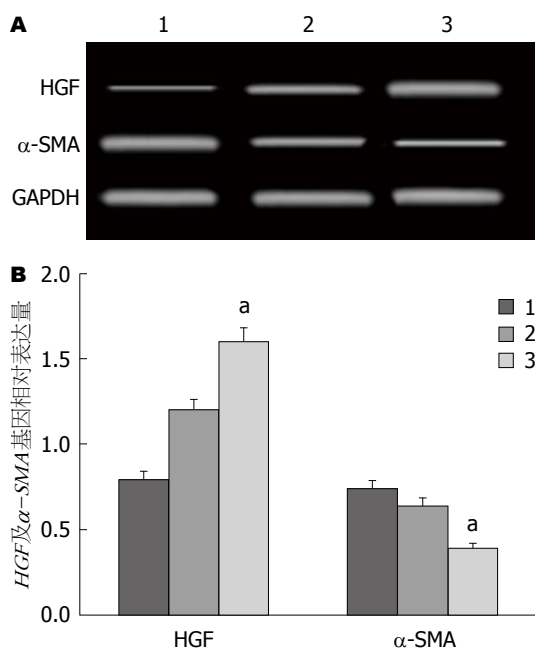


图 3 RT-PCR检测各组大鼠肝组织HGF、 α -SMA基因表达。A: 各组大鼠肝组织HGF、 α -SMA基因电泳图; B: HGF、 α -SMA基因表达灰度分析结果。1: 对照组; 2: HIRI组; 3: BMSCs移植组。^a $P < 0.05$ vs HIRI组。HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; HGF: 肝细胞生长因子; α -SMA: α -平滑肌蛋白。

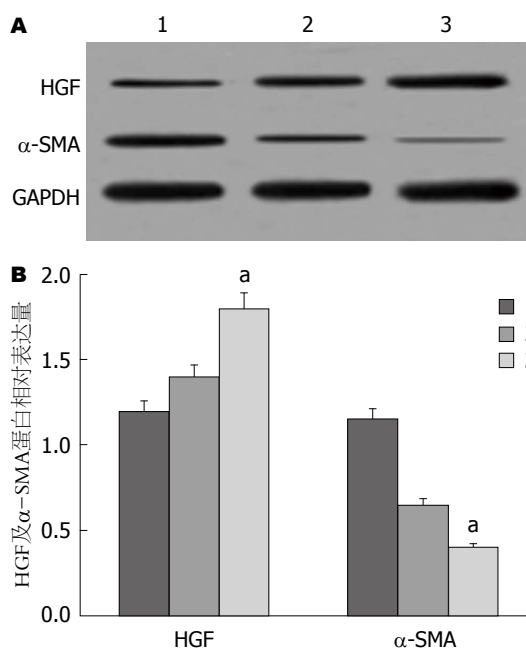


图 4 Western blot检测各组大鼠肝组织HGF、 α -SMA蛋白表达。A: 各组大鼠肝组织HGF、 α -SMA蛋白电泳图; B: HGF、 α -SMA蛋白表达灰度分析结果。1: 对照组; 2: HIRI组; 3: BMSCs移植组。^a $P < 0.05$ vs HIRI组。HIRI: 肝脏缺血-再灌注损伤; BMSC: 骨髓间充质干细胞; HGF: 肝细胞生长因子; α -SMA: α -平滑肌蛋白。

同行评价

本文研究骨髓间充质细胞移植对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤的保护作用及机制, 研究角度有一定的创新。

性改变的直接原因之一。各种原因造成组织器官血液灌流减少时由于缺血缺氧而发生氧化应激损伤。HIRI时一方面由于细胞缺血缺氧产生大量的无氧代谢产物, 另一方面ATP分解增加和内源性抗氧化酶失活或消耗, 使氧自由基在短时间内爆发性增多, 引起生物膜脂质过氧化^[16-18]。由于脂质过氧化导致血小板、粒细胞在微血管黏附、聚集改变膜的流动性和通透性, 抑制线粒体的氧化磷酸化, 造成微循环障碍使肝细胞肿胀、变性, 最终导致细胞坏死。SOD是内源性抗氧化酶, 其活性高低反映组织清除氧自由基的能力^[19]。MDA是氧自由基攻击生物膜引发脂质过氧化反应的产物, 其在组织含量可反映脂质过氧化的程度^[20]。本文HIRI组血清MDA含量高于对照组, SOD活性低于对照组。这表明HIRI引起抗氧化物质减少和氧自由基大量产生是HIRI的重要原因, 后者过度产生会加重组织继发性损伤。

近年来干细胞及其“横向分化”特性的发现为多种消化系统疾病的治疗提供了一种新的思路, 尤其是部分实验证实MSCs可定向分化为肝样细胞, 也为肝脏HIRI的治疗提供了新的希望。越来越多的研究表明BMSC可在一定的微环境中通过细胞替代和旁分泌作用等

促进肝损伤后的内源性肝细胞重建, 并减轻氧化应激反应^[21-24]。Zou等^[25]发现BMSCs可产生部分“保护性”的细胞因子, 他们可以减少和延缓肝细胞坏死及凋亡, 提高急性肝衰竭的生存率。目前另一些研究^[26]发现BMSCs具有抑制肝细胞凋亡、促进肝细胞增殖、分化的作用。BMSCs的这种作用考虑主要是一种旁分泌的作用机制^[27,28]。BMSCs可以产生、分泌和释放多种与肝细胞增殖相关的细胞因子和促生长因子, 促进肝细胞分化、再生和增殖, 同时也可以抑制肝脏组织的炎症反应及肝细胞的凋亡。目前研究显示在肝脏严重受损、肝细胞增殖受抑制时, BMSCs具有持续增殖、分化成为肝细胞和胆管细胞的能力。肝脏组织损伤后, 其具有较强的自我修复能力, 在此过程中, 如果采取了移植BMSCs, 则移植的BMSCs可参与分化、增殖形成新的肝细胞, 从而补充了坏死、凋亡的肝细胞, 参与被损伤破坏肝组织结构的修复和重构。国内外多个研究^[29,30]表明, 将BMSCs移植入受损的肝脏组织中, 通过免疫荧光标记的方法以及体内成像追踪等方式均提示了移植的BMSCs可在肝脏有效的定植, 此外部分研究还对比了BMSCs移植入肝损伤组和空白对照组的肝脏, 结果显示BMSCs在肝损伤

组的肝脏中定植的数量、分布范围明显高于空白对照组。

本研究结果显示: 移植后1 wk, BMSCs移植组、HIRI组的血清ALT、AST、MDA水平明显高于对照组, SOD活性明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 移植后2、3 wk, BMSCs移植组ALT、AST、MDA水平与HIRI组比较明显下调, SOD活性明显升高(均 $P<0.05$), 但与对照组SOD活性仍偏低($P<0.05$)。结果说明了, 移植组大鼠肝功能在BMSCs移植后明显改善, 脂质过氧化反应程度减轻, 进一步论证了BMSCs移植可促进修复HIRI。此外, 本研究也显示移植后2、3 wk, BMSCs移植组TNF- α 和IL-18水平与HIRI组比较明显下调, 肝脏组织病理性改变明显减轻, 提示BMSCs移植对HIRI具有明显保护作用。研究^[31,32]表明, HIRI后肝脏中的Kupffer细胞激活, 分泌大量的TNF- α 、IL-18等炎性因子。TNF- α 可诱导产生氧自由基及脂质过氧化, 是触发HIRI时炎症瀑布效应的关键因子。我们的研究结果提示BMSCs移植可通过减弱HIRI对Kupffer细胞的刺激, 下调TNF- α 和IL-18水平, 对HIRI的发生起到预防保护作用。

肝脏损害基础是发生肝纤维化, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活是肝纤维化发生的中心环节, HSC活化后细胞表型改变, 特征性表达 α -SMA, 导致肝纤维化, 其表达量的高低与HSC活化、肝细胞纤维化程度均呈正相关, 所以, α -SMA表达量的检测, 可较好反应肝脏损伤程度^[33]。本实验中对对照组大鼠HIRI动物模型在恢复肝脏血供后肝功恢复较为缓慢, 出现了肝纤维化的表现, 提示HIRI同样也是肝纤维化的发病机制之一。本实验结果显示BMSCs移植组大鼠肝组织 α -SMA表达水平显著低于HIRI组, 说明BMSCs可抑制损伤肝组织中HSC的活化, 抑制肝细胞发展为纤维母细胞, 肝损害程度减轻。HGF是发现的刺激原代培养肝细胞生长的细胞因子, 具有多种生物学功能, 作为强效的促有丝分裂剂, 在促进成熟肝细胞分裂、血管新生与侧支微循环的建立方面发挥重要作用^[34]。研究发现^[35,36], HGF在肝细胞发生变性、坏死等病理改变后表达增高, 表明HGF可促使肝组织再生与修复。本研究通过利用RT-PCR与Western blot技术检测后发现BMSCs移植组HGF表达量显著高于HIRI组, 表

明BMSCs移植后HGF的表达量增加, 促使肝细胞的增殖与再生, 抑制细胞凋亡, 进一步改善肝细胞纤维化, 从而修复HIRI。

总之, HIRI大鼠经尾静脉注射BMSCs后肝功能明显改善, 病理损伤程度明显减轻, 说明BMSCs移植可以减轻HIRI引起的肝损伤, 其机制可能是通过抑制氧自由基和TNF- α 、IL-18等细胞因子的过度产生, 降低抗氧化物质的消耗, 稳定细胞膜及内环境以及通过诱导调节肝细胞纤维化因子 α -SMA及促进肝细胞有丝分裂因子HGF的表达等途径减轻肝损伤, 更多的作用机制有待于进一步研究。

4 参考文献

- 1 Zheng W, Men H, Li J, Xing Y, Wu B, Wang Z, Li J, Teng D, Shi Y, Li J, Jiang P, Cai J. Global microRNA expression profiling of mouse livers following ischemia-reperfusion injury at different stages. *PLoS One* 2016; 11: e0148677 [PMID: 26859886 DOI: 10.1371/journal.pone.0148677]
- 2 Bal A, Gonul Y, Hazman O, Kocak A, Bozkurt MF, Yilmaz S, Kokulu S, Oruc O, Demir K. Interleukin 18-binding protein ameliorates liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2016; 201: 13-21 [PMID: 26850179 DOI: 10.1016/j.jss.2015.10.008]
- 3 Tong Y, Ding XB, Chen ZX, Jin SQ, Zhao X, Wang X, Mei SY, Jiang X, Wang L, Li Q. WISP1 mediates hepatic warm ischemia reperfusion injury via TLR4 signaling in mice. *Sci Rep* 2016; 6: 20141 [PMID: 26821752 DOI: 10.1038/srep20141]
- 4 Taghizadieh M, Hajipour B, Asl NA, Khodadadi A, Somi MH, Banei M. Combination effect of melatonin and dexamethasone on liver ischemia/reperfusion injury. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 47-53 [PMID: 26810170]
- 5 de Kroon LM, Narcisi R, Blaney Davidson EN, Cleary MA, van Beuningen HM, Koevoet WJ, van Osch GJ, van der Kraan PM. Activin receptor-like kinase receptors ALK5 and ALK1 are both required for TGF β -induced chondrogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One* 2015; 10: e0146124 [PMID: 26720610 DOI: 10.1371/journal.pone.0146124]
- 6 Bi L, Wang G, Yang D, Li S, Liang B, Han Z. Effects of autologous bone marrow-derived stem cell mobilization on acute tubular necrosis and cell apoptosis in rats. *Exp Ther Med* 2015; 10: 851-856 [PMID: 26622404]
- 7 郑盛, 杨涓, 唐映梅. 间充质干细胞在免疫调节中的作用及应用进展. *中国组织工程研究* 2015; 19: 7362-7368
- 8 Yuan S, Jiang T, Zheng R, Sun L, Cao G, Zhang Y. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on acute hepatic failure in rats. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1150-1158 [PMID: 25187814]
- 9 Qingqing M, Xin Z, Meizhong S. Bone marrow mesenchymal stem cells altered the immunoregulatory activities of hepatic natural killer cells. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;

- 38: 689-698 [PMID: 25241998 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.001]
- 10 Dalakas E, Newsome PN, Boyle S, Brown R, Pryde A, McCall S, Hayes PC, Bickmore WA, Harrison DJ, Plevris JN. Bone marrow stem cells contribute to alcohol liver fibrosis in humans. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1417-1425 [PMID: 20025456 DOI: 10.1089/scd.2009.0387]
- 11 Whiting L, Stewart KW, Hay DL, Harris PW, Choong YS, Phillips AR, Brimble MA, Cooper GJ. Glicentin-related pancreatic polypeptide inhibits glucose-stimulated insulin secretion from the isolated pancreas of adult male rats. *Physiol Rep* 2015; 3: pii: e12638 [PMID: 26634904 DOI: 10.14814/phy2.12638]
- 12 Shadrin KV, Morgulis II, Pahomova VG, Rupenko AP, Khlebopros RG. Characteristics of oxygen transport through the surface of the isolated perfused rat liver. *Dokl Biochem Biophys* 2015; 464: 298-300 [PMID: 26518552 DOI: 10.1134/S1607672915050075]
- 13 Sarikus Z, Bedirli N, Yilmaz G, Bagriacik U, Bozkirli F. The effects of epidural bupivacaine on ischemia/reperfusion-induced liver injury. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117: 41-46 [PMID: 26810169]
- 14 Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ* 2016; 23: 369-379 [PMID: 26794443 DOI: 10.1038/cdd.2015.158]
- 15 Guan L, Liu H, Fu P, Li Z, Li P, Xie L, Xin M, Wang Z, Li W. The protective effects of trypsin inhibitor on hepatic ischemia-reperfusion injury and liver graft survival. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1429835 [PMID: 26783413 DOI: 10.1155/2016/1429835]
- 16 Go KL, Lee S, Zendejas I, Behrns KE, Kim JS. Mitochondrial dysfunction and autophagy in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 183469 [PMID: 26770970 DOI: 10.1155/2015/183469]
- 17 Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, Adam R, Roselló-Catafau J. Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 169-179 [PMID: 26745388 DOI: 10.1517/14656566.2016.1115015]
- 18 Striffler G, Tuboly E, Szél E, Kaszonyi E, Cao C, Kaszaki J, Mészáros A, Boros M, Hartmann P. Inhaled methane limits the mitochondrial electron transport chain dysfunction during experimental liver ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016; 11: e0146363 [PMID: 26741361 DOI: 10.1371/journal.pone.0146363]
- 19 Wang Y, Liu ZS, Zhang SL, Diao QX, Ge YJ. Effect and Mechanism of Portal Blood Stasis Removal on Intestinal Endotoxemia and Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. *Transplant Proc* 2015; 47: 2752-2756 [PMID: 26680087 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.09.039]
- 20 Yang HJ, Tang LM, Zhou XJ, Qian J, Zhu J, Lu L, Wang XH. Ankaflavin ameliorates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 619-625 [PMID: 26663010]
- 21 Jia S, Liu X, Li W, Xie J, Yang L, Li L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma negatively regulates the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward myofibroblasts in liver fibrogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 2085-2100 [PMID: 26599535 DOI: 10.1159/000438567]
- 22 Lin J, Meng L, Yao Z, Chen S, Yang J, Tang Z, Lin N, Xu R. Use an alginate scaffold-bone marrow stromal cell (BMSC) complex for the treatment of acute liver failure in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 12593-12600 [PMID: 26550170]
- 23 Lukashyk SP, Tsyrukunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal bone marrow-derived stem cells transplantation in patients with HCV related liver cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 217-221 [PMID: 26356872 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00027]
- 24 Guo CH, Han LX, Wan MR, Deng GJ, Gan JH. Immunomodulatory effect of bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes in patients with decompensated liver cirrhosis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7039-7046 [PMID: 26125913 DOI: 10.4238/2015.June.26.13]
- 25 Zou Z, Cai Y, Chen Y, Chen S, Liu L, Shen Z, Zhang S, Xu L, Chen Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury and regulate the expression of fibrinogen-like-protein 1 and signal transducer and activator of transcription 3. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2089-2097 [PMID: 25901902 DOI: 10.3892/mmr.2015.3660]
- 26 Song YM, Lian CH, Wu CS, Ji AF, Xiang JJ, Wang XY. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplanted via the portal vein or tail vein on liver injury in rats with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 2015; 9: 1292-1298 [PMID: 25780424]
- 27 郑盛, 肖琼怡, 殷芳. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝功能衰竭大鼠肝组织miRNA-155和TNF-α表达的影响. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)* 2014; 4: 79-83
- 28 郑盛, 尤丽英. 间充质干细胞分化为功能性肝细胞的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 396-400
- 29 Shiratsuki S, Terai S, Murata Y, Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K, Burganova G, Quintanilha LF, Sakaida I. Enhanced survival of mice infused with bone marrow-derived as compared with adipose-derived mesenchymal stem cells. *Hepatol Res* 2015; 45: 1353-1359 [PMID: 25692387 DOI: 10.1111/hepr.12507]
- 30 Wang X, Zhao W, Wang J, Shi K, Qin X, Kong Q, Wang G, Mu L, Li H, Sun B, Shi L. Bone marrow stromal cells inhibit the activation of liver cirrhotic fat-storing cells via adrenomedullin secretion. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1325-1334 [PMID: 25445161 DOI: 10.1007/s10620-014-3423-9]
- 31 Lim C, Broqueres-You D, Brouland JP, Merkulova-Rainon T, Faussat AM, Hilal R, Rouquie D, Eveno C, Audollent R, Levy BI, Pocard M. Hepatic ischemia-reperfusion increases circulating bone marrow-derived progenitor cells and tumor growth in a mouse model of colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2013; 184: 888-897 [PMID: 23726239 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.069]
- 32 Jin G, Qiu G, Wu D, Hu Y, Qiao P, Fan C, Gao F. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inhibiting apoptosis in rats. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1395-1401 [PMID: 23589072 DOI: 10.3892/

- ijmm.2013.1340]
- 33 Iswandana R, Pham BT, van Haaften WT, Luangmonkong T, Oosterhuis D, Mutsaers HA, Olinga P. Organ- and species-specific biological activity of rosmarinic acid. *Toxicol In Vitro* 2016; 32: 261-268 [PMID: 26804033 DOI: 10.1016/j.tiv.2016.01.009]
- 34 Ma H, Shi X, Yuan X, Ding Y. IL-1 β siRNA adenovirus benefits liver regeneration by improving mesenchymal stem cells survival after acute liver failure. *Ann Hepatol* 2016; 15: 260-270 [PMID: 26845604 DOI: 10.5604/16652681.1193723]
- 35 Wu JP, Ho TJ, Tsai CC, Yeh YL, Lin CC, Lin KH, Hsieh DJ, Chen LM, Pan LF, Huang CY. Hepatoprotective effects of traditional Chinese medicine on liver fibrosis from ethanol administration following partial hepatectomy. *Chin J Physiol* 2015; 58: 393-403 [PMID: 26717918 DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD339]
- 36 Kanazawa H, Fujimoto Y, Teratani T, Iwasaki J, Kasahara N, Negishi K, Tsuruyama T, Uemoto S, Kobayashi E. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia reperfusion injury in a rat model. *PLoS One* 2011; 6: e19195 [PMID: 21559442 DOI: 10.1371/journal.pone.0019195]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 厦门大学附属第一医院保健病房 福建省厦门市 361003

黄滨, 厦门医学高等专科学校临床系 福建省厦门市 361008

郭南京, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症防治方面的研究。

福建省卫生厅青年科研课题基金资助项目, No. 2013-2-87

作者贡献分布: 郭南京与李津对此文所作贡献两均等; 郭南京与李津负责研究过程、数据分析和论文写作; 朱雨霏与郭丽蓉负责试剂提供; 陈庆福负责研究过程; 黄滨负责课题设计、研究过程、数据分析和论文写作。

通讯作者: 黄滨, 讲师, 主治医师, 361008, 福建省厦门市思明区岩前路8号, 厦门医学高等专科学校临床系. hhgbin@163.com

收稿日期: 2016-01-11

修回日期: 2016-02-28

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-18

Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK

Nan-Jing Guo, Jin Li, Yu-Fei Zhu, Li-Rong Guo, Qing-Fu Chen, Bin Huang

Nan-Jing Guo, Jin Li, Yu-Fei Zhu, Li-Rong Guo, Qing-Fu Chen, VIP Wards, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Bin Huang, Department of Clinical Medicine, Xiamen Medical College, Xiamen 361008, Fujian Province, China

Supported by: Fund of Health Department of Fujian Province, No. 2013-2-87

Correspondence to: Bin Huang, Lecturer, Attending Physician, Department of Clinical Medicine, Xiamen Medical College, 8 Yanqian Road, Siming District, Xiamen 361008, Fujian Province, China. hhgbin@163.com

Received: 2016-01-11

Revised: 2016-02-28

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To detect the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist exenatide (EXE) on fat deposition in liver cells and explore the underlying mechanism.

METHODS: A HepG2 cell deposition model was induced with palmitic acid (PA). After cells were incubated with different doses of EXE (25-100 nmol/L) and PA (500 μ mol/L) for 24 h, fatty deposition was assessed by oil red O staining and the level of intracellular triglyceride (TG). Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of lipid metabolism related genes, including fatty acid synthase (FAS), tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin 6 (IL-6). The expression of p-AMPK and AMPK protein was tested by Western blot. An AMPK inhibitor was used to explore the role of AMPK in fat deposition and inflammation.

RESULTS: Compared with the control group, PA significantly elevated TG and oil red O content, as well as the expression of FAS in HepG2 cells ($P < 0.05$). EXE significantly inhibited PA induced elevation of TG and oil red O content, as well as FAS gene expression in a

■背景资料

目前, 国内外还没有对于肝脏细胞脂肪沉积特效的治疗药物。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活GLP-1受体的多肽, 是治疗2型糖尿病的上市药物。临床及实验研究已证实GLP-1受体激动剂具有抗脂质沉积及抗炎的作用, 然而机制尚不明确。腺苷酸激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种调控糖脂代谢的关键酶, 其激活还具有抗炎作用。本文探索AMPK在GLP-1调控肝细胞脂质沉积及炎症反应中的作用。

■同行评议者

李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

■ 研究前沿

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病治疗药物研究一直是该领域的热点、难点。研究表明, 抗氧化剂、胰岛素增敏剂、降脂药物具有治疗NAFLD的作用, 然而这些药物治疗NAFLD的疗效并不显著, 缺乏针对性的药物。

dose dependent manner ($P < 0.05$). The expression of TNF- α and IL-6 significantly increased in the PA treated group ($P < 0.05$). EXE significantly inhibited the expression of TNF- α and IL-6 in PA treated HepG2 cells ($P < 0.05$). Co-treatment with AMPK inhibitor significantly reduced the effect of EXE on AMPK, and reduced the inhibitory effect of EXE on fatty deposition and PA induced FAS activation ($P < 0.05$). AMPK inhibitor significantly diminished the inhibitory effect of EXE on TNF- α and IL-6 activation induced by PA ($P < 0.05$).

CONCLUSION: EXE reduces fatty acid induced fatty deposition and inflammatory response in liver cells through activation of AMPK.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exenatide; Fatty deposition; Inflammation; AMP-activated protein kinase

Guo NJ, Li J, Zhu YF, Guo LR, Chen QF, Huang B. Exenatide inhibits fatty acid induced hepatocyte steatosis and inflammation through activating AMPK. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1649-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1649.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1649>

摘要

目的: 探讨胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂艾塞那肽(exenatide, EXE)对肝细胞脂肪沉积作用及机制。

方法: 采用棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导HepG2细胞沉积模型, 将不同剂量的EXE(25-100 nmol/L)与PA(500 μ mol/L)共同孵育24 h。采用油红O染色及细胞内甘油三酯(triglyceride, TG)含量检测观察脂肪沉积程度; 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达; Western blot检测p-腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及AMPK表达。我们还采用AMPK抑制剂对调控AMPK在EXE抑制脂肪沉积及炎症反应中的作用进一步的验证。

结果: PA显著升高HepG2细胞中的TG及油红O含量, 增加FAS的表达, 与对照组比较有

统计学差异(均 $P < 0.05$)。EXE能剂量依赖性抑制PA诱导的TG及油红O含量升高及FAS基因激活, 与PA组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。PA处理组TNF- α 、IL-6的表达较对照组显著升高, 与对照组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。EXE能剂量依赖性抑制PA诱导TNF- α 、IL-6的表达升高, 与PA组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。AMPK抑制剂能显著降低EXE对AMPK的激活作用, 还显著降低了EXE对PA诱导脂肪沉积及FAS激发的抑制作用, 与EXE单独作用组比较有统计学差异(均 $P < 0.05$)。此外, AMPK抑制剂能显著降低EXE对PA诱导TNF- α 、IL-6激活的抑制作用, 与EXE单独作用组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

结论: EXE可能通过激活AMPK减少脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 艾塞那肽; 脂肪沉积; 炎症; 腺苷酸激活的蛋白激酶

核心提示: 本文探索了胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)激动剂治疗非酒精性脂肪性肝病的机制, 结果显示GLP-1激动剂艾塞那肽(exenatide, EXE)通过激活腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)抑制脂肪酸诱导的肝细胞脂肪沉积及炎症反应, 为EXE治疗非酒精性脂肪性肝病的临床应用提供了实验依据。

郭南京, 李津, 朱雨霏, 郭丽蓉, 陈庆福, 黄滨. 艾塞那肽通过激活AMPK抑制脂肪酸诱导肝细胞脂肪沉积及炎症反应. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1649-1657 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1649.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1649>

0 引言

近年来, 随着生活水平的提高, 脂质代谢紊乱疾病的发病率快速提高, 如非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在我国已经发展为第二大肝脏疾病, 仅次于病毒性肝炎^[1]。NAFLD发生的主要病理改变是肝脏细胞的脂质沉积, 但目前国内外还没有对于肝脏细胞脂肪沉积特效的治疗药物。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活

GLP-1受体的多肽^[2]. GLP-1受体激动剂能促进血糖依赖性的胰岛素分泌, 抑制餐后胰高血糖素释放, 延缓胃排空, 减轻体质量^[3]. 近年来有临床及实验研究^[4]均证实GLP-1受体激动剂具有抗脂质沉积的作用, 然而机制尚不明确. 腺苷酸激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被发现与各种代谢综合征相关疾病的发病关系密切. AMPK对于脂质稳态的调控是由于提高了线粒体功能增加脂肪的代谢, 并通过抑制脂肪酶活性降低脂肪的合成^[5]. 除了显著的调节脂质稳态作用外, AMPK还有显著的抗炎症效应使得AMPK成为了目前脂质沉积的研究热点^[6]. 本文将探讨AMPK在艾塞那肽(exenatide, EXE)防治肝细胞脂肪沉积及炎症反应中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 艾塞那肽购自美国礼来公司, 胎牛血清、DMEM培养基购自GIBICO公司; 棕榈酸(palmitic acid, PA)、油红O购自美国Sigma公司; BML-275购自Santa公司; p-AMPK、AMPK抗体购自CST公司; 脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)抗体购自Bioworld公司; GAPDH抗体购自Santa公司; BCA蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术公司; 甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂盒购自南京建成生物科技有限公司. 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)引物购自Lifetechnologies公司; 逆转录试剂盒及qRT-PCR试剂盒购自Takara公司. HepG2细胞株, 购自中国科学院细胞所(上海)细胞库并保存于本实验室. HepG2细胞用含有10%胎牛血清的DEME培养液, 在37℃、50 mL/L CO₂培养, 2-3 d后1:3传代, 对数生长期细胞用于实验.

1.2 方法

1.2.1 分组: 为了探索EXE对脂肪沉积、炎症反应及AMPK激活的影响, 我们将细胞分成以下各组: 对照组(Control, 等体积DMSO)、PA组(PA, 500 μmol/L)、EXE低剂量组(EXE-L, 500 μmol/L PA+50 nmol/L EXE)、EXE高剂量组(EXE-H, 500 μmol/L PA+100 nmol/L EXE). 为了探索AMPK在EXE抑制脂肪沉积、炎症反应中的作用, 我们将细胞分为以下各组: 对照组(Control, 等体积DMSO)、PA组(PA, 500 μmol/L PA)、EXE高剂量组(EXE-H, 500

μmol/L PA+100 nmol/L EXE)、EXE高剂量+AMPK抑制剂BML-275组(EXE-H+BML-275, 500 μmol/L PA+100 nmol/L EXE+10 μmol/L BML-275).

1.2.2 油红O染色: HepG2细胞在不同处理作用下培养48 h后, 弃去原细胞培养液, PBS漂洗3次, 用4%多聚甲醛固定细胞15 min, PBS漂洗3次, 新鲜配置的油红O染色液室温孵育30 min, PBS洗2次, 显微镜下拍摄图片. 为了量化细胞内的油红O含量, 新鲜配置的油红O染色液室温孵育30 min, PBS洗2次, 加入异丙醇室温下孵育5 min溶解油红O, 在510 nm处测定OD值.

1.2.3 细胞内甘油三酯含量检测: HepG2细胞在不同处理作用下培养48 h后, 弃去原细胞培养液, PBS洗2-3次, 加入细胞裂解液, 氯仿/甲醇混合溶液(2:1, v/v)提取细胞内脂质, 采用TG检测试剂盒检测TG含量.

1.2.4 qRT-PCR: 采用qRT-PCR检测mRNA表达水平. HepG2细胞加入1 mL/孔TRIzol, 室温裂解10 min, 加入0.2 mL三氯甲烷, 剧烈颠倒混匀15 s. 静置10 min后4℃ 12000 r/min, 离心15 min, 吸取上层水样层加入0.5 mL异丙醇, 颠倒混匀后, 25℃放置10 min, 4℃ 12000 r/min离心15 min, 移去上清. 750 mL/L乙醇1 mL沉淀RNA, 4℃ 7500 r/min离心5 min, 在防止丢失RNA沉淀的前提下吸尽上清, 静置以挥发乙醇. DEPC水30 μL溶解RNA, 参照Takara逆转录试剂盒说明书进行逆转录. 以GAPDH作为内参, 按SYBR Premix Ex Taq试剂盒说明书进行qRT-PCR检测. 实验所用引物序列如表1.

1.2.5 Western blot检测: PBS洗涤HepG2细胞3次, 加入RIPA细胞裂解液充分裂解细胞, 4℃超速离心(12000 r/min, 5 min)收集各组上清液, 用BCA法测定蛋白浓度. 收集的蛋白提取物加入5×SDS-PAGE蛋白上样缓冲液, 100℃加热5 min使蛋白变性. 取15 μg总蛋白加入SDS-PAGE凝胶加样孔内电泳分离. 将凝胶分离的蛋白转移至PVDF膜, 转移膜置于含5%脱脂奶粉的TBST缓冲液(含0.05% Tween-20)中封闭2 h, 加入一抗p-AMPK(1:1000)、AMPK(1:1000)、FAS(1:1000)、GAPDH(1:1000) 4℃孵育过夜, TBST缓冲液洗涤3次, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5000) 37℃孵育2-3 h, 蛋白条带通过ECL液荧光显色, X线曝光拍照, 用Image J软件分析结果.

■ 相关报道

近年来有临床研究发现艾塞那肽(exenatide, EXE)能降低2型糖尿病合并NAFLD患者的肝酶水平. 实验研究发现, EXE可以减少ob/ob肥胖大鼠的肝脏脂肪含量, 提示可能对于NAFLD有一定的治疗效果. 还有研究发现, EXE能抑制NAFLD小鼠模型的肝脏脂质沉积.

■ 创新盘点

国内未见有EXE调控AMPK治疗NAFLD的报道。在国外, 2014年*Diabetes*杂志报道EXE能调控AMPK上游激酶Sirt1抑制NAFLD的发展, 但是该研究没有对AMPK在EXE调控NAFLD中的作用进行验证, 也未探索AMPK在EXE抑制脂肪酸诱导炎症中的作用。

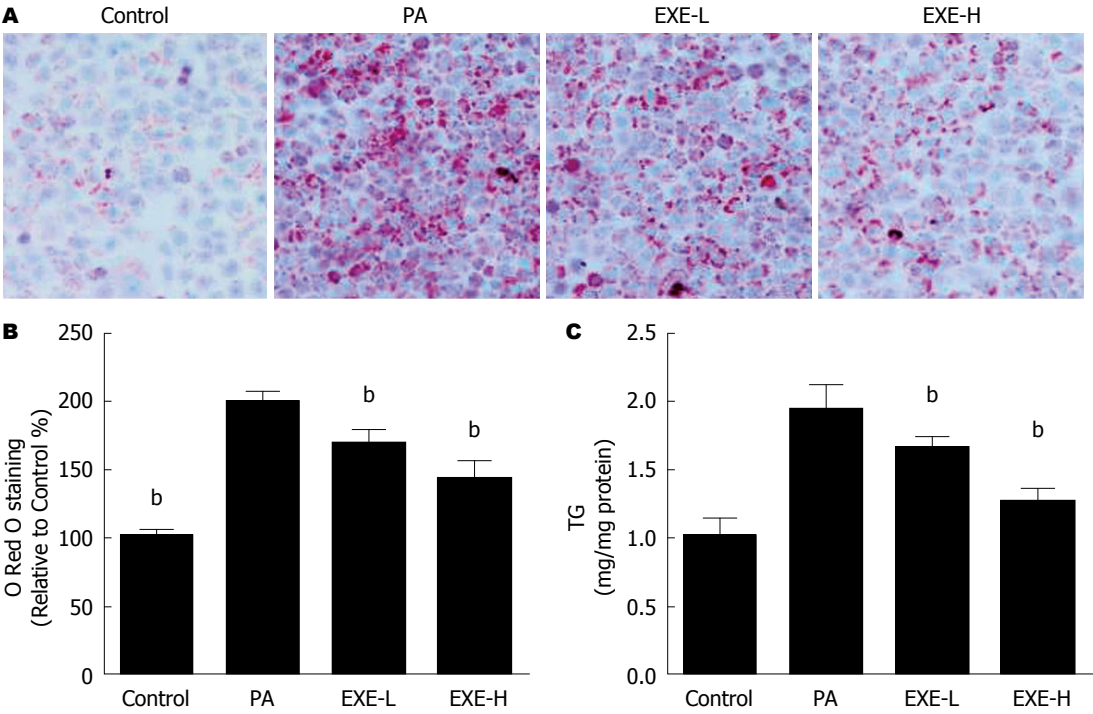


图 1 EXE对PA诱导肝细胞脂质沉积的影响。A: 油红O染色图像($\times 200$); B: 油红O染色定量; C: TG含量。* $P < 0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; FAS: 脂肪酸合酶。

表 1 qRT-PCR引物序列

基因	引物	扩增长度(bp)
FAS	上游: 5'-CTA GGT TTG ATG CCT CCT TCT T-3'	98
	下游: 5'-GAT GGC TTC ATA GGT GAC TTC C-3'	
TNF- α	上游: 5'-CCA GGG ACC TCT CTC TAA TCA-3'	106
	下游: 5'-TCA GCT TGA GGG TTT GCT AC-3'	
IL-6	上游: 5'-GGA GAC TTG CCT GGT GAA A-3'	99
	下游: 5'-CTG GCT TGT TCC TCA CTA CTC-3'	
GAPDH	上游: 5'-GGT GTG AAC CAT GAG AAG TAT GA-3'	123
	下游: 5'-GAG TCC TTC CAC GAT ACC AAA G-3'	

FAS: 脂肪酸合酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析, 实验数据采用mean \pm SD表示, 组间差异比较采用单因素方差分析法, 方差齐性采用LSD进行两两比较, 方差不齐则采用Dunnetts T3进行两两比较, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EXE抑制PA诱导肝细胞脂质沉积 油红O染色结果如图1A, B所示, 空白对照组中HepG2细胞呈近卵球形生长, 边缘清晰, 胞浆丰富, 细胞边缘未见红色油滴沉积。PA处理组中, 细胞

内可见明显的红色脂滴环绕于胞核周围, 油红O染色含量显著高于对照组, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同浓度EXE处理组的红色脂滴较PA组显著降低, 油红O染色含量显著低于PA, 与PA组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。细胞内TG含量结果如图1C所示, PA处理组的TG含量较对照组显著升高($P < 0.01$)。与PA组相比, EXE-H、EXE-L组中的TG均下降($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

2.2 EXE对PA组FAS、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6及AMPK活性的影响 与对照组相比, PA组的FAS的蛋白表达水平、mRNA表达水平显著升

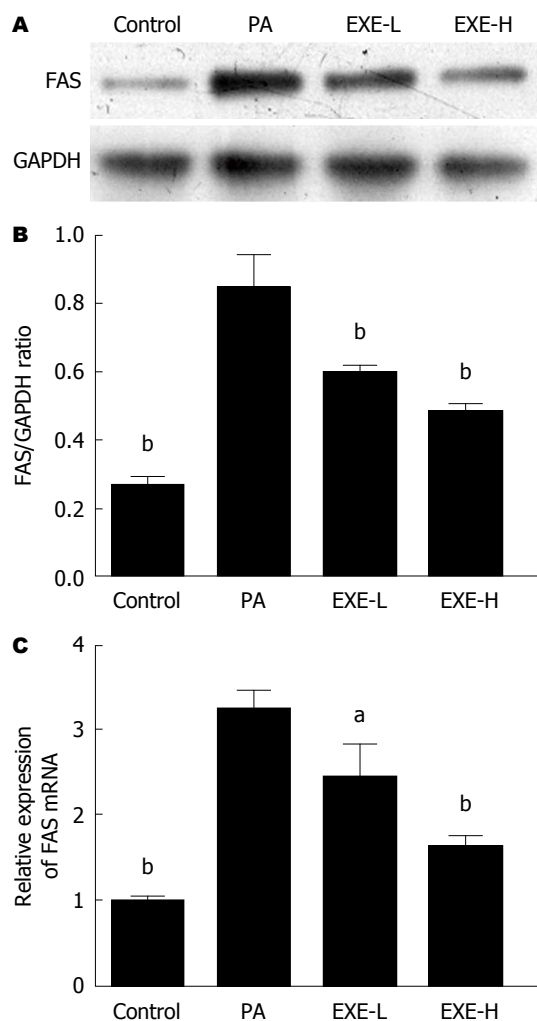


图2 EXE对PA诱导FAS的表达的影响。A: FAS表达条带图; B: 对蛋白表达的影响; C: 对mRNA表达的影响。* $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸。

高($P<0.01$)(图2); PA组的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6表达水平显著升高($P<0.01$); PA组的p-AMPK表达水平显著降低($P<0.01$); 与PA组比较, EXE-H、EXE-L组中的FAS蛋白表达水平、mRNA表达水平均下降($P<0.05$, $P<0.01$)。qRT-PCR显示出与Western blot相同的趋势。与PA组比较, EXE-H、EXE-L组中的TNF- α 水平、IL-6水平均下降($P<0.01$)(图3A, B)。EXE-H、EXE-L组中的p-AMPK水平均显著升高($P<0.01$)(图3C, D)。

2.3 BML-275的阻断作用 与BML-275、EXE(100 nmol/L)共同孵育预处理48 h后, EXE及BML-275共处理组的p-AMPK表达显著低于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(图4)。油红O定量及TG含量均显著高于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义(油红O: $P<0.05$;

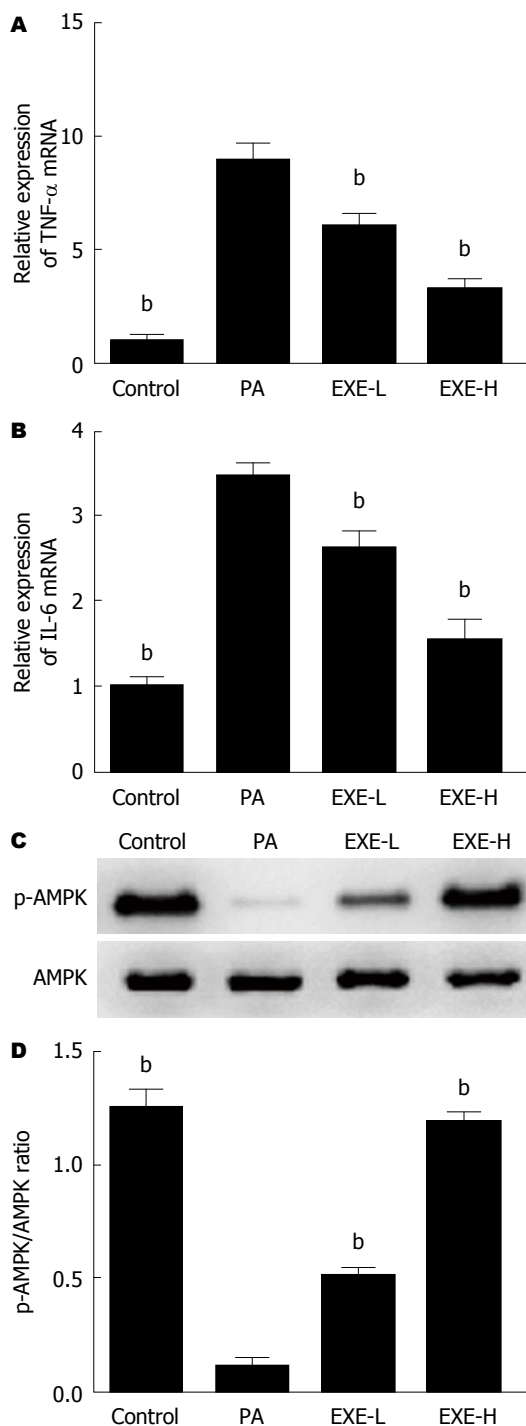


图3 EXE对PA组TNF- α 、IL-6及AMPK活性的影响。A: TNF- α 相对表达量; B: IL-6相对表达量; C: p-AMPK表达条带图; D: EXE对PA处理肝细胞AMPK活性的影响。^b $P<0.01$ vs PA组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6; AMPK: 腺苷酸激活的蛋白激酶。

TG: $P<0.01$)(图5)。EXE、BML-275共处理组的FAS的蛋白及mRNA表达显著高于EXE单独处理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(图6A-C)。EXE、BML-275共处理组的TNF- α 、IL-6表达均显著高于EXE单独处

■名词解释

GLP-1受体激动剂: 是一类具有与GLP-1相似结构, 能激活GLP-1受体的多肽, 能促进血糖依赖性的胰岛素分泌, 抑制餐后胰高血糖素释放, 延缓胃排空; 非酒精性脂肪性肝病: 指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。

同行评价

本文研究内容具有重要的意义, 研究具有一定的创新性.

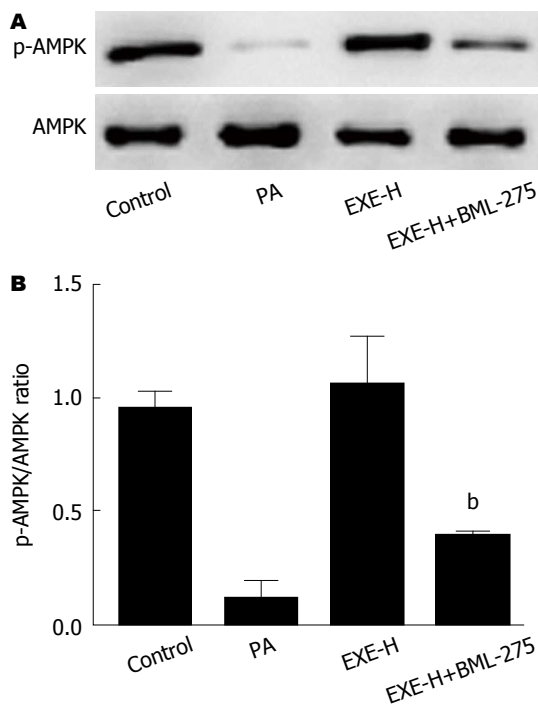


图4 BML-275对EXE激活AMPK的影响. A: AMPK表达条带图; B: AMPK表达量. ^b $P < 0.01$ vs EXE-H组. EXE: 艾塞那肽; AMPK: 腺苷酸激活的蛋白激酶.

理组, 与单独预处理组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图6D, E).

3 讨论

随着社会的进步, 脂质代谢性疾病成为了影响人类健康的主要原因, 如NAFLD已经取代了乙型肝炎成为了中国人最主要的慢性肝病^[7,8]. NAFLD突出表现是弥漫性的肝细胞脂肪性病变, 包括脂肪肝、脂肪性肝炎以及肝硬化等^[9]. 肝脏脂质沉积是NAFLD的主要原因, 而造成肝脏脂质沉积的发病机制目前尚未完全清楚, 目前占主流的观点是由脂肪代谢紊乱、炎症反应等原因.

目前对于肝脏脂肪沉积并没有非常特效的药物, 实验研究证明二甲双胍^[10,11]、罗格列酮^[12]等有减少胰岛素抵抗效果的降糖药物, 以及抗氧化药物如维生素E^[13], 降脂药如吉非贝齐^[14], 有一定的治疗作用, 但效果并不理想. GLP-1受体激动剂EXE于2005年上市, 是一种肠促胰岛素系统的新型降糖药物, 主要通过GLP-1结合后发挥作用, 在治疗糖尿病的同时可以减轻患者的体质量和胰岛素抵抗状态^[15]. 近年来有临床研究^[16,17]发现EXE能降低2型糖尿病合并NAFLD患者的肝酶水平. 实验研究^[18,19]发

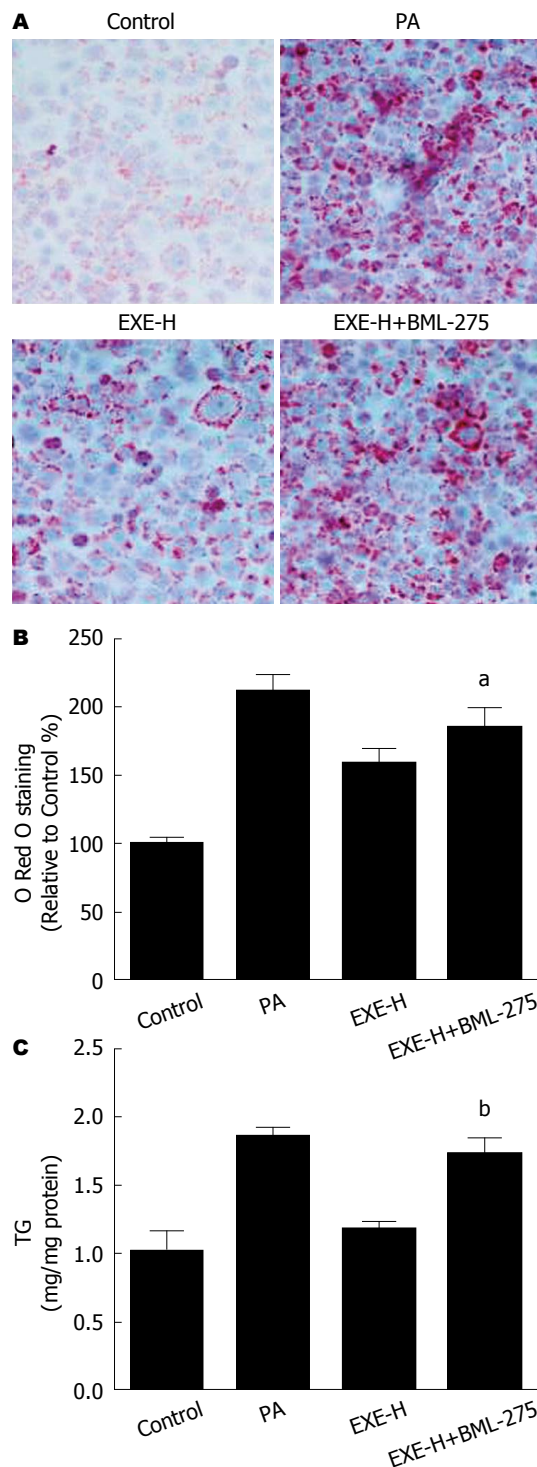


图5 BML-275对EXE抑制PA诱导脂肪沉积的影响. A: 油红O染色图像($\times 200$); B: 油红O染色定量; C: TG含量. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs EXE-H组. EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; TG: 甘油三酯.

现, EXE可以减少ob/ob肥胖大鼠的肝脏脂肪含量, 提示可能对于NAFLD有一定的治疗效果. 还有研究^[20]发现, EXE能抑制NAFLD小鼠模型的肝脏脂质沉积. 本研究用PA诱导HepG2脂肪沉积模型, 同时以不同剂量的EXE处理该细

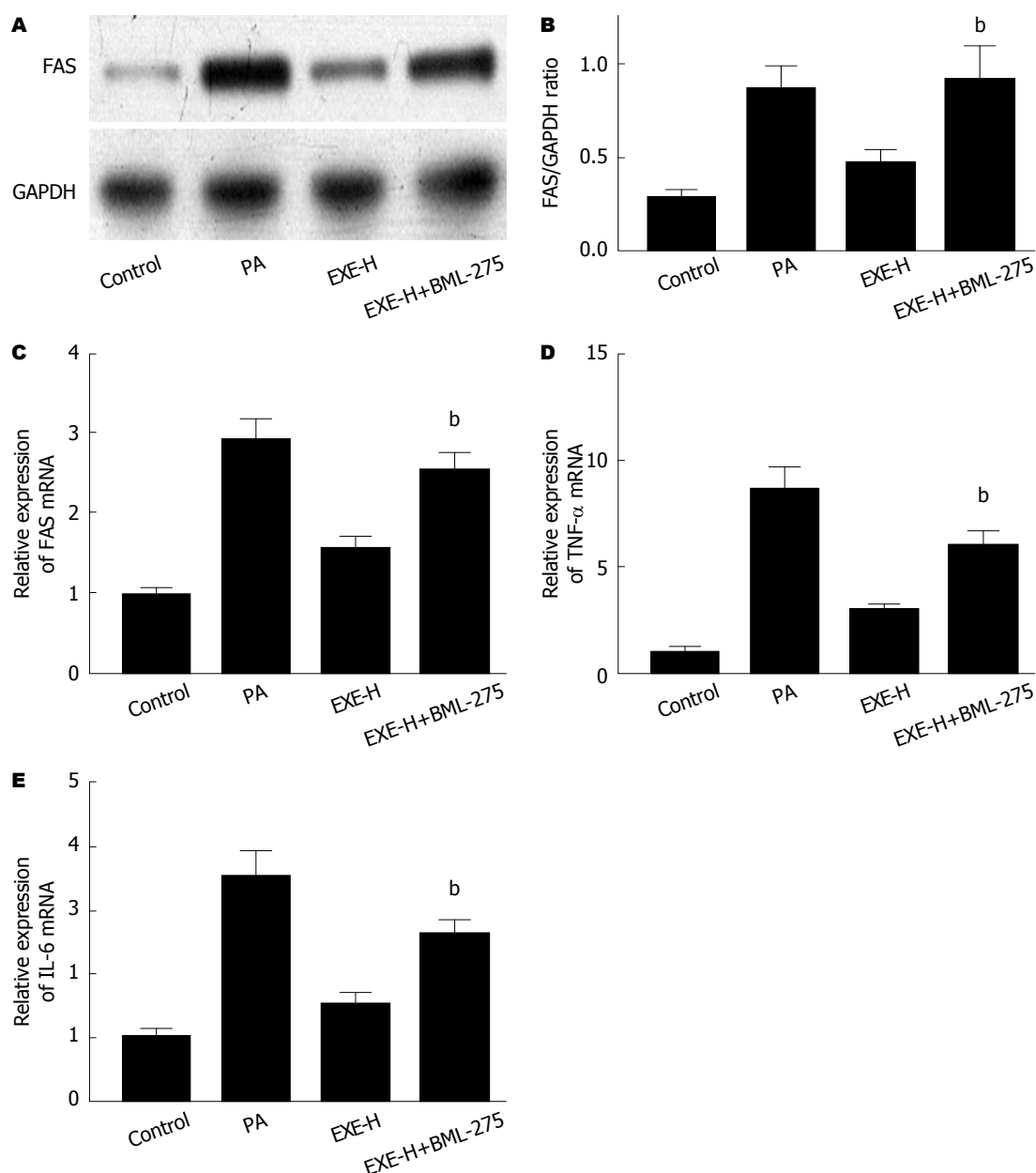


图 6 BML-275对EXE抑制PA诱导FAS、TNF- α 、IL-6表达的影响。A: FAS表达条带图; B: 对FAS蛋白表达的影响; C: 对FAS mRNA表达的影响; D: TNF- α 相对表达量; E: IL-6相对表达量。^b $P < 0.01$ vs EXE-H组。EXE: 艾塞那肽; PA: 棕榈酸; FAS: 脂肪酸合酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。

胞,发现细胞内的TG水平显著下降降低,表明GLP-1受体激动剂EXE具有改善脂质沉积和脂质代谢紊乱状态的作用。

AMPK具有显著的调节脂质稳态作用及抗炎效应^[21]。AMPK复合物由 α 、 β 、 γ 三个亚单位构成,其中 α 亚单位的磷酸化对AMPK活性起重要调节作用,当 α 中172位苏氨酸磷酸化后,AMPK变为有活动的p-AMPK形式,AMPK激活后可以增加葡萄糖的摄取,脂肪酸的氧化等,在肝脏脂质稳态的调节及炎症反应发挥重要作用^[21,22]。AMPK对于脂质代谢的影

响是通过抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、FAS等脂肪酶的活性抑制脂肪合成,同时增加脂肪酸的氧化等方式^[5,23]。本次实验中PA显著抑制HepG2细胞中p-AMPK表达,增加FAS的表达,提示PA能抑制AMPK通路的激活。我们还发现EXE能剂量依赖性抑制PA对AMPK的抑制及对FAS基因激活作用。为了进一步研究其作用机制,我们使用了AMPK的抑制剂BML-275研究EXE对于脂肪沉积的作用。BML-275能显著降低EXE对AMPK的激活作用,还显著降低了EXE对PA诱导脂肪沉积及FAS激动的抑制作

用, 与EXE单独作用组比较有统计学差异。我们结果提示EXE可能通过激活AMPK抑制游离脂肪酸诱导的肝脏脂肪沉积。

既往研究^[24]表明炎症反应在NAFLD的发展过程中起了关键的作用。NAFLD患者外周血TNF- α 、IL-6等炎症因子水平升高^[25,26]。采用TNF- α 抗体能抑制NAFLD的炎症反应, 减少了肝细胞坏死和脂质沉积^[27,28]。本项目研究发现, EXE能剂量依赖性的降低PA诱导的TNF- α 、IL-6表达升高。这提示, EXE具有抗炎作用。研究^[29]证实AMPK除了在脂代谢的调节作用外, 在体内炎症过程也发挥重要作用, 有研究^[30]表明在游离脂肪酸刺激的小鼠巨噬细胞中, AMPK可以显著抑制NF- κ B的活性及TNF- α 的表达; 在大鼠巨噬细胞和小胶质细胞中, 转染AMPK可减少LPS导致的TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的表达^[31]。本次实验中, PA处理组TNF- α 、IL-6的表达较对照组显著升高, 而EXE能剂量依赖性抑制PA诱导TNF- α 、IL-6的表达升高。为了进一步验证AMPK在EXE抗炎中的作用, 实验中使用AMPK抑制剂BML-275进行实验, AMPK抑制剂能显著降低EXE对PA诱导TNF- α 、IL-6激活的抑制作用, 表明EXE可能通过激活AMPK减少脂肪酸诱导肝细胞炎症反应。

总之, GLP-1受体激动剂EXE可能有缓解脂质沉积的效应, 该作用可能与激活AMPK有关。因此, GLP-1受体激动剂EXE有可能成为治疗脂质代谢紊乱疾病(如NAFLD)的有效药物。

4 参考文献

- 1 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 2 Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context* 2015; 4: 212283 [PMID: 26213556 DOI: 10.7573/dic.212283]
- 3 Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity* (Silver Spring) 2015; 23: 1119-1129 [PMID: 25959380 DOI: 10.1002/oby.21107]
- 4 Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2013; 123: 2764-2772 [PMID: 23863634 DOI: 10.1172/JCI67227]
- 5 Lee JW, Choe SS, Jang H, Kim J, Jeong HW, Jo H, Jeong KH, Tadi S, Park MG, Kwak TH, Man Kim J, Hyun DH, Kim JB. AMPK activation with glabridin ameliorates adiposity and lipid dysregulation in obesity. *J Lipid Res* 2012; 53: 1277-1286 [PMID: 22493094 DOI: 10.1194/jlr.M022897]
- 6 Kumase F, Takeuchi K, Morizane Y, Suzuki J, Matsumoto H, Kataoka K, Al-Moujahed A, Maidana DE, Miller JW, Vavvas DG. AMPK-Activated Protein Kinase Suppresses Ccr2 Expression by Inhibiting the NF- κ B Pathway in RAW264.7 Macrophages. *PLoS One* 2016; 11: e0147279 [PMID: 26799633 DOI: 10.1371/journal.pone.0147279]
- 7 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的研究现状与展望. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 999-1001
- 8 Baršić N, Lerotić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, Duvnjak M. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3945-3954 [PMID: 22912545 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3945]
- 9 Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302 [PMID: 19359149 DOI: 10.1016/j.numecd.2008.12.015]
- 10 Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003 [PMID: 10973319 DOI: 10.1038/79697]
- 11 Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28 [PMID: 15225167 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02025.x]
- 12 Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-1115 [PMID: 15625656]
- 13 Fukui A, Kawabe N, Hashimoto S, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Nakaoka K, Ohki M, Takagawa Y, Takamura T, Kamei H, Yoshioka K. Vitamin E reduces liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2749-2756 [PMID: 26644818 DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2749]
- 14 Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 611-623 [PMID: 12739988 DOI: 10.1517/14656566.4.5.611]
- 15 Madsbad S. A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26511102 DOI: 10.1111/dom.12596]
- 16 Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 702-708 [PMID: 24402015]
- 17 Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 521-529 [PMID: 24823873 DOI: 10.1002/dmrr.2561]

- 18 Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008; 29: 367-379 [PMID: 18292465 DOI: 10.1210/er.2007-0031]
- 19 Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-181 [PMID: 16374859 DOI: 10.1002/hep.21006]
- 20 Kawaguchi T, Itou M, Taniguchi E, Sata M. Exendin 4, a glucagon like peptide 1 receptor agonist, modulates hepatic fatty acid composition and $\Delta 5$ desaturase index in a murine model of non alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Med* 2014; 34: 782-787 [PMID: 24993337 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1826]
- 21 O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature* 2013; 493: 346-355 [PMID: 23325217 DOI: 10.1038/nature11862]
- 22 Hardie DG. AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metab* 2014; 20: 939-952 [PMID: 25448702 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.013]
- 23 Liu JF, Ma Y, Wang Y, Du ZY, Shen JK, Peng HL. Reduction of lipid accumulation in HepG2 cells by luteolin is associated with activation of AMPK and mitigation of oxidative stress. *Phytother Res* 2011; 25: 588-596 [PMID: 20925133 DOI: 10.1002/ptr.3305]
- 24 Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016 Feb 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26841783 DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x]
- 25 Poniachik J, Csendes A, Díaz JC, Rojas J, Burdiles P, Maluenda F, Smok G, Rodrigo R, Videla LA. Increased production of IL-1 α and TNF- α in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-257 [PMID: 16564703 DOI: 10.1016/j.cyto.2006.02.006]
- 26 García-Galiano D, Sánchez-Garrido MA, Espejo I, Montero JL, Costán G, Marchal T, Membrives A, Gallardo-Valverde JM, Muñoz-Castañeda JR, Arévalo E, De la Mata M, Muntané J. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007; 17: 493-503 [PMID: 17608262 DOI: 10.1007/s11695-007-9087-1]
- 27 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-350 [PMID: 12540784 DOI: 10.1053/jhep.2003.50048]
- 28 Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF- α reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation* 2008; 31: 91-98 [PMID: 18066656 DOI: 10.1007/s10753-007-9053-z]
- 29 Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, Xu L. The Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats with Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 694-702 [PMID: 25947915 DOI: 10.1248/bpb.b14-00505]
- 30 Yang Z, Kahn BB, Shi H, Xue BZ. Macrophage $\alpha 1$ AMP-activated protein kinase ($\alpha 1$ AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem* 2010; 285: 19051-19059 [PMID: 20421294 DOI: 10.1074/jbc.M110.123620]
- 31 Giri S, Nath N, Smith B, Viollet B, Singh AK, Singh I. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside inhibits proinflammatory response in glial cells: a possible role of AMP-activated protein kinase. *J Neurosci* 2004; 24: 479-487 [PMID: 14724246 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4288-03.2004]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏

背景资料

十二指肠改道术 (duodenal-jejunal bypass, DJB) 可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实, 而胆胰转流术 (new billiopancreatic diversion, NBPd) 仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖, 其机制尚不明确且NBPd远期效果未知。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科 福建省福州市 350005

张斌, 医师, 主要从事糖尿病的外科治疗及肝胆胰外科相关疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81341024
福建省自然科学基金资助项目, No. 2014J01312
福建省卫计委中青年骨干人才培养重点基金资助项目, No. 2014-ZQN-20-17
福建医科大学教授发展基金资助项目, No. JS14020

作者贡献分布: 本课题由翁山耕设计; 张斌与翁山耕撰写; 研究过程由张斌、何洪兴、冯苏及徐常国共同完成; 数据分析由张斌与何洪兴完成; 本论文写作由张斌完成。

通讯作者: 翁山耕, 教授, 350005, 福建省福州市茶中路20号, 福建医科大学附属第一医院肝胆胰外科. shangeng@sina.com
电话: 0591-87982087

收稿日期: 2016-01-31
修回日期: 2016-03-07
接受日期: 2016-03-15
在线出版日期: 2016-04-18

Long-term effects of a new billiopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng

Bin Zhang, Shan-Geng Weng, Hong-Xing He, Chang-Guo Xu, Su Feng, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81341024; Fujian Provincial Natural Science Foundation, No. 2014J01312; Fujian Province Development Planning Commission Personnel Key Fund for Training Distinguished Middle-aged and Young Talents, No. 2014-ZQN-20-17; Fujian Medical University Professor Development Fund, No. JS14020

同行评议者

李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

Correspondence to: Shan-Geng Weng, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 20 Chazhong Road, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. shangeng@sina.com

Received: 2016-01-31
Revised: 2016-03-07
Accepted: 2016-03-15
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To observe the effects of a new billiopancreatic diversion (NBPd) surgery and duodenal-jejunal bypass (DJB) on plasma glucose and blood lipids in Goto-Kakizaki (GK) rats, and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Thirty rats were randomly divided into an NBPd group, a DJB group and a sham operation group. Body weight, plasma glucose and blood lipids were measured before and after surgery. Morphology of islet cells was observed 48 weeks after surgery.

RESULTS: One week after surgery, random plasma glucose level decreased from $9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ to $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$ in the NBPd group, from $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ to $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, and both were significantly lower than those in the sham operation group. Twenty-four weeks after surgery, random plasma glucose level rose to $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the NBPd group. However, random plasma glucose level was still maintained at $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$ in the DJB group, which was significantly lower than those in the NBPd

and sham-operation groups. Forty-eight weeks after surgery, the number of islet cells in the DJB group was more than those in the other two groups.

CONCLUSION: Both NBPD and DJB can decrease plasma glucose in GK rats in the early stage after surgery, but long-term effect of NBPD is not satisfactory. Biliopancreatic diversion may be an important factor in early stage. Changes in the digestive tract may be the most important factor involved in the surgical treatment of type 2 diabetes.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Goto-Kakizaki rats; Duodenal-jejunal bypass surgery; New biliopancreatic diversion; Glucose tolerance; Islet cells

Zhang B, Weng SG, He HX, Xu CG, Feng S. Long-term effects of a new biliopancreatic diversion surgery on plasma glucose in Goto-Kakizaki rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

摘要

目的: 观察改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)对GK大鼠的血糖、血脂的长期影响, 并探讨其可能的降糖机制。

方法: 将30只12周龄♂ SPF级GK大鼠随机分为3组, 每组10只, 分别行DJB、NBPD组和假手术。检测手术前后体质量、血糖、血脂等水平, 观察术后48 wk胰岛细胞形态。

结果: 与本组术前1 wk随机血糖相比, 术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖下降($9.729 \text{ mmol/L} \pm 0.652 \text{ mmol/L}$ vs $17.743 \text{ mmol/L} \pm 3.734 \text{ mmol/L}$, $9.367 \text{ mmol/L} \pm 1.118 \text{ mmol/L}$ vs $16.500 \text{ mmol/L} \pm 3.272 \text{ mmol/L}$)。术后24 wk, NBPD组大鼠血糖升至 $18.043 \text{ mmol/L} \pm 6.970 \text{ mmol/L}$, 与假手术组相比差异无统计学意义, 而DJB组大鼠随机血糖 $14.233 \text{ mmol/L} \pm 2.759 \text{ mmol/L}$, 明显低于假手术组及NPBD组。术后48 wk, DJB组大鼠胰岛细胞数量较NBPD组和假手术组明显增多。

结论: NBPD及DJB术后早期均能明显降低GK大鼠血糖, 但NBPD术后长期降糖效果

不佳。这可能是术后早期胆胰液转流影响了GK大鼠消化吸收功能, 造成血糖降低。远期肠道功能代偿, 而NBPD并无肠道旷置, 从而造成血糖回升。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: GK大鼠; 十二指肠改道术; 改良胆胰转流术; 糖耐量; 胰岛细胞

核心提示: 胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)和十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)早期均有降糖效果, 但DJB的远期降糖效果明显优于NBPD。我们认为, 由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个甘油三酯吸收的主要部位, 术后脂类吸收较前减少, 改善了胰岛素的敏感性, 减少胰岛细胞的破坏, 使胰岛素的分泌增加, 从而改善血糖。

张斌, 翁山耕, 何洪兴, 徐常国, 冯苏. 改良胆胰转流术对GK大鼠的长期降糖效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1658-1663 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1658.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1658>

0 引言

外科治疗2型糖尿病的效果已得到大量临床及基础实验的证实^[1-3], 但其机制仍不明确。在我们先前的研究^[4]中证实, 仅转流胆胰液而不旷置肠道的改良胆胰转流术(new biliopancreatic diversion, NBPD)可以改善GK大鼠的血糖, 但目前仍缺乏对其降糖效果的长期观察及机制的研究。因此, 我们设计这一课题, 对GK大鼠行十二指肠改道术(duodenal-jejunal bypass, DJB)及NBPD, 长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况以及术后大鼠胰岛细胞数量, 探讨手术降糖可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 10周龄SPF级♂ GK大鼠30只, 体质量300-320 g/只, 饲养于福建医科大学实验动物中心屏障系统内, 12 h明暗变化, 适应环境2 wk, 动物自由进饮, 喂食5%脂肪的饲料, 20-25 g/d。

1.2 方法

1.2.1 分组手术: 30只大鼠随机分为NBPD组, DJB组和假手术组, 每组10只。NBPD: 将胆肠汇合点处肠管切断约1 cm, 将近端及远端的

同行评价

本研究通过对GK大鼠行DJB及NBPD, 长期观察手术前后GK大鼠的血糖、血脂变化情况, 具有探索性价值。

表 1 各组大鼠手术前后空腹体质量 (mean ± SD, g)

时间	DJB组	NBPD组	假手术组
术前1 wk	316.683 ± 6.576	331.771 ± 15.993	340.557 ± 16.031
术后6 wk	323.383 ± 7.345 ^a	343.786 ± 14.562	355.657 ± 18.615
术后12 wk	354.850 ± 12.622	369.343 ± 19.432	373.357 ± 19.686
术后24 wk	362.433 ± 15.367	378.200 ± 21.949	384.429 ± 19.963
术后48 wk	399.967 ± 36.860	402.143 ± 39.533	421.457 ± 37.479

^a*P* < 0.05 vs 假手术组. NBPD: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

十二指肠吻合, 并将切断的1 cm胆肠汇合点段肠管一端封闭, 另一端与距Trize韧带远端20 cm处肠管行端侧吻合术^[5]. DJB: 幽门下0.5 cm处切断肠管, 远端封闭; 将Trize韧带远端10 cm处空肠切断, 远端空肠与近端的十二指肠吻合, 近端空肠与Trize韧带远端20 cm处空肠吻合^[6]. 假手术: 幽门下0.5 cm处切断十二指肠后原位吻合^[7]. 体质量检测: 术前1 wk和术后第1、6、12、24、48周, 大鼠隔夜禁食, 电子秤称质量. 1.2.2 血糖、血脂及胰岛细胞的检测: 术前1 wk和术后第1、4、8、12、24周, 大鼠隔夜禁食, 尾部取血, 使用微量血糖仪检测空腹血糖, 相同周数时测自由进食状态下随机血糖. 术前1 wk及术后第6、12、24、48周, 大鼠正常饮食, 内眦静脉取血, 测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇、游离脂肪酸含量(福建医科大学附属第一医院检验科). 术后第48周, 取大鼠胰腺组织, 免疫组织化学法观察胰岛细胞数量. **统计学处理** 数据以mean ± SD表示, 使用SPSS17.0统计软件分析, 采用*F*检验, *t*检验等进行统计学处理. *P* < 0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体质量及血糖 术后6 wk, DJB组大鼠体质量较假手术组低(323.383 g ± 7.345 g vs 355.657 g ± 18.615 g), 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). 术后48 wk, 3组大鼠在体质量及空腹血糖上, 组间差异无统计学意义. 与本组术前1 wk随机血糖相比, 术后1 wk NBPD和DJB组大鼠随机血糖分别下降(9.729 mmol/L ± 0.652 mmol/L vs 17.743 mmol/L ± 3.734 mmol/L)、(9.367 mmol/L ± 1.118 mmol/L vs 16.500 mmol/L ± 3.272 mmol/L). 与假手术组术后1 wk血糖值相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). 术后24 wk, NBPD组大鼠随机血糖升至18.043 mmol/L ± 6.970 mmol/L, 与假

手术组相比, 差异无统计学意义. 而DJB组大鼠随机血糖14.233 mmol/L ± 2.759 mmol/L, 与假手术组及NBPD组相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表1, 2). 2.2 餐后各项指标检测结果 术后48 wk, 假手术组和NBPD组游离脂肪酸分别升至883.833 μEq/L ± 460.493 μEq/L和511.167 μEq/L ± 246.515 μEq/L. DJB组游离脂肪酸降至347.167 μEq/L ± 129.685 μEq/L, 与假手术组相比, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(图1A). 术后6 wk, DJB组和BPD组大鼠餐后胆固醇分别降至2.040 mmol/L ± 0.264 mmol/L和1.938 mmol/L ± 0.310 mmol/L, 二者与假手术组相比, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05); 术后第48 wk, DJB组大鼠餐后胆固醇降至1.337 mmol/L ± 0.511 mmol/L, 与假手术组及术前相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05). NBPD组大鼠餐后胆固醇水平升至3.233 mmol/L ± 0.922 mmol/L, 与假手术组相比, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(图1B). 术后48 wk, DJB组餐后TG降至0.863 mmol/L ± 0.325 mmol/L, NBPD组及假手术组大鼠餐后TG分别升至1.552 mmol/L ± 0.463 mmol/L和3.460 mmol/L ± 1.078 mmol/L. DJB组与其他两组相比, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)(图1C). 2.3 胰岛细胞及肠道形态学变化 术后48 wk, DJB组胰岛细胞与其他2组相比, 数量增多, 差异具有统计学意义. DJB组大鼠胃肠吻合口及空肠管直径5.0 mm ± 0.2 mm, 十二指肠及上段空肠萎缩明显, 直径2.0 mm ± 0.4 mm, 肠肠吻合口直径3.0 mm ± 0.3 mm; NBPD组十二指肠段肠管明显扩张, 直径6.0 mm ± 0.4 mm, 胆肠吻合口扩张, 直径4.0 mm ± 0.2 mm(图2, 3). 3 讨论 DJB可以改善GK大鼠的血糖已是不争的事实^[8-10],

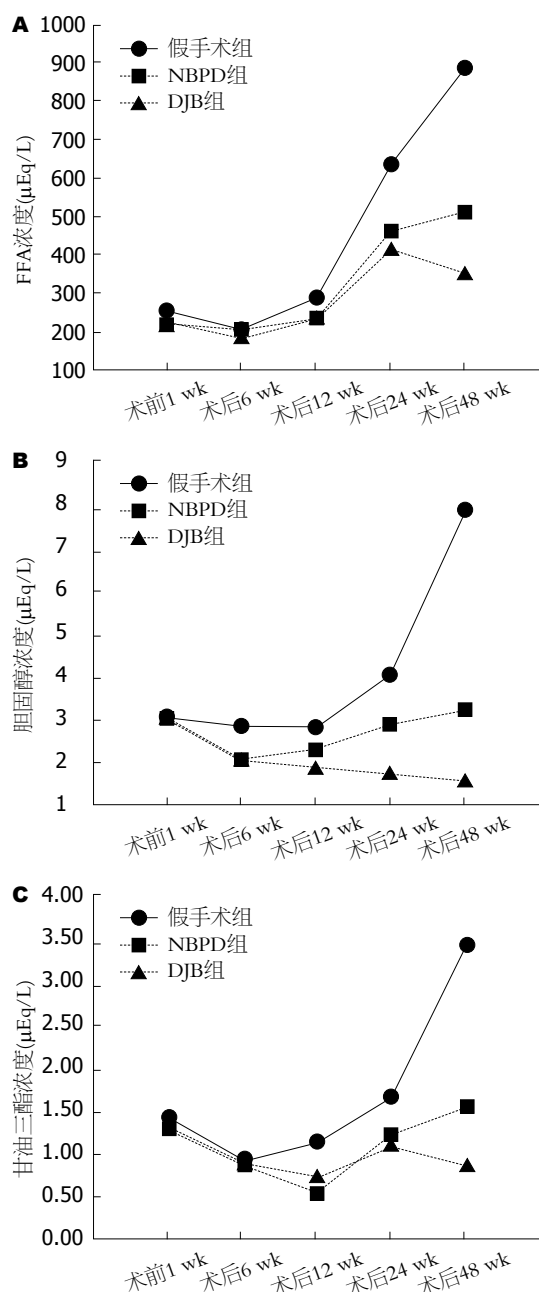


图 1 3组大鼠手术前后指标检测. A: 3组大鼠手术前后餐后FFA变化; B: 3组大鼠手术前后餐后胆固醇变化; C: 3组大鼠手术前后餐后TG变化. FFA: 游离脂肪酸; NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

而NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管, 同样能够改善GK大鼠血糖^[4,6], 其机制尚不明确且NBDP远期效果未知.

本实验结果中, 术后1 wk起NBDP组和DJB组大鼠随机血糖即得到明显改善. 但是, 从术后第12周开始, NBDP组大鼠随机血糖回升, 至术后第48周时, 与假手术组无差异, 而DJB组大鼠始终波动于12 mmol/L上下, 在第48周时明显低于NBDP组及假手术组. 由此可见,

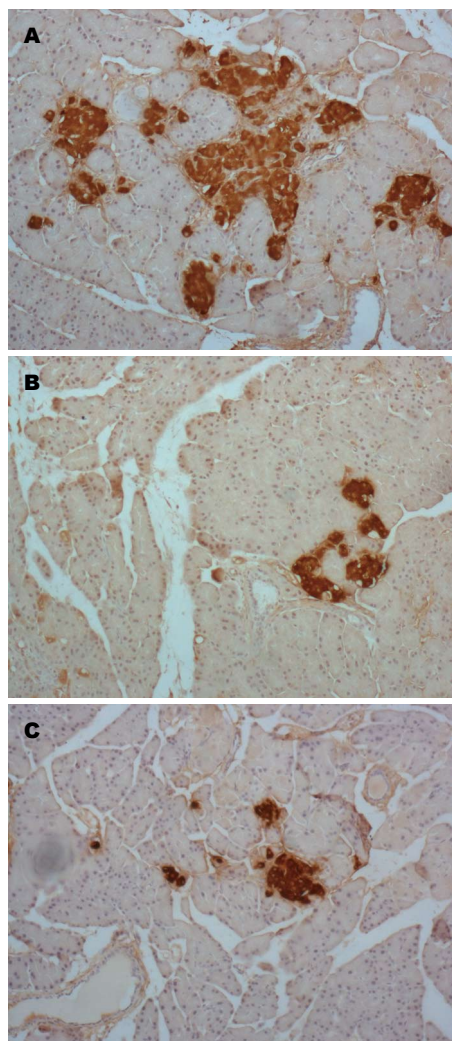


图 2 3组大鼠术后胰岛细胞免疫组织化学图($\times 200$). A: DJB组; B: NBDP组; C: 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 但远期效果不佳. 对比NBDP与DJB术式, 主要区别在于NBDP仅转流胆胰液而没有旷置肠管. NBDP早期能够改善GK大鼠血糖, 我们推测是胆胰液的转流起到了关键作用. 胆胰液作为最重要的消化液, 转流后必然影响食物的消化吸收, 因此术后第1周开始至术后第12周, NBDP组和DJB组大鼠血糖明显下降. 随着术后大鼠消化吸收功能的恢复和代偿, NBDP并无旷置肠管, 而吻合口周围肠管明显变粗, 可能使大鼠对食物的消化吸收恢复正常, 从而导致血糖回升. DJB组术后十二指肠及近端空肠旷置, 且血糖一直维持在低水平, 说明该段肠管的旷置对血糖的改善起了重要作用.

胰岛素抵抗和胰岛素分泌的相对不足是2型糖尿病的重要特点之一, 2型糖尿病患者常

表 2 各组大鼠术前及术后血糖值 (mean ± SD, mmol/L)

时间	DJB组		NBDP组		假手术组	
	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖	空腹血糖	随机血糖
术前1 wk	6.533 ± 0.473	16.500 ± 3.272	6.950 ± 0.602	17.743 ± 3.734	6.200 ± 0.210	16.771 ± 1.660
术后1 wk	6.167 ± 0.306	9.367 ± 1.118 ^{ac}	6.033 ± 0.489	9.729 ± 0.652 ^{ac}	5.800 ± 0.593	14.471 ± 2.531
术后4 wk	7.167 ± 0.635	10.250 ± 1.973 ^{ac}	6.317 ± 0.700	9.986 ± 1.573 ^{ac}	6.250 ± 0.599	16.714 ± 1.753
术后8 wk	6.933 ± 0.586	11.733 ± 1.498 ^{ac}	6.200 ± 0.660	12.443 ± 3.028 ^{ac}	6.633 ± 0.403	15.800 ± 2.643
术后12 wk	6.733 ± 0.702	12.850 ± 3.100 ^{ac}	6.217 ± 0.741	14.643 ± 4.387	6.667 ± 1.140	16.671 ± 3.303
术后24 wk	7.033 ± 0.643	14.233 ± 2.759 ^{ac}	6.400 ± 1.123	18.043 ± 6.970	5.100 ± 0.420	21.443 ± 2.140
术后48 wk	—	12.150 ± 4.786	—	18.986 ± 5.036	—	17.871 ± 5.161

^a*P*<0.05 vs 术前; ^c*P*<0.05 vs 假手术组. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

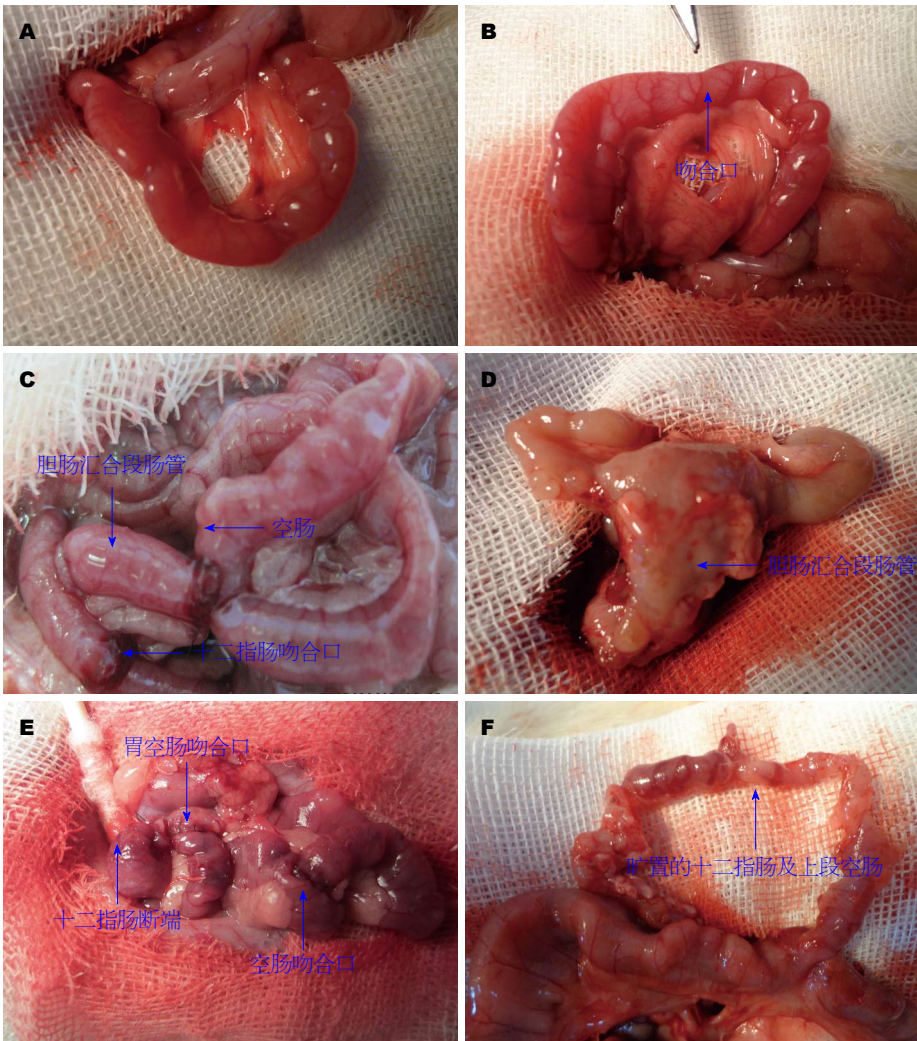


图 3 3组大鼠术后48 wk与手术时肠道形态学图. A: 假手术组术中; B: 假手术组术后48 wk; C: NBDP组术中; D: NBDP组术后48 wk; E: DJB组术中; F: DJB组术后48 wk. NBDP: 胆胰转流术; DJB: 十二指肠改道术.

合并有脂代谢紊乱, TG作为体内含量最多的脂类, 其含量增高与胰岛素抵抗密切相关, 且持续的高血脂会破坏胰岛细胞, 损害其分泌功能^[11-14]. 食物中的TG大约有30%在口腔及胃中

被消化, 余下的70%与十二指肠和空肠的胆汁结合, 并在胰脂肪酶的作用下消化和吸收, 在体内重新合成TG储存^[15]. 本实验结果显示, 术后12 wk NBDP组和DJB组大鼠餐后TG水平明

显低于术前及假手术组. 术后48 wk NBDP组大鼠TG水平虽然低于假手术组, 但高于DJB组大鼠. 术后48 wk, NBDP组大鼠胆肠吻合口处肠管明显增粗. 我们推测其原因可能是: NBDP和DJB术后, 胆胰液的转流影响了TG的消化吸收, 造成术后早期TG水平下降. 由于NBDP并没有旷置十二指肠和近端空肠, 该段肠管是TG的主要吸收部位, 因此术后随着肠道功能恢复, 对TG水平吸收逐渐升高, 导致TG水平升高. 而DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG的主要吸收部位, 因此术后TG水平较NBDP组和假手术组明显下降, 且随着时间的增加, TG水平并无升高. 此外, 在术后第48周, DJB组大鼠的胰岛细胞数量显著多于NBDP组和假手术组, 而其余2组胰岛细胞数量无明显差异. 因此, DJB术后, TG水平的降低, 改善了胰岛素敏感性, 同时, 较低的血脂水平减少了对胰岛细胞的破坏, 使胰岛素分泌增加, 最终导致血糖降低. 而NBDP术后, 随着肠道功能的代偿、恢复, 使得血脂升高, 胰岛素敏感性的降低, 且胰岛细胞的破坏并未得到改善, 从而导致远期降糖效果不佳.

总之, NBDP和DJB早期均有降糖效果, 但DJB的远期降糖效果明显优于NBDP. 我们认为, 由于DJB旷置了十二指肠和近端空肠这两个TG吸收的主要部位, 术后脂类吸收较前减少, 改善了胰岛素的敏感性, 减少胰岛细胞的破坏, 使胰岛素的分泌增加, 从而改善血糖. 而NBDP仅转流胆胰液并未旷置肠管, 术后早期降糖效果明显, 但随着肠道消化吸收功能的代偿、恢复, 使得血脂、血糖的吸收增加, 导致血糖回升. 因此, 消化吸收功能的改变可能是外科手术治疗2型糖尿病的重要因素之一.

4 参考文献

- 1 Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 22-28 [PMID: 17242451 DOI: 10.1177/011542650702200122]
- 2 Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642 [PMID: 21480973 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x]
- 3 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中华糖尿病杂志* 2011; 3: 205-208
- 4 Weng SG, Zhang B, Feng S, Xu CG, Lin CZ. Effects of modified biliopancreatic diversion on glucose tolerance of GK rats. *Obes Surg* 2013; 23: 522-530 [PMID: 23207830 DOI: 10.1007/s11695-012-0830-x]
- 5 Weng SG. Modified biliopancreatic diversion for GK rats: a proposal for a simpler technique and mechanism research. *Obes Surg* 2012; 22: 997-998 [PMID: 22477054 DOI: 10.1007/s11695-012-0638-8]
- 6 Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239: 1-11 [PMID: 14685093 DOI: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc]
- 7 翁山耕, 张斌, 刘赵琪, 石铮. 改良胃旁路术对GK大鼠的降糖作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3778-3781
- 8 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 367-370
- 9 Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, Baldi S, Barsotti E, Guarino D, Camastra S, Bellini R, Berta RD, Ferrannini E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1372-E1379 [PMID: 21778221 DOI: 10.1210/jc.2011-0446]
- 10 Araujo AC, Bonfleur ML, Balbo SL, Ribeiro RA, de Freitas AC. Duodenal-jejunal bypass surgery enhances glucose tolerance and beta-cell function in Western diet obese rats. *Obes Surg* 2012; 22: 819-826 [PMID: 22411572 DOI: 10.1007/s11695-012-0630-3]
- 11 Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36: 232-240 [PMID: 15925013 DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.005]
- 12 Kim DS, Jeong SK, Kim HR, Kim DS, Chae SW, Chae HJ. Effects of triglyceride on ER stress and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 140-145 [PMID: 17868644]
- 13 陆再英, 钟南山. 内科学(第七版). 北京: 人民卫生出版社 2008; 770-773
- 14 Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; 54: 10-18 [PMID: 20871975 DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4]
- 15 Pan X, Hussain MM. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 727-735 [PMID: 21989069]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥

■背景资料

肝细胞癌是世界第五大恶性肿瘤, 我国则是肝癌重灾区, 发病率和死亡率均居亚洲之首。肝癌的分子发病机制极其复杂, 迄今被报道的海量肝癌相关基因罕有被一致认可者。这一局面向大家调整肝癌研究策略提出了新的课题。

史俊林, 罗旺, 李瑗, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 广西医科大学转化医学研究中心 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 助理研究员, 主要从事肝癌病因学的基础与临床研究以及肿瘤转移和肿瘤微环境方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 30960428, 81260080
广西医科大学青年科学基金资助项目,
No. GXMUYSF2014023

作者贡献分布: 本课题由曹骥设计; 研究过程由史俊林、罗旺、杨春、唐艳萍及李科志完成; 论文撰写由史俊林、曹骥及李瑗完成。

通讯作者: 曹骥, 研究员, 530021, 广西壮族自治区南宁市市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部。
caojicn@163.com

收稿日期: 2016-02-01
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq

Jun-Lin Shi, Wang Luo, Yuan Li, Chun Yang, Yan-Ping Tang, Ke-Zhi Li, Ji Cao

Jun-Lin Shi, Wang Luo, Yuan Li, Chun Yang, Yan-Ping Tang, Ke-Zhi Li, Ji Cao, Department of Experimental Pathology, Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China

Jun-Lin Shi, Center for Translational Medicine of Guangxi Medical University; Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30960428 and 81260080; Youth Foundation of Guangxi Medical University, No. GXMUYSF2014023

Correspondence to: Ji Cao, Researcher, Department of Experimental Pathology, Tumor Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China. caojicn@163.com

Received: 2016-02-01
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To identify key molecules involved in progression of hepatocellular carcinoma (HCC) by cross-species (human and tupaia) and cross-carcinogenic factors (HBV and AFB1) strategy based on RNA sequencing (RNA-Seq).

METHODS: The transcripts in human and tupaia HCC, tumor adjacent liver tissue (para-HCC) and normal liver tissue were thoroughly analyzed by RNA sequencing. Tupaia HCC was induced by HBV infection or aflatoxin B1 (AFB1). Differentially expressed genes were collected between these tissues, and common differential genes which cross human and Tupaia as well as HBV and AFB1 carcinogenic factors were identified.

RESULTS: Compared to human para-HCC and normal liver tissues, 68 differential genes were screened in human HCC, among which 14 were

■同行评议者

王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

up-regulated and 54 down-regulated. Compared to Tupaia para-HCC and normal liver tissues, 314 differential genes were screened in HBV induced Tupaia HCC, and 20 were screened in AFB1 induced Tupaia HCC. There were 11 common differential genes between HBV and AFB1 induced Tupaia HCC, all of which were down-regulated. There were 2 common differential genes between human HCC and Tupaia HCC, and they were apolipoprotein F (APOF) and insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit (IGFALS), both of which were down-regulated in HCC.

CONCLUSION: The cross-species, cross-carcinogenic factors screening strategy based on RNA-Seq may promote the process of identifying key molecules for human HCC. APOF and IGFALS may be important factors for HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RNA sequencing; Hepatocellular carcinoma; Cross-species; Cross-carcinogenic factors; Apolipoprotein F; IGFALS

Shi JL, Luo W, Li Y, Yang C, Tang YP, Li KZ, Cao J. Screening differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma by cross-species and cross-carcinogenic factors strategy based on RNA-Seq. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1664-1675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1664.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1664>

摘要

目的: 运用全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)技术和跨种属、跨病因筛选策略, 定位出影响肝癌发生发展的关键因子。

方法: 运用RNA-Seq技术, 对人肝癌、癌旁和正常肝组织, 以及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和黄曲霉毒素B1(aflatoxins, AFB1)诱发的树鼩肝癌、癌旁和正常肝组织标本进行全转录组测序、基因表达水平分析和比较; 分别筛选出人肝癌差异表达分子、HBV和AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达因子, 最后定位出跨人和树鼩两个物种、跨HBV和AFB1两种致癌因素的肝癌共同差异表达分子。

结果: 各标本总RNA提取质量合格, RNA-Seq测序数据质量合格, 测序数据与参考基因对比匹配率合格, 样品间基因表达相关

性合格。人肝癌差异表达基因有68个, 其中上调基因14个, 下调基因54个; HBV诱发的树鼩肝癌差异表达基因有314个, AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达基因有20个, HBV和AFB1诱发的树鼩肝癌共同差异表达基因11个, 均为下调基因。人肝癌和树鼩肝癌共同差异表达基因为2个, 分别是载脂蛋白F(apolipoprotein F, APOF)和人胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, IGFALS), 其mRNA表达水平在肝癌中均下调。

结论: 运用RNA-Seq技术, 跨种属、跨病因筛选肝癌关键基因的研究策略有可能推动肝癌关键基因的定位; APOF和IGFALS有可能是影响肝癌发生发展的重要分子。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 全转录组测序; 肝癌; 跨种属; 跨病因; 载脂蛋白F; 胰岛素样生长因子酸不稳定亚基

核心提示: 基于全转录组测序这一新的技术, 结合跨种属、跨病因肿瘤关键基因筛选策略, 我们初步发现了载脂蛋白F和胰岛素样生长因子酸不稳定亚基两个可能影响肝癌发生发展的候选关键基因。

史俊林, 罗旺, 李媛, 杨春, 唐艳萍, 李科志, 曹骥. 基于RNA-Seq技术的跨种属跨病因肝癌差异表达基因的筛选. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1664-1675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1664.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1664>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界第五大恶性肿瘤^[1,2], 严重危害人类健康。我国是肝癌重灾区, 发病率和死亡率均居亚洲之首^[3,4]。全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)是转录组测序的新一代技术, 已成为转录组研究中的一项强大平台^[5-7], 并得到越来越广泛的应用。在肿瘤研究领域, RNA-Seq已广泛应用于白血病、淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌及肝癌等的肿瘤标志物、致癌机制及干预措施的研究^[8-16]。

跨种属筛选肿瘤关键基因是本课题组前期提出的一项肿瘤研究策略^[17], 并通过应用这一研究策略和基因芯片、蛋白芯片技术,

■ 研究前沿

全转录组测序(RNA sequencing, RNA-Seq)技术为肿瘤研究提供了强大的新平台, 而跨种属与跨病因肿瘤研究策略国内除作者所在课题组外尚少见这方面的相关报道。本研究首次将RNA-Seq技术, 与跨种属、跨病因的研究策略相结合, 其可能在人类战胜肿瘤的进程中有所作为。

■ 创新盘点

本文基于RNA-Seq这一新的技术, 同时运用跨种属、跨病因筛选策略初步筛选出肝癌关键基因载脂蛋白F(apolipoprotein F, *APOF*)和人胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, *IGFALS*). 目前国内外均尚未见与本文报道相似的研究路线及结果.

对人、树鼩和大鼠的肝癌、癌旁及正常肝组织进行了跨种属差异表达因子的筛选和验证等研究^[18,19]. 本研究应用新技术RNA-Seq进一步对人肝癌、癌旁及正常肝组织以及对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和黄曲霉毒素B1(aflatoxins, AFB1)暴露诱发的树鼩肝癌、癌旁及正常肝组织, 进行了全转录组测序和比较、分析, 筛选出由不同因素诱发的、不同种属的肝癌组织中共同存在的差异表达分子, 后者作为候选的肝癌关键因子值得进一步研究.

1 材料和方法

1.1 材料 3例人肝癌及其相应的癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm以外)冷冻标本为广西医科大学肿瘤医院肝胆外科2014/2015年手术切除后保存, 均为男性, 平均年龄59岁, 术前均未接受放疗、生物治疗等干预措施; 3例正常人肝组织冷冻标本为广西医科大学第一附属医院普通外科保存. 1例HBV感染诱发的树鼩肝癌及其癌旁组织、3例AFB1摄入诱发的树鼩肝癌及其癌旁组织以及3例树鼩正常肝组织来自本课题组的前期动物实验^[20,21].

1.2 方法

1.2.1 高通量测序: RNA测序由北京诺禾致源生物信息科技有限公司完成, 主要步骤为: 提取样品总RNA, 对样品进行质量检测, 用带有Oligo(dT)的磁珠富集样品中的mRNA, 随后将mRNA打成短片段并以其为模板合成双链cDNA, 后者经纯化、末端修复、加A尾并连接测序接头后进行片段大小选择, 然后通过PCR富集得到cDNA文库, 对文库进行库检, 最后对库检合格的cDNA进行HiSeq测序.

1.2.2 生物信息学分析: 首先对测序获得的高通量原始数据进行质量评估, 包括测序错误率分布检查(Phred分值表示, 20对应的碱基正确识别率为99%, 30对应的碱基正确识别率为99.9%)、A/T/C/G含量分布检查、测序数据过滤(去掉带接头的以及低质量的原始序列); 然后应用软件TopHat2对测序数据与参考基因组进行比对, 正常情况下, 实验所产生的测序序列定位的百分比会高于70%(Total Mapped), 其中具有多个定位的序列(Multiple Mapped)占总体的百分比通常不超过10%. 采用FKPM(Fragments Per Kilo bases per Million

reads, 来自某一基因每千碱基长度的测序片段数目, 是目前最常用的基因表达水平估算方法)^[22]估算样本中的基因表达量, 我们认为FKPM>1为基因表达. 应用Pearson相关系数来检测样本间表达基因的相关程度, 即线性相关程度. 本实验在进行低等灵长类动物树鼩和人基因对比时, 通过Ensemble进行基因名称转换.

1.2.3 差异基因表达分析: 首先分别将人肝癌组织、癌旁组织与人正常肝组织的基因表达水平进行对比, 找到与癌旁组织和正常肝组织相比均有差异的人肝癌组织的差异表达基因, 再以同样的方法找到HBV和AFB1致癌的树鼩肝癌组织的差异表达基因, 然后将这些差异表达基因分别进行对比, 最终筛选出跨物种、跨病因的人和树鼩肝癌共有的差异表达基因.

统计学处理 差异表达基因的筛选, 从基因表达水平分析中得到数据经过校正后, 先应用DESeq方法^[23]进行生物学变异的消除, 再以padj<0.05为标准筛选差异表达基因.

2 结果

2.1 测序数据质量评估 如表1所示, 所有样本的Q20在95.38%-97.46%之间, Q30在89.33%-93.69%之间(Q20、Q30分别显示Phred数值大于20、30的碱基占总体碱基的百分比). 其中Raw reads为统计原始序列数据; Clean reads为统计过滤后的测序数据, 此系列数据是后续的生物信息分析的基础; Clean bases为Clean reads的个数乘以长度, 并转化为以G为单位; 错误率是通过公式 $Q_{phred} = -10\log_{10}(e)$ 计算得到的; GC含量显示碱基G和C的数量总和占总碱基数量的百分比.

2.2 生物信息学分析 如表2所示, 本研究所有标本的Total Mapped在70.11%-90.68%之间, Multiple Mapped在1.97%-3.40%之间. Total reads为测序序列经过测序数据过滤后的数量统计(Clean data); Uniquely mapped为在参考序列上有唯一比对位置的测序序列的数量统计; Reads map to '+'和Reads map to '-'分别为测序序列比对到基因组上正链和负链的统计; Non-splice reads为整段比对到外显子的测序序列的统计; Splice reads为Total mapped中分段比对到两个外显子上的测序序列(也称为Junction

表 1 测序产出数据质量情况一览表

样品名称	Raw reads	Clean reads	Clean bases	错误率(%)	Q20(%)	Q30(%)	GC含量
HUC1	37206882	36445722	4.56G	0.01	97.46	93.69	50.49
HUC2	39980478	39286974	4.91G	0.01	97.23	93.17	51.93
HUC3	41432656	40844192	5.11G	0.01	97.34	93.36	49.73
HUP1	30008898	28825038	3.60G	0.02	96.02	90.74	51.36
HUP2	30599356	29416982	3.67G	0.02	95.66	89.83	52.33
HUP3	27131834	26121448	3.26G	0.02	96.07	90.79	50.29
HUNL1	31350434	30130374	3.76G	0.02	96.25	91.18	50.02
HUNL2	35092444	33942944	4.24G	0.02	96.33	91.29	48.28
HUNL3	40344662	38802132	4.84G	0.02	96.26	91.34	49.48
TSBC	25802062	24849984	3.10G	0.02	95.94	90.43	50.08
TSBP	30744812	29447898	3.67G	0.02	96.03	90.74	50.77
TSFC1	27993940	26848966	3.35G	0.02	95.89	90.40	49.62
TSFC2	31917292	30852496	3.85G	0.02	96.20	91.00	49.10
TSFC3	30277814	29078526	3.63G	0.02	95.75	90.02	51.59
TSFP1	28105204	26992530	3.37G	0.02	96.03	90.66	50.46
TSFP2	30496114	29218694	3.64G	0.02	96.10	90.81	50.88
TSFP3	27089406	26041320	3.25G	0.02	95.73	89.77	50.90
TSNL1	26407954	25418372	3.17G	0.02	96.02	90.66	49.41
TSNL2	28104302	26866832	3.35G	0.02	95.38	89.33	49.61
TSNL3	33759030	31788066	3.96G	0.02	96.24	91.28	52.30

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织。

reads)的统计, 他的百分比取决于测序片段的长度。表3所示为所有标本在不同表达水平区间的基因数量统计。

2.3 差异表达基因分析

2.3.1 人肝癌差异表达基因: 在人的组织标本中, 样品间基因表达相关系数均 >0.8 (图1A), 整体FPKM层次聚类图分析表明人肝癌、癌旁和正常肝组织间的差异表达基因分布情况(图1B)。火山图分析表明人肝癌、癌旁和正常肝组织间有统计学意义的差异表达基因分布情况。与相应的癌旁组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有100个, 其中上调14个、下调86个(图1C); 与人正常肝组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有272个, 其中上调90个、下调182个(图1D); 与相应的癌旁和人正常肝组织相比, 人肝癌组织的差异表达基因有68个(图1E), 其中上调14个、下调54个。

2.3.2 树鼩肝癌差异表达基因: 在树鼩组织标本中, 样品间基因表达相关系数均 >0.8 (图2A), 整体FPKM层次聚类图分析表明树鼩肝癌、癌旁

和树鼩正常肝组织间的差异表达基因分布情况(图2B)。火山图分析表明树鼩肝癌、癌旁和树鼩正常肝组织间有统计学意义的差异表达基因分布情况。经对比, 与相应的癌旁组织相比, HBV致癌的树鼩肝癌差异表达基因为2717个, 其中上调1702个、下调1015个(图2C); 与树鼩正常肝组织相比, HBV诱发的树鼩肝癌组织中的差异表达基因为400个, 其中上调252个、下调148个(图2D); 另一方面, 与相应的癌旁组织相比, AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达基因为30个, 均为下调(图2E); 与树鼩正常肝组织相比, AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达基因为203个, 其中上调26个、下调177个(图2F); 同时与相应的癌旁和正常肝组织相比, HBV诱发的树鼩肝癌组织中的差异表达基因有314个, 其中上调203个、下调111个(图2G)。与相应的癌旁组织和树鼩正常肝组织相比, AFB1致癌的树鼩肝癌差异表达基因有20个, 均为下调(图2H)。而将HBV及AFB1诱发的树鼩肝癌差异表达因子进行对比, 发现这两种致癌因素所

应用要点

本文不仅提示了APOF和IGFALS有可能是肝癌发生发展的关键基因, 同时, 本研究涉及的这种将RNA-Seq技术与跨种属、跨病因筛选策略相结合的研究肝癌差异表达基因的方法, 或可为肿瘤相关研究提供新的思路和线索。

■名词解释

RNA-Seq: 即转录组测序技术, 就是把mRNA, small RNA, NONcoding RNA等或者其中一些用高通量测序技术把他们的序列测出来, 反映出他们的表达水平;
跨种属、跨病因肝癌差异表达基因: 是指通过比较2个以上的物种, 2种以上的诱癌病因在肝癌基因表达谱间的相似改变。

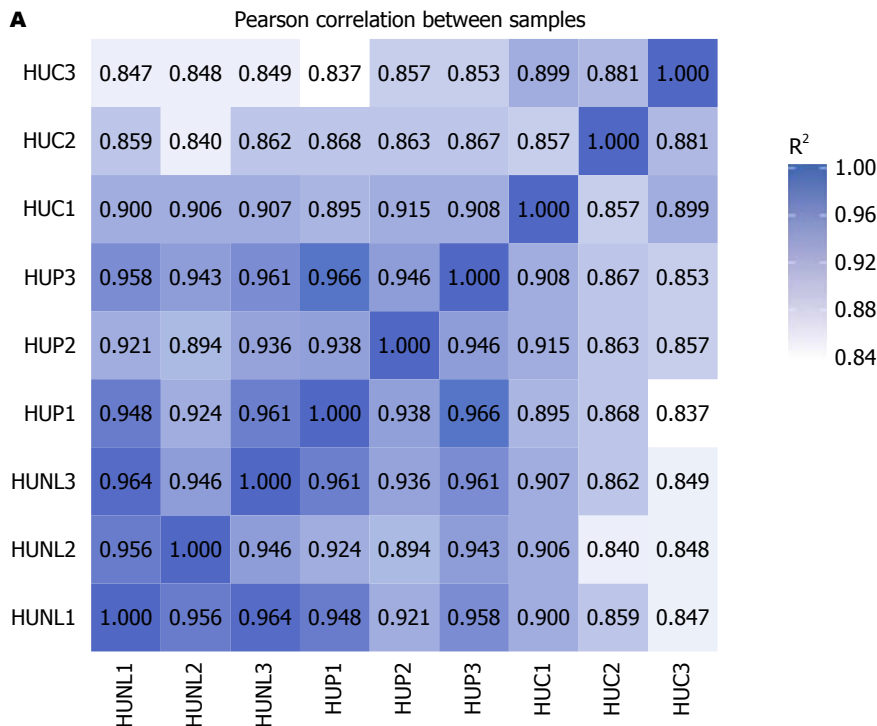
表 2 Reads与参考基因组比对情况一览表

样品名称	Total reads	Total mapped[%(%)]	Multiple mapped[%(%)]	Uniquely mapped[%(%)]	Reads map to '+' [%(%)]	Reads map to '-' [%(%)]	Non-splice reads[%(%)]	Splice reads[%(%)]
HUC1	36445722	32670253(89.64)	902942(2.48)	31767311(87.16)	15883705(43.58)	15883606(43.58)	19414598(53.27)	12352713(33.89)
HUC2	39286974	35182541(89.55)	1337075(3.40)	33845466(86.15)	16902604(43.02)	16942862(43.13)	22266843(56.68)	11578623(29.47)
HUC3	40844192	37036980(90.68)	894244(2.19)	36142736(88.49)	18044358(44.18)	18098378(44.31)	22278103(54.54)	13864633(33.95)
HUP1	28825038	24692788(85.66)	729078(2.53)	23963710(83.14)	11974500(41.54)	11989210(41.59)	16050121(55.68)	7913589(27.45)
HUP2	29416982	25345056(86.16)	842482(2.86)	24502574(83.29)	12251984(41.65)	12250590(41.64)	16617415(56.49)	7885159(26.80)
HUP3	26121448	22625535(86.62)	711245(2.72)	21914290(83.89)	10951977(41.93)	10962313(41.97)	14151326(54.18)	7762964(29.72)
HUNL1	30130374	26312376(87.33)	715190(2.37)	25597186(84.95)	12793386(42.46)	12803800(42.49)	15534005(51.56)	10063181(33.40)
HUNL2	33942944	30050836(88.53)	841963(2.48)	29208873(86.05)	14587310(42.98)	14621563(43.08)	15736894(46.36)	13471979(39.69)
HUNL3	38802132	33493766(86.32)	1004978(2.59)	32488788(83.73)	16234641(41.84)	16254147(41.89)	22506362(58.00)	9982426(25.73)
TSBC	24849984	18710366(75.29)	705691(2.84)	18004675(72.45)	8974953(36.12)	9029722(36.34)	9993900(40.22)	8010775(32.24)
TSBP	29447898	22482581(76.35)	637820(2.17)	21844761(74.18)	10898661(37.01)	10946100(37.17)	13060258(44.35)	8784503(29.83)
TSFC1	26848966	20049832(74.68)	654623(2.44)	19395209(72.24)	9657952(35.97)	9737257(36.27)	12109987(45.10)	7285222(27.13)
TSFC2	30852496	21632114(70.11)	609183(1.97)	21022931(68.14)	10470694(33.94)	10552237(34.20)	12900309(41.81)	8122622(26.33)
TSFC3	29078526	21826058(75.06)	669998(2.30)	21156060(72.75)	10547223(36.27)	10608837(36.48)	11840645(40.72)	9315415(32.04)
TSFP1	26992530	20716728(76.75)	591861(2.19)	20124867(74.56)	10060447(37.27)	10064420(37.29)	11516169(42.66)	8608698(31.89)
TSFP2	29218694	20576757(70.42)	604349(2.07)	19972408(68.35)	9978186(34.15)	9994222(34.20)	11189601(38.30)	8782807(30.06)
TSFP3	26041320	20182818(77.50)	654774(2.51)	19528044(74.99)	9774814(37.54)	9753230(37.45)	10583948(40.64)	8944096(34.35)
TSNL1	25418372	18226500(71.71)	514545(2.02)	17711955(69.68)	8828112(34.73)	8883843(34.95)	9953996(39.16)	7757959(30.52)
TSNL2	26866832	19460969(72.43)	617362(2.30)	18843607(70.14)	9401317(34.99)	9442290(35.14)	9717239(36.17)	9126368(33.97)
TSNL3	31788066	24301296(76.45)	663093(2.09)	23638203(74.36)	11765212(37.01)	11872991(37.35)	15042194(47.32)	8596009(27.04)

HUC1、2、3为肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌组织标本; TSBC为HBV诱发的人肝癌组织, TSBP为相应树鼩肝癌组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的人肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的人肝癌组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织。

致的树鼩肝癌共同差异表达基因共11个, 均为下调(图2I)。

2.3.3 人肝癌组织和两种不同因素诱发的树鼩肝癌组织的共同差异表达基因: 经对比发现跨种属、跨病因的肝癌差异表达基因共有2个(图3), 分别为载脂蛋白F(apolipoprotein F, APOF)和胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit, IGFALS)。其在肝癌组织中的差异表达方式



同行评价

本文基于RNA-Seq技术, 结合跨种属跨病因筛选策略, 初步发现APOF和IGFALS在肝癌中均下调, 提示APOF和IGFALS有可能在肝癌发生发展过程中发挥重要作用, 选题新颖, 技术新, 结果可靠, 具有较好的研究前景, 也有一定的临床意义.

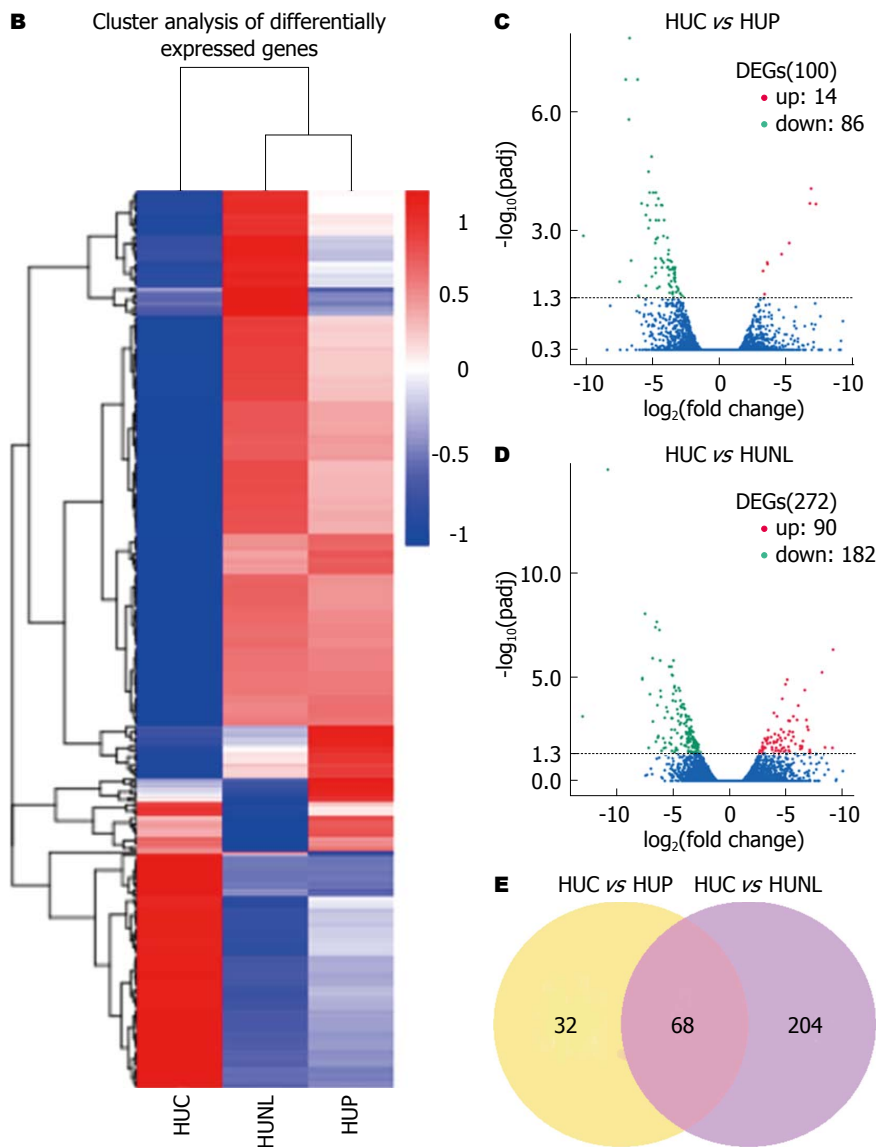


图 1 人肝癌差异表达基因. A: 人肝癌、癌旁和人正常肝组织中表达的基因之间的相关性; B: 整体FPKM层次聚类图. 以log10(FPKM+1)值进行聚类, 红色表示高表达基因, 蓝色表示低表达基因. 颜色从红到蓝, 表示log10(FPKM+1)从大到小; C, D: 差异表达基因火山图. 红点: 筛选出的有统计学意义的差异表达上调基因, 绿点: 筛选出的有统计学意义的下调差异表达基因, 蓝点: 无显著统计学意义的差异表达基因; E: 与相应的人癌旁组织及人正常肝组织相比, 人肝癌差异表达基因. R²: Pearson相关系数. HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织.

表 3 不同表达水平区间的基因数量统计表 n(%)

FPKM Interval	0-1	1-3	3-15	15-60	>60
HUC1	41566(72.63)	3578(6.25)	5650(9.87)	4640(8.11)	1798(3.14)
HUC2	43595(76.17)	3153(5.51)	5182(9.05)	3534(6.17)	1768(3.09)
HUC3	42720(74.64)	3072(5.37)	5268(9.20)	4340(7.58)	1832(3.20)
HUP1	43421(75.87)	3713(6.49)	5610(9.80)	3071(5.37)	1417(2.48)
HUP2	42840(74.85)	3663(6.40)	5687(9.94)	3410(5.96)	1632(2.85)
HUP3	43430(75.88)	3640(6.36)	5649(9.87)	3179(5.55)	1334(2.33)
HUNL1	43776(76.49)	3506(6.13)	5538(9.68)	3129(5.47)	1283(2.24)
HUNL2	43678(76.32)	3388(5.92)	5647(9.87)	3274(5.72)	1245(2.18)
HUNL3	42677(74.57)	3727(6.51)	5837(10.20)	3478(6.08)	1513(2.64)
TSBC	22965(64.12)	2187(6.11)	5201(14.52)	3786(10.57)	1679(4.69)
TSBP	23101(64.50)	2773(7.74)	5739(16.02)	2964(8.28)	1241(3.46)
TSFC1	21840(60.97)	2298(6.42)	5296(14.79)	4505(12.58)	1879(5.25)
TSFC2	23561(65.78)	2658(7.42)	5047(14.09)	3081(8.60)	1471(4.11)
TSFC3	23693(66.15)	2395(6.69)	5062(14.13)	3184(8.89)	1484(4.14)
TSFP1	23276(64.98)	2732(7.63)	5355(14.95)	3014(8.41)	1441(4.02)
TSFP2	24445(68.25)	2825(7.89)	4806(13.42)	2597(7.25)	1145(3.20)
TSFP3	24571(68.60)	3080(8.60)	4923(13.74)	2166(6.05)	1078(3.01)
TSNL1	24162(67.46)	2932(8.19)	4956(13.84)	2514(7.02)	1254(3.50)
TSNL2	24347(67.97)	3052(8.52)	4948(13.81)	2311(6.45)	1160(3.24)
TSNL3	24544(68.52)	3271(9.13)	4591(12.82)	2197(6.13)	1215(3.39)

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织.

均为下调. 两者测序中的reads数如表4.

3 讨论

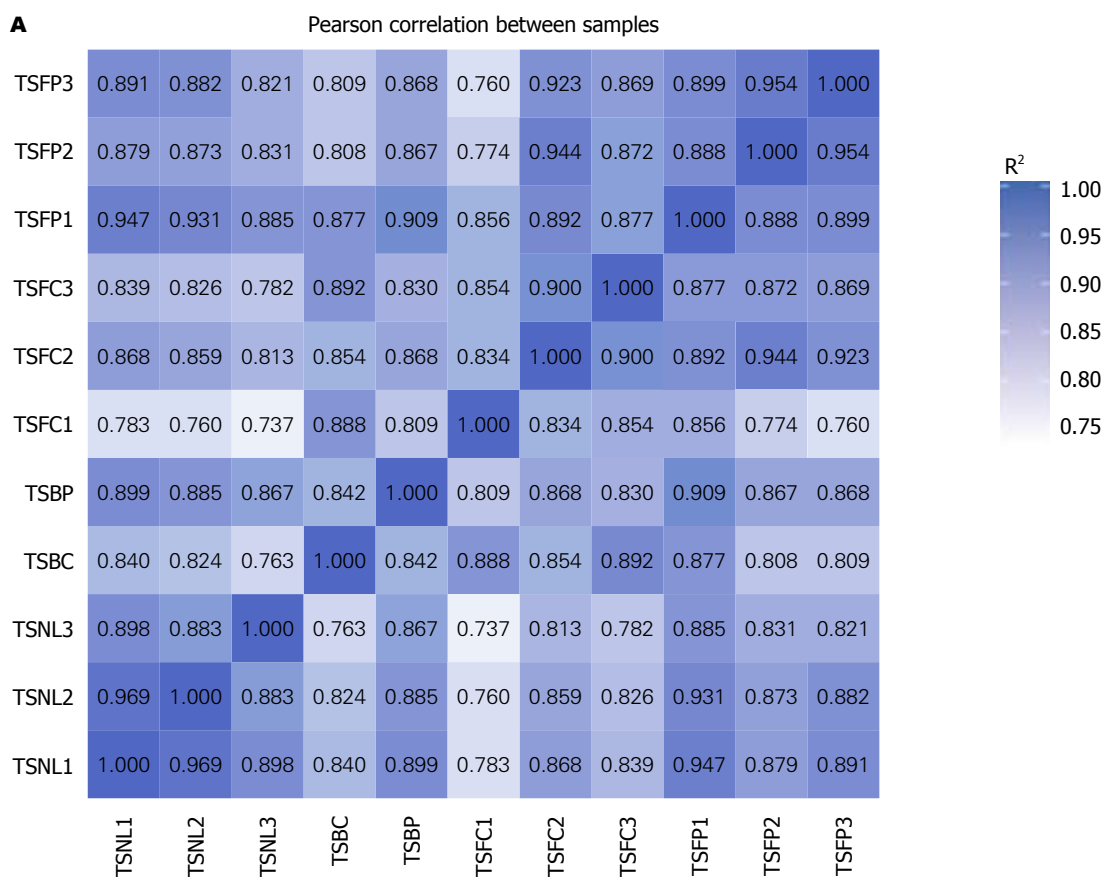
本课题组在早期研究中发现不同因素诱发的树鼩肝癌的基因表达谱存在一些相同改变^[21,24], 随后在此基础上提出人和其他动物肝癌共同拥有的基因改变可能是影响肝癌发生发展的关键因子以及跨种属的肿瘤基因筛选策略^[17], 并应用这一策略发现和研究了表皮型脂肪酸结合蛋白(E-FABP), 认为其可能在肝癌的发生发展过程中起重要作用^[18,19]. 近年来, 跨物种研究策略在肿瘤相关研究中已经得到广泛的应用^[25-28].

RNA-Seq是近年兴起的一项新技术. 与芯片相比, RNA-Seq可进行全基因组水平的基因

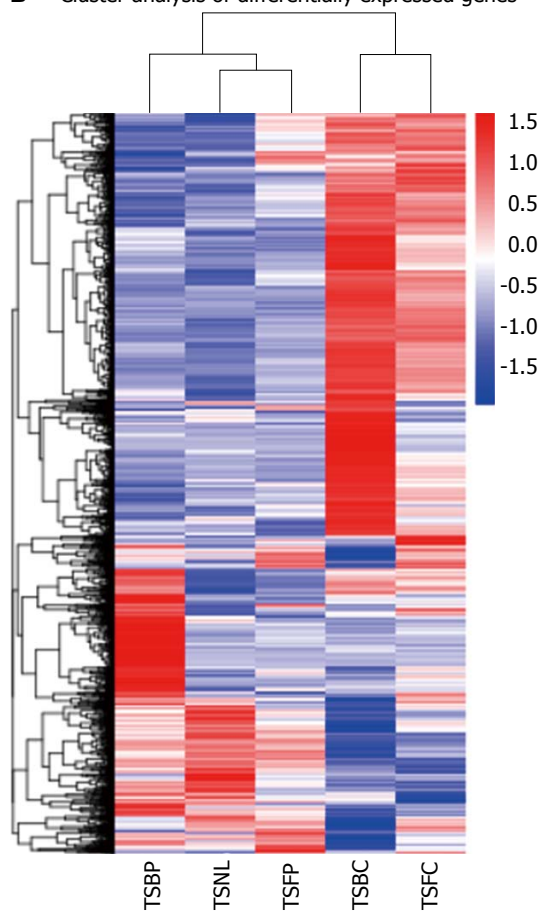
表达差异研究, 具有定量更准确、可重复性更高、检测范围更广、分析更可靠等特点. 其提供的是目标区域的序列读取计数, 而非芯片那样仅提供间接的、模拟的信号^[29]. 由于不同物种的基因表达可能存在一些差异, RNA-Seq能够更加直接的对不同物种的同一基因进行比较, 因而更适合于本研究中的跨种属分析. 已经有学者将RNA-Seq技术用于跨种属的研究中^[30-34].

基于上述研究策略和分子生物学技术的高速发展, 本研究应用RNA-Seq进行跨种属、跨病因地筛选影响肝癌发生发展的关键基因, 初步结果显示的2个候选基因为APOF和IGFALS.

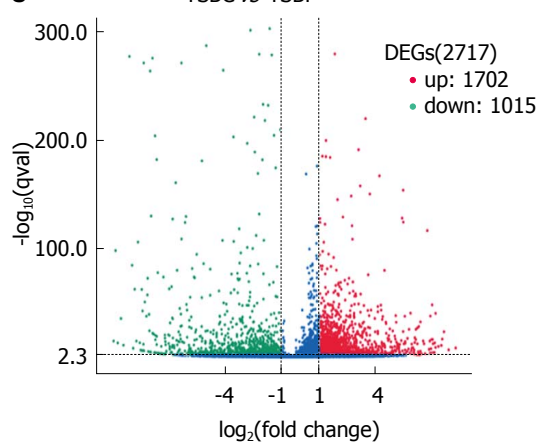
APOF被认为是转脂蛋白抑制剂^[35], 主要功



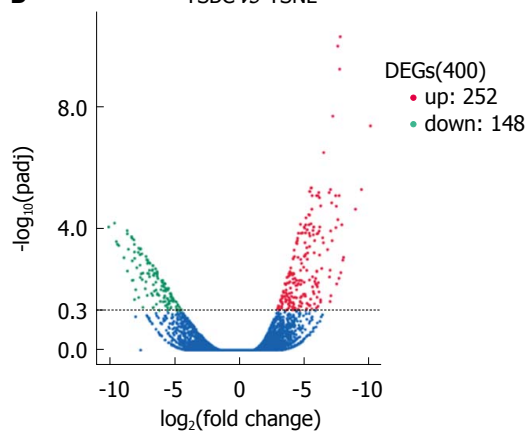
B Cluster analysis of differentially expressed genes



C TSBC vs TSBP



D TSBC vs TSNL



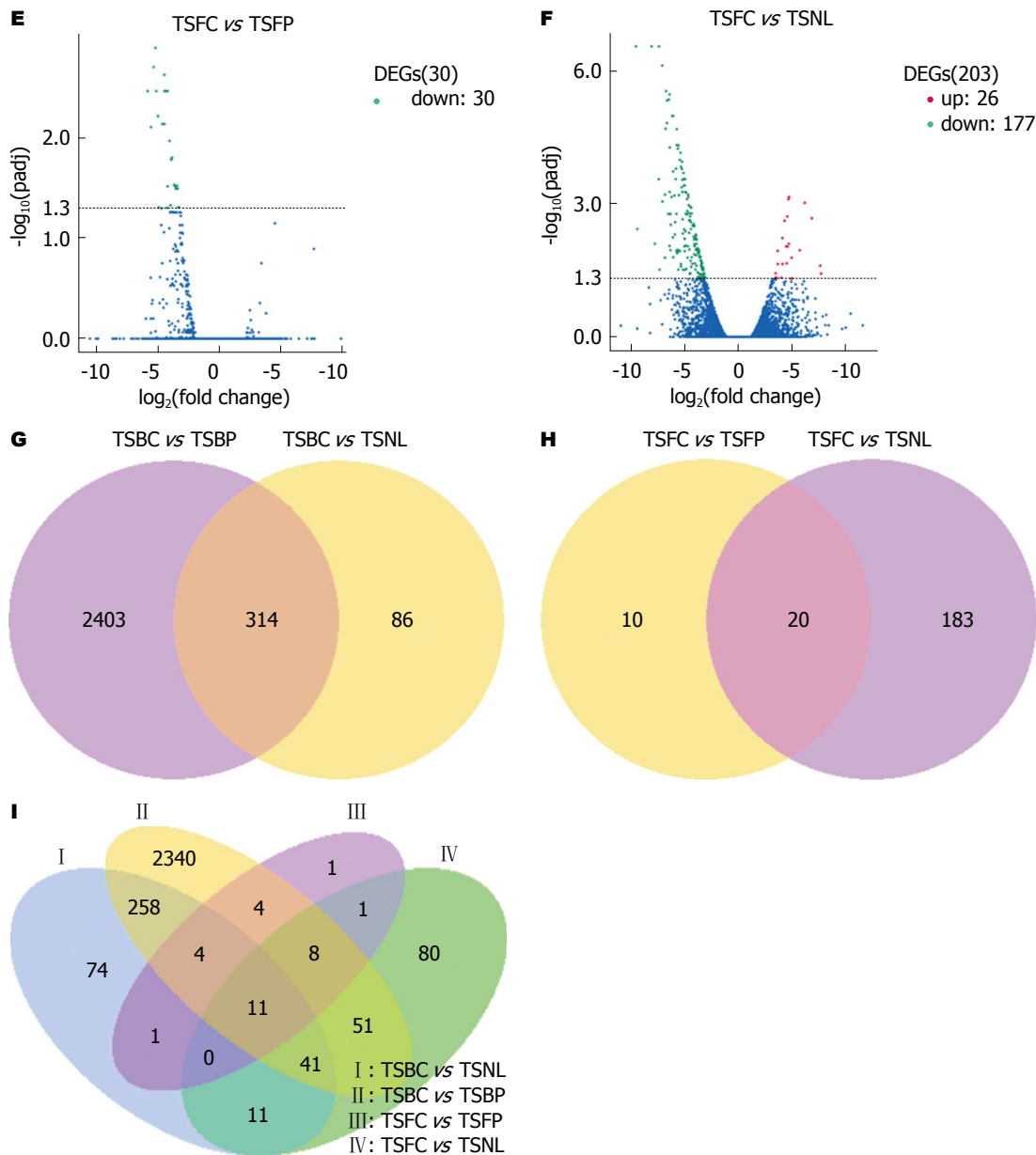


图 2 树鼯肝癌差异表达基因. A: 树鼯肝癌、癌旁和树鼯正常肝组织中表达的基因之间的相关性; B: 整体FPKM层次聚类图. 以 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 值进行聚类, 红色表示高表达基因, 蓝色表示低表达基因. 颜色从红到蓝, 表示 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 从大到小; C-F: 差异表达基因火山图. 红点: 筛选出的有统计学意义的差异表达上调基因, 绿点: 筛选出的有统计学意义的下调差异表达基因, 蓝点: 无显著统计学意义的差异表达基因; G: 与相应的树鼯癌旁组织及树鼯正常肝组织相比, HBV树鼯肝癌差异表达基因; H: 与相应的树鼯癌旁组织及树鼯正常肝组织相比, AFB1树鼯肝癌差异表达基因; I: HBV和AFB1致癌的树鼯肝癌共同差异表达基因. R^2 : Pearson相关系数. HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼯肝癌组织, TSBP为相应树鼯癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼯肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼯癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼯正常肝组织.

能为抑制胆固醇酯转移蛋白的活性, 在脂质代谢中发挥重要作用^[36], 与胆固醇逆向转运^[37]、高脂血症^[38]、动脉粥样硬化^[39]等病变关系密切, 却至今罕有与肿瘤相关的报道. 本研究结果显示APOF可能与肝癌的发生发展有关, 这一新的发现可能会给肝癌防治相关研究带来新的线索.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)的半衰期非常短, 不足以维持

其到达靶器官发挥作用. IGFALS具有通过与IGFs及胰岛素样生长因子结合蛋白-3/5(insulin-like growth factor binding protein-3/5, IGFBP-3/5)(IGFs-IGFBP-3/5)结合形成异源三聚体复合物从而延长IGFs在血液中半衰期的功能^[40], 是小鼠血清中IGF-1和IGFBP-3累积的必要条件^[41]. 此外, 已有一些研究表明IGFALS与肝癌或肿瘤的发生发展有关, 如Gu等^[42]2010年报道

表 4 差异表达基因的reads数

基因	APOF	IGFALS
HUC1	694	28
HUC2	450	258
HUC3	153	47
HUP1	1928	2839
HUP2	2619	1319
HUP3	2657	2292
HUNL1	4383	2760
HUNL2	4439	1769
HUNL3	3960	3006
TSBC	22	22
TSBP	473	605
TSFC1	35	46
TSFC2	82	43
TSFC3	3	35
TSFP1	579	559
TSFP2	295	215
TSFP3	299	414
TSNL1	2143	922
TSNL2	2121	934
TSNL3	1018	2318

HUC1、2、3为人肝癌组织标本, HUP1、2、3为相应的人肝癌癌旁组织, HUNL1、2、3为人正常肝组织标本; TSBC为HBV诱发的树鼩肝癌组织, TSBP为相应树鼩癌旁组织, TSFC1、2、3为AFB1诱发的树鼩肝癌组织, TSFP1、2、3为相应的树鼩癌旁组织, TSNL1、2、3为树鼩正常肝组织, IGFALS: 胰岛素样生长因子酸不稳定亚基。

IGFALS通过调节循环中IGF-1和IGFBP-3的水平而与前列腺癌和乳腺癌的发生危险性相关, Neumann等^[43]2012年报道的研究发现IGFALS在肝癌中是肿瘤抑制因子, Marquardt等^[44]随后也于2014年报道发现IGFALS在肝癌中表达下调。这些结果与本研究结果相符, 提示该基因值得进一步、多方面的研究探讨。

总之, 本研究运用了新技术RNA-Seq对肝癌差异表达基因进行了跨种属、跨病因筛选, 初步定位出候选的肝癌关键基因APOF和IGFALS。下一步, 一方面我们将对这些候选基因进行表达验证及体内外功能验证, 另一方面还将通过增加筛选的标本量、与时俱进地应用新技术和新数据库等资源进行更大范围的筛选, 以期通过推动肝癌关键基因的定位来揭示肝癌发生发展的机制及防治手段。

4 参考文献

1 Wachsmann J, Peng F. Molecular imaging

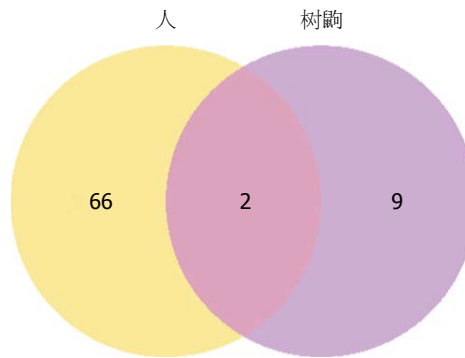


图 3 跨种属、跨病因的肝癌差异表达基因。

- and therapy targeting copper metabolism in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 221-231 [PMID: 26755872 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.221]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- Ma L, Chua MS, Andrisani O, So S. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: an update and future therapy perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 333-345 [PMID: 24574704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.333]
- Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
- Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 57-63 [PMID: 19015660 DOI: 10.1038/nrg2484]
- Mutz KO, Heilkenbrinker A, Lönne M, Walter JG, Stahl F. Transcriptome analysis using next-generation sequencing. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 22-30 [PMID: 23020966 DOI: 10.1016/j.copbio.2012.09.004]
- Mantione KJ, Kream RM, Kuzelova H, Ptacek R, Raboch J, Samuel JM, Stefano GB. Comparing bioinformatic gene expression profiling methods: microarray and RNA-Seq. *Med Sci Monit Basic Res* 2014; 20: 138-142 [PMID: 25149683 DOI: 10.12659/MSMBR.892101]
- Mansouri L, Gunnarsson R, Sutton LA, Ameur A, Hooper SD, Mayrhofer M, Juliusson G, Isaksson A, Gyllensten U, Rosenquist R. Next generation RNA-sequencing in prognostic subsets of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012; 87: 737-740 [PMID: 22674506 DOI: 10.1002/ajh.23227]
- Lee CS, Ungewickell A, Bhaduri A, Qu K, Webster DE, Armstrong R, Weng WK, Aros CJ, Mah A, Chen RO, Lin M, Sundram U, Chang HY, Kretz M, Kim YH, Khavari PA. Transcriptome sequencing in Sezary syndrome identifies Sezary cell and mycosis fungoides-associated lncRNAs and novel transcripts. *Blood* 2012; 120: 3288-3297 [PMID: 22936659 DOI: 10.1182/blood-2012-04-423061]
- Zhang XM, Ma ZW, Wang Q, Wang JN, Yang JW, Li XD, Li H, Men TY. A new RNA-seq method to detect the transcription and non-coding RNA in

- prostate cancer. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 43-50 [PMID: 24043589 DOI: 10.1007/s12253-013-9618-0]
- 11 Zhai W, Yao XD, Xu YF, Peng B, Zhang HM, Liu M, Huang JH, Wang GC, Zheng JH. Transcriptome profiling of prostate tumor and matched normal samples by RNA-Seq. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1354-1360 [PMID: 24867513]
- 12 Wu Y, Wang X, Wu F, Huang R, Xue F, Liang G, Tao M, Cai P, Huang Y. Transcriptome profiling of the cancer, adjacent non-tumor and distant normal tissues from a colorectal cancer patient by deep sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e41001 [PMID: 22905095 DOI: 10.1371/journal.pone.0041001]
- 13 Zhuang X, Herbert JM, Lodhia P, Bradford J, Turner AM, Newby PM, Thickett D, Naidu U, Blakey D, Barry S, Cross DA, Bicknell R. Identification of novel vascular targets in lung cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 485-494 [PMID: 25535734 DOI: 10.1038/bjc.2014.626]
- 14 Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, Wedge DC, Nik-Zainal S, Martin S, Varela I, Bignell GR, Yates LR, Papaemmanuil E, Beare D, Butler A, Cheverton A, Gamble J, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, Lau KW, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Raine K, Rad R, Chapman MS, Teague J, Easton D, Langerød A, Lee MT, Shen CY, Tee BT, Huimin BW, Brooks A, Vargas AC, Turashvili G, Martens J, Fatima A, Miron P, Chin SF, Thomas G, Boyault S, Mariani O, Lakhani SR, van de Vijver M, van 't Veer L, Foekens J, Desmedt C, Sotiriou C, Tutt A, Caldas C, Reis-Filho JS, Aparicio SA, Salomon AV, Børresen-Dale AL, Richardson AL, Campbell PJ, Futreal PA, Stratton MR. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature* 2012; 486: 400-404 [PMID: 22722201 DOI: 10.1038/nature11017]
- 15 Cohen S, Mosig R, Moshier E, Pereira E, Rahaman J, Prasad-Hayes M, Halpert R, Billaud JN, Dottino P, Martignetti JA. Interferon regulatory factor 1 is an independent predictor of platinum resistance and survival in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 591-598 [PMID: 24995581 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.025]
- 16 Peng G, Dan W, Jun W, Junjun Y, Tong R, Baoli Z, Yang X. Transcriptome profiling of the cancer and adjacent nontumor tissues from cervical squamous cell carcinoma patients by RNA sequencing. *Tumour Biol* 2015; 36: 3309-3317 [PMID: 25586346 DOI: 10.1007/s13277-014-2963-0]
- 17 史俊林, 李瑗. 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1255-1260
- 18 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在跨种属肝癌组织中的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 270-274
- 19 史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 963-969
- 20 Yang C, Ruan P, Ou C, Su J, Cao J, Luo C, Tang Y, Wang Q, Qin H, Sun W, Li Y. Chronic hepatitis B virus infection and occurrence of hepatocellular carcinoma in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *Virol J* 2015; 12: 26 [PMID: 25889678 DOI: 10.1186/s12985-015-0256-x]
- 21 Li Y, Wan DF, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Ban KC, Yang C, Qin LL, Luo D, Yue HF, Zhang LS, Gu JR. Differential expression of genes during aflatoxin B(1)-induced hepatocarcinogenesis in tree shrews. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 497-504 [PMID: 14966905 DOI: 10.3748/wjg.v10.i4.497]
- 22 Mortazavi A, Williams BA, McCue K, Schaeffer L, Wold B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. *Nat Methods* 2008; 5: 621-628 [PMID: 18516045 DOI: 10.1038/nmeth.1226]
- 23 Anders S, Huber W. Differential expression analysis for sequence count data. *Genome Biol* 2010; 11: R106 [PMID: 20979621 DOI: 10.1186/gb-2010-11-10-r106]
- 24 Li Y, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Yang C, Ban KC, Yue HF, Wei W, Ou SJ, Zhang LS, Wan DF, Gu JR. [Differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma of tree shrew induced by different factors]. *Ai Zheng* 2003; 22: 1018-1022 [PMID: 14558942]
- 25 Caulin AF, Graham TA, Wang LS, Maley CC. Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370 [PMID: 26056366 DOI: 10.1098/rstb.2014.0222]
- 26 White RM. Cross-species oncogenomics using zebrafish models of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 30: 73-79 [PMID: 26070506 DOI: 10.1016/j.gde.2015.04.006]
- 27 van der Weyden L, Patton EE, Wood GA, Foote AK, Brenn T, Arends MJ, Adams DJ. Cross-species models of human melanoma. *J Pathol* 2016; 238: 152-165 [PMID: 26354726 DOI: 10.1002/path.4632]
- 28 Tong Y, Merino D, Nimmervoll B, Gupta K, Wang YD, Finkelstein D, Dalton J, Ellison DW, Ma X, Zhang J, Malkin D, Gilbertson RJ. Cross-Species Genomics Identifies TAF12, NFYC, and RAD54L as Choroid Plexus Carcinoma Oncogenes. *Cancer Cell* 2015; 27: 712-727 [PMID: 25965574 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.005]
- 29 Raz T, Kapranov P, Lipson D, Letovsky S, Milos PM, Thompson JF. Protocol dependence of sequencing-based gene expression measurements. *PLoS One* 2011; 6: e19287 [PMID: 21573114 DOI: 10.1371/journal.pone.0019287]
- 30 Zhu Y, Li M, Sousa AM, Sestan N. XSAAnno: a framework for building ortholog models in cross-species transcriptome comparisons. *BMC Genomics* 2014; 15: 343 [PMID: 24884593 DOI: 10.1186/1471-2164-15-343]
- 31 LoVerso PR, Cui F. A Computational Pipeline for Cross-Species Analysis of RNA-seq Data Using R and Bioconductor. *Bioinform Biol Insights* 2015; 9: 165-174 [PMID: 26692761 DOI: 10.4137/BBI.S30884]
- 32 LoVerso PR, Wachter CM, Cui F. Cross-species Transcriptomic Comparison of In Vitro and In Vivo Mammalian Neural Cells. *Bioinform Biol Insights* 2015; 9: 153-164 [PMID: 26640375 DOI: 10.4137/BBI.S33124]
- 33 Jiang Z, Dong H, Zheng X, Marjani SL, Donovan DM, Chen J, Tian XC. mRNA Levels of Imprinted Genes in Bovine In Vivo Oocytes, Embryos and Cross Species Comparisons with Humans, Mice and Pigs. *Sci Rep* 2015; 5: 17898 [PMID: 26638780 DOI: 10.1038/srep17898]

- 34 Lamanna F, Kirschbaum F, Waurick I, Dieterich C, Tiedemann R. Cross-tissue and cross-species analysis of gene expression in skeletal muscle and electric organ of African weakly-electric fish (Teleostei; Mormyridae). *BMC Genomics* 2015; 16: 668 [PMID: 26335922 DOI: 10.1186/s12864-015-1858-9]
- 35 Wang X, Driscoll DM, Morton RE. Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F. *J Biol Chem* 1999; 274: 1814-1820 [PMID: 9880564]
- 36 Shen XB, Huang L, Zhang SH, Wang DP, Wu YL, Chen WN, Xu SH, Lin X. Transcriptional regulation of the apolipoprotein F (ApoF) gene by ETS and C/EBP α in hepatoma cells. *Biochimie* 2015; 112: 1-9 [PMID: 25726912 DOI: 10.1016/j.biochi.2015.02.013]
- 37 Vlachová M, Heczková M, Jirsa M, Poledne R, Kovář J. The response of hepatic transcriptome to dietary cholesterol in Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat. *Physiol Res* 2014; 63 Suppl 3: S429-S437 [PMID: 25428749]
- 38 Morton RE, Nunes V, Izem L, Quintão E. Markedly elevated lipid transfer inhibitor protein in hypercholesterolemic subjects is mitigated by plasma triglyceride levels. *Arterioscler Thromb Biol* 2001; 21: 1642-1649 [PMID: 11597939]
- 39 Lagor WR, Fields DW, Bauer RC, Crawford A, Abt MC, Artis D, Wherry EJ, Rader DJ. Genetic manipulation of the ApoF/Stat2 locus supports an important role for type I interferon signaling in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 233: 234-241 [PMID: 24529150 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.043]
- 40 Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hübner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 72: 129-141 [PMID: 19729943 DOI: 10.1159/000232486]
- 41 Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6868-6873 [PMID: 10823924]
- 42 Gu F, Schumacher FR, Canzian F, Allen NE, Albanes D, Berg CD, Berndt SJ, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Buring JE, Chabbert-Buffet N, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Dumeaux V, Gaziano JM, Giovannucci EL, Haiman CA, Hankinson SE, Hayes RB, Henderson BE, Hunter DJ, Hoover RN, Johansson M, Key TJ, Khaw KT, Kolonel LN, Lagiou P, Lee IM, LeMarchand L, Lund E, Ma J, Orland-Moret NC, Overvad K, Rodriguez L, Sacerdote C, Sánchez MJ, Stampfer MJ, Stattin P, Stram DO, Thomas G, Thun MJ, Tjønneland A, Trichopoulos D, Tumino R, Virtamo J, Weinstein SJ, Willett WC, Yeager M, Zhang SM, Kaaks R, Riboli E, Ziegler RG, Kraft P. Eighteen insulin-like growth factor pathway genes, circulating levels of IGF-I and its binding protein, and risk of prostate and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2877-2887 [PMID: 20810604 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0507]
- 43 Neumann O, Kesselmeier M, Geffers R, Pellegrino R, Radlwimmer B, Hoffmann K, Ehemann V, Schemmer P, Schirmacher P, Lorenzo Bermejo J, Longerich T. Methylome analysis and integrative profiling of human HCCs identify novel protumorigenic factors. *Hepatology* 2012; 56: 1817-1827 [PMID: 22689435 DOI: 10.1002/hep.25870]
- 44 Marquardt JU, Seo D, Andersen JB, Gillen MC, Kim MS, Conner EA, Galle PR, Factor VM, Park YN, Thorgeirsson SS. Sequential transcriptome analysis of human liver cancer indicates late stage acquisition of malignant traits. *J Hepatol* 2014; 60: 346-353 [PMID: 24512821]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁

背景资料

竞争性内源RNA(competiting endogenous RNA, ceRNA)的调控机制是由哈佛大学的Salmena首次提出, 传统的“miRNAs-RNAs”转化到“RNAs-miRNAs-RNAs”作用模式。近年来, 随着对ceRNA的深入研究, 明确ceRNA在胃癌发生发展发挥着重要的作用, 吸引着人们的眼球。

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 浙江中医药大学第一临床医学院浙江省杭州市310000

张烁, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科 浙江省杭州市310000

徐芳, 主要从事是消化系早癌、功能性胃肠道疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81573760
浙江省自然科学基金资助项目, No. Y16H030033

作者贡献分布: 本文综述由徐芳完成; 李婷园与龚文倩查阅文献; 张烁审校。

通讯作者: 张烁, 副教授, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学第一附属医院消化内科。
zhangshuotcm@163.com
电话: 0571-87034117

收稿日期: 2016-01-28
修回日期: 2016-03-07
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-18

Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer

Fang Xu, Wen-Qian Gong, Ting-Yuan Li, Shuo Zhang

Fang Xu, Wen-Qian Gong, Ting-Yuan Li, the First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Shuo Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573760; Natural Science Foundation of Zhejiang Province of China, No. Y16H030033

Correspondence to: Shuo Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology,

the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. zhangshuotcm@163.com

Received: 2016-01-28

Revised: 2016-03-07

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-04-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common digestive system tumors and the second cause of malignancy related death, and it is caused by multiple factors such as genetic susceptibility, environment and living habits. It is reported that members of competitive endogenous RNAs, including microRNAs and long non-coding RNAs, play an important role in gastric cancer development. This article reviews the role of competing endogenous RNAs in the development of gastric cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Competing endogenous RNAs; MicroRNAs; Long non-coding RNAs; Circular RNAs; Gastric cancer

Xu F, Gong WQ, Li TY, Zhang S. Role of competing endogenous RNAs in development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1676-1681
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1676.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1676>

摘要

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 在全球癌症死亡中排名第2位。其发病与遗传、环境及

同行评议者

臧路, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

生活习惯等多种因素有关。近几年研究发现竞争性内源RNA成员中微小RNA和长链非编码RNA在胃癌的发生发展起着重要作用。本文就竞争性内源RNA在胃癌中作用作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 竞争性内源RNA; 微小RNA; 长链非编码RNA; 环状RNA; 胃癌

核心提示: 竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)成员中微小RNA(microRNAs)、长链非编码RNA(long non-coding RNAs)和环状RNA(circular RNAs)在胃癌的发生发展起着重要作用。本文从ceRNA调节机制及ceRNA的调控网络阐述胃癌的发生发展。

徐芳, 龚文倩, 李婷园, 张烁. 竞争性内源RNA在胃癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1676-1681
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1676.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1676>

0 引言

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 在全球癌症死亡中排名第2位^[1]。虽然胃癌可以通过早期检测筛查及先进手术的治疗, 但是仍有不少患者被发现进展期胃癌而错失最佳的治疗时间^[2,3]。目前研究胃癌发生发展涉及病因学^[4,5]、基因学^[6,7]、遗传学^[8,9]及分子学^[10]等。近年来对于胃癌分子学及基因学研究热点, 包括微小RNA(microRNAs, miRNAs)、长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)和环状RNA(circular RNAs, circRNAs)在胃癌中的作用的研究, 为胃癌的发生发展机制提供了重要依据。

多种竞争性结合miRNA的RNAs转录产物, 包括miRNAs、lncRNAs和circRNAs, 此类RNA叫做竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA), 又称miRNA“海绵”^[11]。因此, 本文从ceRNA调节机制及ceRNA的调控网络阐述胃癌的发生发展。

1 ceRNA调控机制

ceRNA的调控机制是由哈佛大学的Salmena等^[12]在miRNA相关研究基础上首次提出。研究指出, 传统的“miRNAs-RNAs”转化

到“RNAs-miRNAs-RNAs”作用模式。也就是说拥有相同的MRE(miRNA response elements)即miRNA反应元件的内源mRNA分子互相之间通过竞争结合相同的miRNA进而有效地调控对方, 同时可以隔绝其他拥有相同的MREs的ceRNAs, 进而实现对其他ceRNAs的调控。

ceRNA包括了miRNAs、lncRNAs和circRNA。研究证实lncRNAs及circRNAs均与miRNA结合并能互相调控。在肝癌细胞中发现lncRNA(HULC)可以下调miR-372分子的表达水平^[13]。linc-MD1下调miR-133的分子的表达水平, 进而调节MAML1的表达^[14]。Wang等^[15]研究发现linc-ROR可以调控miR-145表达水平。Tay等^[16]研究发现PTEN、SERINC1、VAPA及CNOT6L等基因可以通过ceRNA调控机制进行相互调节, 从而起到抑癌作用。ceRNA调控机制在多系统肿瘤的发生发展起着重要作用。

2 ceRNA与胃癌

虽然目前还不太清楚绝大多数ceRNA的致病机制, 但大量研究表明ceRNA参与肿瘤的发生、发展, 对胃癌相关ceRNA的探讨将为胃癌的发生发展机制的提供新思路。

2.1 miRNAs与胃癌 miRNAs是含有19-25个核苷酸的单链非编码RNA, 通过与靶向RNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)端结合调控30%的人类蛋白编码基因, 抑制靶向RNA的分裂或翻译, 从而调节细胞生长、分化、凋亡^[17,18]。miRNAs包含的MREs被所有ceRNAs分享。多个miRNA能调节不同MREs, 进而调控mRNA的复制, 因此, miRNA在ceRNA中担任重要的角色。

目前应用荧光定量PCR(qRT-PCR)、RNA印迹法等技术发现与多种胃癌细胞生长、转移凋亡等相关的miRNAs, 其中表达上调: miR-21、miR-130a、miR-324-5p、miR-34a等; 表达下调: miR-125a、miR-199a、miR-100、miR-203等^[19-21]。目前认为在肿瘤细胞中miRNAs表达上调, 类似“癌基因”, 可以促进肿瘤的发展; 而表达下调的miRNAs类似“抑癌基因”。miRNAs通过下调肿瘤抑制因子及相关靶基因, 促进肿瘤细胞生长、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡等, 进而调控胃癌的发生、发展。

■ 研究前沿

目前, 了解部分ceRNA可以通过靶基因促进胃癌细胞的增殖或影响细胞凋亡等, 然而ceRNA的功能、定位等仍需进一步的研究, 如何干预胃癌的发生发展的进程仍需要进一步的研究。

■ 相关报道

Zhang等发现miR-373在胃癌组织中表达上调, 可抑制TNFAIP1基因, 促进细胞生长, 提示miR-373参与促进胃癌的发生。Yang等研究发现CCAT1可与c-Myc结合, CCAT1启动子E-Box活性增加, 从而促进细胞迁移和增殖。

■ 创新盘点

本文以近期胃癌相关的分子学和基因学研究中的热点miRNAs、lncRNAs等方面介绍了ceRNA在胃癌中发生发展过程中的作用机制进行总结分析。

Zhang等^[22]发现miR-373在胃癌组织中表达上调,可抑制*TNFAIP1*基因,促进细胞生长,提示miR-373参与促进胃癌的发生。miR-21可调控*TMPI*、*PTEN*和*PECK*等基因,促进胃癌细胞增殖,抑制细胞凋亡^[23]。Zhang等^[24]发现miR-199a可抑制Smad4,进而下调转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)介导的细胞周期阻滞和促凋亡效应,进而促进胃癌细胞的生长。另外,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌发生的危险因素之一。研究^[25]证实在*H. pylori*感染后胃组织中的miRNA(miR-21、miR-155、miR-194、miR-196等)增加。Hayashi等^[26]研究发现*H. pylori*可下调Let-7,进而增加Ras的表达,参与胃癌的发生。总之,miRNAs作为ceRNA成员之一,与胃癌的发生、发展密切相关。

2.2 lncRNA与胃癌 lncRNA是一类转录长度超过200个核苷酸的RNA,以RNA的形式在多种层面上调控基因的表达水平^[27]。lncRNA通过与对应的调节因子如转录因子、染色质修复酶或DNA结合蛋白作用,或者转录后通过组蛋白修饰或染色质折叠等方式使RNA结构稳定,改变基因表达量。从而调控生物过程,如肿瘤发生、胚胎发育等^[28,29]。按照与编码蛋白基因距离的关系可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、内含子lncRNA及基因间lncRNA^[30]。

近几年,lncRNA在肿瘤领域研究成为一大热点。lncRNA在胃癌发生发展机制中扮演了重要的角色。Cao等^[31]在胃癌组织中发现88种lncRNAs表达异常,其中71种上调,17种下调,但大多数基因功能未知,提示lncRNAs与胃癌的发生发展密切相关。其中,H19、CCAT1及HOTAIR等lncRNA均在胃癌发生发展中起着重要作用。H19基因是最早发现的基因之一,H19基因的血浆水平在胃癌患者中升高,而在胃癌根治术后患者的血浆中降低,提示H19基因对与胃癌的发生密切相关^[32]。Zhou等^[33]研究发现胃癌细胞株中下调H19的表达,可抑制肿瘤细胞的增殖能力,抑制胃癌的发生发展。Yang等^[34]研究发现CCAT1可与c-Myc结合,CCAT1启动子E-Box活性增加,从而促进细胞迁移和增殖。另外,*H. pylori*是胃癌发生的高危因素之一,可诱导DNA的异常甲基化。另外,研

究发现*H. pylori*感染患者的胃黏膜表达上调的lncRNA24条,下调24条,提示lncRNA参与胃癌相关疾病的发生^[35]。

另外,研究证实lncRNAs可通过miRNAs诱导靶基因变化,调控胃癌的发生发展。Liu等^[23]研究发现胃癌组织lncRNA HOTAIR可沉默miR-331-3p进而调节HER2表达。Lü等^[36]研究发现在胃癌组织中的lncRNA BC032469可下调miR-1027-5p介导的hTERT,影响肿瘤细胞凋亡。Xia等^[37]研究发现在胃癌组织中的lncRNA FER1L4(fer-1-like family member 4, pseudogene)可下调miR-106a-5p介导的PTEN,从而下调细胞转移及增殖。研究^[38]发现过表达的lncRNA MEG3(maternally expressed gene 3)癌细胞株通过DNA去甲基化后,MEG3的表达量增加。另一实验发现lncRNA MEG3可调控miR-181家族,进而影响Bcl2,促进细胞凋亡^[39]。

当然,目前lncRNAs在胃癌的发生、发展、侵袭、转移及预后均有表达异常,但lncRNA的致病机制尚不清楚。相信随着对lncRNA的深入研究,会使lncRNAs成为治疗胃癌新的生物靶点。

2.3 circRNA与胃癌 circRNA是由两个及以上并且来自蛋白质编码基因的外显子构成的环形RNA分子。circRNA已被证实与很多疾病有关系,如多系统肿瘤^[40-42]、动脉粥样硬化^[43]、神经性疾病^[44-46]、糖尿病^[47]等。研究发现circRNA通过结合miRNA阻断后者对靶RNA的抑制作用,从而调控miRNA靶标的表达作用。circRNA扩充了ceRNA的调控功能。Hansen等^[48]发现CDR1as能间接调控miR-7靶标的表达,从而多途径影响肿瘤的发生和发展。目前关于circRNA在胃癌中的研究较少。Li等^[49]对hsa-circ-002059的研究显示,其在胃癌标本中的表达增高,提示胃癌发生发展与hs-circ-002059密切相关。

3 结论

最近几年虽然通过基因等技术发现ceRNA在包括胃癌在内的多种肿瘤的发生发展中发挥着重要作用,但对于ceRNA的研究刚起步。我们仍需要对ceRNA的调控机制深入探索,有助于更全方面了解相关基因的定位及功能和为研究肿瘤治疗提供新的生物靶点。

4 参考文献

- 1 Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 5-17 [PMID: 25547086 DOI: 10.5009/gnl14118]
- 2 Pang Q, Ge J, Shao Y, Sun W, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2014; 35: 5441-5447 [PMID: 24523021 DOI: 10.1007/s13277-014-1709-3]
- 3 Ishihara R. Infrared endoscopy in the diagnosis and treatment of early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 672-676 [PMID: 20486079 DOI: 10.1055/s-0029-1244205]
- 4 Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 302-308 [PMID: 20496539]
- 5 Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis* 2010; 28: 600-603 [PMID: 21088409 DOI: 10.1159/000320277]
- 6 Song HR, Kweon SS, Kim HN, Piao JM, Yun WJ, Choi JS, Hwang JE, Yoon JY, Kim HR, Park YK, Kim SH, Choi YD, Shin MH. p53 codon 72 polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer in a Korean population. *Gastric Cancer* 2011; 14: 242-248 [PMID: 21461655 DOI: 10.1007/s10120-011-0034-4]
- 7 Shirai O, Ohmiya N, Taguchi A, Nakamura M, Kawashima H, Miyahara R, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto Y, Hamajima N, Goto H. P53, p21, and p73 gene polymorphisms in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1595-1601 [PMID: 21443127]
- 8 Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. *Br J Cancer* 2009; 100: 240-245 [PMID: 19002169 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604771]
- 9 Xu Z, Zhu H, Luk JM, Wu D, Gu D, Gong W, Tan Y, Zhou J, Tang J, Zhang Z, Wang M, Chen J. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 5489-5496 [PMID: 22517484 DOI: 10.1002/cncr.27599]
- 10 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362 [PMID: 16489633]
- 11 Li PF, Chen SC, Xia T, Jiang XM, Shao YF, Xiao BX, Guo JM. Non-coding RNAs and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5411-5419 [PMID: 24833871 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5411]
- 12 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-358 [PMID: 21802130 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014]
- 13 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, Chen N, Sun F, Fan Q. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5366-5383 [PMID: 20423907 DOI: 10.1093/nar/gkq285]
- 14 Legnini I, Morlando M, Mangiacavacchi A, Fatica A, Bozzoni I. A feedforward regulatory loop between HuR and the long noncoding RNA linc-MD1 controls early phases of myogenesis. *Mol Cell* 2014; 53: 506-514 [PMID: 24440503 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.012]
- 15 Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, Wu M, Xiong J, Guo X, Liu H. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 69-80 [PMID: 23541921 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.03.002]
- 16 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]
- 17 Li J, Yang J, Zhou P, Le Y, Zhou C, Wang S, Xu D, Lin HK, Gong Z. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 472-480 [PMID: 25973291]
- 18 Smyth LA, Boardman DA, Tung SL, Lechler R, Lombardi G. MicroRNAs affect dendritic cell function and phenotype. *Immunology* 2015; 144: 197-205 [PMID: 25244106 DOI: 10.1111/imm.12390]
- 19 Nishida N, Nagahara M, Sato T, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Sugihara K, Doki Y, Mori M. Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic miRNA clusters. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3054-3070 [PMID: 22452939 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 20 Zhai Z, Wu F, Chuang AY, Kwon JH. miR-106b fine tunes ATG16L1 expression and autophagic activity in intestinal epithelial HCT116 cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2295-2301 [PMID: 23899543 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829e71cf]
- 21 Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. *Gut* 2010; 59: 579-585 [PMID: 19951901 DOI: 10.1136/gut.2008.175497]
- 22 Zhang HH, Gu GL, Zhang XY, Li FZ, Ding L, Fan Q, Wu R, Shi W, Wang XY, Chen L, Wei XM, Yuan XY. Primary analysis and screening of microRNAs in gastric cancer side population cells. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3519-3526 [PMID: 25834316 DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3519]
- 23 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]
- 24 Zhang Y, Fan KJ, Sun Q, Chen AZ, Shen WL, Zhao ZH, Zheng XF, Yang X. Functional screening for miRNAs targeting Smad4 identified miR-199a as a negative regulator of TGF- β signalling pathway. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 9286-9297 [PMID: 22821565 DOI: 10.1093/nar/gks667]

应用要点

介绍了ceRNA在胃癌中发生发展过程中的目前研究进展,对消化、肿瘤专业研究生科研选题具有借鉴作用。

■名词解释

ceRNA: 又称 miRNA “海绵”, 多种竞争性结合 miRNAs 的 RNAs 转录产物, 包括 miRNAs、lncRNAs 和 circRNAs。

- 25 Guo LL, Song CH, Wang P, Dai LP, Zhang JY, Wang KJ. Competing endogenous RNA networks and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11680-11687 [PMID: 26556995 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11680]
- 26 Hayashi Y, Tsujii M, Wang J, Kondo J, Akasaka T, Jin Y, Li W, Nakamura T, Nishida T, Iijima H, Tsuji S, Kawano S, Hayashi N, Takehara T. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in *Helicobacter pylori*-related carcinogenesis. *Gut* 2013; 62: 1536-1546 [PMID: 22936674 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301625]
- 27 Li T, Mo X, Fu L, Xiao B, Guo J. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget* 2016 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26788991 DOI: 10.18632/oncotarget.6926]
- 28 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 29 Ørom UA, Derrien T, Guigo R, Shiekhattar R. Long noncoding RNAs as enhancers of gene expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 325-331 [PMID: 21502407 DOI: 10.1101/sqb.2010.75.058]
- 30 Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9: 703-719 [PMID: 22664915 DOI: 10.4161/rna.20481]
- 31 Cao WJ, Wu HL, He BS, Zhang YS, Zhang ZY. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3658-3664 [PMID: 23801869 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3658]
- 32 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, Kawaguchi T, Hirajima S, Nagata H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 3185-3193 [PMID: 23898077]
- 33 Zhou X, Ye F, Yin C, Zhuang Y, Yue G, Zhang G. The interaction between MiR-141 and lncRNA-H19 in regulating cell proliferation and migration in gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1440-1452 [PMID: 26160158]
- 34 Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 437-445 [PMID: 23143645 DOI: 10.1007/s13277-014-2526-4]
- 35 Yang L, Long Y, Li C, Cao L, Gan H, Huang K, Jia Y. Genome-wide analysis of long noncoding RNA profile in human gastric epithelial cell response to *Helicobacter pylori*. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68: 63-66 [PMID: 25420666 DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.149]
- 36 Lü MH, Tang B, Zeng S, Hu CJ, Xie R, Wu YY, Wang SM, He FT, Yang SM. Long noncoding RNA BC032469, a novel competing endogenous RNA, upregulates hTERT expression by sponging miR-1207-5p and promotes proliferation in gastric cancer. *Oncogene* 2015 Nov 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26549025 DOI: 10.1038/onc.2015.413]
- 37 Xia T, Chen S, Jiang Z, Shao Y, Jiang X, Li P, Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression. *Sci Rep* 2015; 5: 13445 [PMID: 26306906 DOI: 10.1038/srep13445]
- 38 Li J, Bian EB, He XJ, Ma CC, Zong G, Wang HL, Zhao B. Epigenetic repression of long non-coding RNA MEG3 mediated by DNMT1 represses the p53 pathway in gliomas. *Int J Oncol* 2016; 48: 723-733 [PMID: 26676363 DOI: 10.3892/ijo.2015.3285]
- 39 Peng W, Si S, Zhang Q, Li C, Zhao F, Wang F, Yu J, Ma R. Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 79 [PMID: 26253106 DOI: 10.1186/s13046-015-0197-7]
- 40 Peng L, Yuan XQ, Li GC. The emerging landscape of circular RNA ciRS-7 in cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 33: 2669-2674 [PMID: 25873049 DOI: 10.3892/or.2015.3904]
- 41 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]
- 42 Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol* 2012; 198: 281-293 [PMID: 22869594 DOI: 10.1083/jcb.201202014]
- 43 Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001233 [PMID: 21151960 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001233]
- 44 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
- 45 Junn E, Lee KW, Jeong BS, Chan TW, Im JY, Mouradian MM. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13052-13057 [PMID: 19628698 DOI: 10.1073/pnas.0906277106]
- 46 Armakola M, Higgins MJ, Figley MD, Barmada SJ, Scarborough EA, Diaz Z, Fang X, Shorter J, Krogan NJ, Finkbeiner S, Farese RV, Gitler AD. Inhibition of RNA lariat debranching enzyme suppresses TDP-43 toxicity in ALS disease models. *Nat Genet* 2012; 44: 1302-1309 [PMID: 23104007 DOI: 10.1038/ng.2434]
- 47 Correa-Medina M, Bravo-Egana V, Rosero S, Ricordi C, Edlund H, Diez J, Pastori RL. MicroRNA miR-7 is preferentially expressed in endocrine cells of the developing and adult human pancreas. *Gene Expr Patterns* 2009; 9: 193-199 [PMID: 19135553 DOI: 10.1016/j.gexp.2008.

- 12.003]
- 48 Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 5609-5612 [PMID: 24014594 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1568]

- 49 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.018]

同行评价

本文以近期胃癌相关的分子学和基因学研究中的热点miRNAs、lncRNAs等介绍了ceRNA在胃癌发生发展过程中的作用机制进行总结分析, 为研究ceRNA的研究拓宽了思路。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用

甘达凯, 朱 萱

■背景资料

因RhoA参与调控细胞骨架、促进细胞迁移收缩,因此可以调节各器官血管内皮细胞的活动,与肺动脉高压、高血压及门静脉高压等关系密切;促进肿瘤细胞的迁移,导致恶性肿瘤转移,而RhoA对肝星状细胞活动的调节目前研究不多。

甘达凯, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

甘达凯, 主要从事肝纤维化与肝硬化方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260082

作者贡献分布: 本文综述由甘达凯完成; 朱萱审核。

通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. jyfyxz@163.com
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2016-02-03
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis

Da-Kai Gan, Xuan Zhu

Da-Kai Gan, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260082

Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyfyxz@163.com

Received: 2016-02-03
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Liver fibrosis is a pathophysiologic process

resulting from a variety of chronic liver injuries, characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix or the formation of scar. The transdifferentiation from quiescent hepatic stellate cells (HSCs) or portal fibroblasts (PFs) to activated myofibroblasts (MFBs) is a key step of producing extracellular matrix. RhoA can regulate the cell cytoskeleton and is involved in activating HSCs/PFs, thus having a significant fibrogenic effect. In this paper, we review the recent advances in understanding the role of RhoA in the occurrence and development of liver fibrosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: RhoA; Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Portal fibroblasts; Myofibroblasts

Gan DK, Zhu X. Role of RhoA in occurrence and development of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1682>

摘要

肝纤维化是由各种慢性肝损害所导致的病理过程,主要表现为大量的细胞外基质沉积或瘢痕形成。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)以及门脉成纤维细胞(portal fibroblasts, PFs)向肌成纤维细胞(myofibroblasts)转化,是生成细胞外基质的关键步骤。RhoA主要功能是调控细胞骨架,参与了HSCs/PFs活化的调节,具有明显的促纤维化作用。本文就该信号通路在肝纤维化发生、发展中作用的研究进展作一综述。

■同行评议者

张秋璐, 主任医师, 天津市第四中心医院消化科

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: RhoA; 肝纤维化; 肝星状细胞; 门脉成纤维细胞; 肌成纤维细胞

核心提示: 目前许多研究表明肝星状细胞或门脉成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化是肝纤维化发生的关键. 研究RhoA对肝星状细胞或门脉成纤维细胞的调控机制有望进一步阐明肝纤维化发生的机制, 为抗纤维化找到新的分子靶点.

甘达凯, 朱萱. RhoA在肝纤维化发生与发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1682-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1682.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1682>

0 引言

肝纤维化是肝脏应对各种慢性肝损害因子的损伤修复反应, 伴随肝内持续大量的细胞外基质沉积, 纤维瘢痕的形成及肝脏结构的改变, 并最终导致肝硬化甚至肝癌^[1-3]. 其中, 静止型肝星状细胞向增殖型肌成纤维细胞的转化是肝纤维化发病的中心事件^[1], 另外, 门脉成纤维细胞也可以向肌成纤维细胞转化^[1,4]. 增殖型肌成纤维细胞特异性表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)为细胞骨架的主要成分之一, 引起细胞形态的改变^[5,6], 而RhoA作为调节肌动蛋白细胞骨架的关键分子^[7], 参与了对HSCs和PFs活化的调控^[8], 因此, RhoA在肝纤维化的发生发展中扮演重要角色.

1 RhoA

在Rho GTP酶超家族已发现超过20个成员, 其中, RhoA、Rac1和Cdc42是目前研究最多的Rho GTP酶^[9,10]. 鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchanging factors, GEFs)、GTP酶活化蛋白(GTPase activating protein, GAP)和GDP解离抑制因子(GDP dissociation inhibitor, GDI)共同调节Rho家族蛋白在活性型和失活型构象之间转换^[11-13]. Rho GTP酶是细胞内多条信号转导通路的关键分子, 活化的Rho GTP酶可参与肌动蛋白骨架、细胞极性、细胞黏附、内吞作用、细胞形态形成、胞浆移动、基因转录、G₁细胞周期、微管动力学、囊泡运输、酶活

化、细胞增殖和凋亡的调节, 并与肿瘤的发生和转移密切相关^[10,11,14]. RhoA通过调节肌动蛋白张力纤维和肌球蛋白收缩调节细胞骨架. 张力纤维由肌动蛋白、肌球蛋白、原肌球蛋白等组成, 与细胞间或细胞与基质表面的黏着有密切关系^[15], 且肌动、肌球蛋白相对运动产生的收缩力是细胞迁移动力的主要来源^[16].

2 RhoA与肝纤维化

当GEFs磷酸化后, RhoA从GDP结合向GTP结合的构象转变, RhoA活化^[14], 激活的RhoA可通过以下途径调节肝纤维化: 首先, 在肝脏血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)中, RhoA一方面激活其下游的Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(Rho associated coiledcoil forming protein kinase 1, ROCK1)可抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)的活性, 提升肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的磷酸化水平, 增加肌动-肌球蛋白的收缩力, 血管平滑肌细胞收缩增强^[17,18], 另一方面, ROCK2激活LIM激酶(LIM-kinase, LIMK), 抑制球状肌动蛋白(globular actin, G-actin), 解聚纤维状肌动蛋白(fibros actin, F-actin), 导致肌动蛋白重组, 促进细胞运动和收缩, RhoA还可以增加VSMCs对钙离子的敏感性及调节下游血清反应因子(serum response factor, SRF)的活化, 增加并维持血管平滑肌的收缩, 使肝血管抵抗增加^[14,19]; 此外, 活化的RhoA使内皮细胞功能紊乱, 负性调控eNOS的功能, 导致舒血管物质NO减少, 血管收缩增强^[20,21], 上述效应使门静脉压力增高, 肝硬化加重. 最近研究也表明, RhoA还可以通过调控HSCs的活化参与肝纤维化的调节.

2.1 RhoA加速HSCs/PFs的活化 HSCs和PFs向MFBs转化后大量增殖, 产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 合成I型胶原, 特异性表达 α -SMA, 并获得收缩、黏附及迁移能力^[22]. HSCs的活化伴随于细胞骨架的改变, 作为细胞骨架主要组成成分之一的肌动蛋白是引起细胞骨架改变的关键, 随着 α -SMA的增加, G-actin单体向F-actin多聚体转化, 细胞骨架的重组是驱使细胞活化的主要动力^[8,23], Cui等^[5]通过张力纤维形成评估肌动蛋白细胞骨架发现, 给予HSC-T6细胞jasplakinolide(Jas)(诱

■ 研发前沿

目前对于肝纤维化发生发展的机制中的信号网络的研究很多, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化是肝纤维化发生的关键, 且肝纤维的发生与多种信号网络的相互调节有关. 但抗肝纤维化仍缺乏突破性药物, 因此在研究肝纤维化发病机制的同时需探讨肝纤维化潜在的治疗靶点.

■ 相关报道

研究发现RhoA可以使血管平滑肌细胞和内皮细胞功能紊乱, 导致多个器官的生理功能紊乱. 这些研究都比较明确地阐述将RhoA对这两种细胞的调控机制, 且有许多关于RhoA抑制剂治疗疾病的报道, 此外RhoA还通过调控HSCs/门脉成纤维细胞(portal fibroblasts, PFs)/肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)参与纤维化的调节.

■ 创新盘点

HSCs/PFs的活化是肝纤维化发生的关键, 本文综述了RhoA加速HSCs/PFs活化, 促进HSCs/PFs迁移、黏附及收缩, 促进肌成纤维细胞的增殖、抑制其凋亡的机制。

导肌动蛋白聚合成F-actin)处理后, α -SMA和I型胶原表达上调; 然而给予细胞松弛素D(cytochalasin D, Cyto D)(促使F-actin解聚)处理后, HSC-T6细胞形态完整, 因此F-actin细胞骨架与HSCs的活化密切相关。而RhoA直接参与调控细胞骨架^[24], 由上可以认为RhoA参与调控HSCs及PFs的活化。

2.2 RhoA促进HSCs/PFs迁移、黏附和收缩 越来越多的证据表明, HSCs/PFs向纤维化区域的迁移和集聚是肝纤维化发生的首要步骤^[25,26]。作为一个重要的细胞过程, 细胞迁移参与了众多生理活动, 包括: 胚胎发生、伤口愈合、炎症及组织再生, 尤其在癌症细胞的浸润和转移中发挥关键作用。细胞迁移通常发生在化学引诱物或趋化因子出现在细胞周围后, 这一过程也称为趋化性^[14]。当HSCs或PFs向MFBs转化后, MFBs周围ECM, 各种细胞因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)等及各种生长因子如转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等分泌增加^[27], ECM、细胞因子及生长因子作为化学引诱物又将导致更多的细胞向其迁移^[28], 这一恶性循环及ECM、细胞因子和生长因子间的共同作用导致纤维化相关基表达上调, 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶类组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)代谢失调, ECM逐渐沉积, 胶原生成增加, 最终形成肝纤维化^[29,30]。此外, RhoA与核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)相互作用共同加重细胞炎症^[31], 而RhoA/ROCK抑制剂可以直接抑制炎症因子IL-6、TNF- α 、MCP-1的表达^[32-34], 趋化因子生成减少, 间接地使细胞迁移减少。而肌动蛋白细胞骨架改变是细胞迁移的关键^[35], 因此RhoA可以直接参与细胞迁移的调控。此外, 随着肌动蛋白的增加, 大量F-actin聚集形成张力纤维, 张力纤维和黏着斑相互作用共同调节细胞的黏附^[26]。另有研究^[14]发

现, RhoA的活化可以稳定黏着斑黏附于ECM, 细胞黏附于ECM可以激活Rac1和Cdc42, 进而促进细胞迁移。同时细胞收缩能力也是影响细胞运动的主要因素之一。在细胞迁移时, 细胞体后缘脱离胞体, 同时引起细胞收缩, 进而使细胞向前移动。Klein等^[36]利用3D压力松弛胶原晶格收缩模型发现, Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)可通过激活RhoA/ROCK信号通路, 参与调节HSCs的收缩; Liu等^[37]利用3D压力松弛胶原晶格收缩模型同样发现, RhoA/Rho激酶的活化可以使HSCs收缩增强。

2.3 RhoA促进MFBs增殖, 抑制MFBs凋亡 在真核细胞中, 细胞周期的调节主要依赖于细胞周期蛋白(cyclins), 细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent protein kinases, CDKs)及细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子(cyclin-dependent protein kinases inhibitor, CKIs)等。作为CKIs家族中一员的P27在调节细胞增殖方面起重要作用, 调控细胞周期G₁向S期的转化, RhoA通过下调P27, 阻碍G₁向S期转化的进程, 抑制活化型HSCs的增殖, 并促进其凋亡, RhoA负性调控细胞增殖^[38,39]。RhoA的异常活化可以直接抑制CDKs的活性, 抑制细胞凋亡, 延长细胞生命周期^[14]。HSCs活化过程中, 除了肌动蛋白细胞骨架成分增加之外, 肌动蛋白丝结合蛋白-豆蔻酰化的富含丙氨酸的蛋白激酶C的底物(myristoylated alanine-rich kinase C substrate, Marcks)也增加, 且Marcks在活化HSCs的迁移、收缩及增殖中起重要作用, 干扰Marcks可以阻断细胞骨架重组, 进而抑制HSCs的增殖^[40,41]。细胞信号转导中G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)的配体凝血酶、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)、1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)和血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)可以活化RhoA, 刺激多种细胞和组织的增殖、分化和炎症。RhoA还通过调节转录因子激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)、NF- κ B、Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)及心肌相关转录因子A(myocardin-related transcription factor, MRTF-A)基因表达影响细胞增殖^[42,43]。RhoA通过调节磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase

B, AKT)、同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)促进细胞生存^[44,45]. MFBs的凋亡是肝脏清除纤维瘢痕的内源性反应. 研究^[46]表明RhoA参与调控心肌成纤维细胞(cardiac fibroblast, CFs)和心肌成纤维细胞(cardiac myofibroblast, CMFs)凋亡的调节, 给予RhoA抑制剂肉毒杆菌C3胞外酶处理后CFs和CMFs凋亡增加.

3 RhoA/ROCK信号通路抗肝纤维化

大量体外研究表明肉毒杆菌C3胞外酶、耶尔森氏菌外膜蛋白T(Yersinia outer protein T, YopT)和耶尔森氏菌外膜蛋白E(Yersinia outer protein E, YopE)可以使RhoA失活, 活化的RhoA还可以通过E3泛素连接酶Smurf1或多聚体E3泛素连接酶复合体SCF-BACLRD进行降解, *RhoA*基因敲除或基因干扰后, RhoA表达同样下调^[10], HSCs中转染显性失活突变的RhoA(DN-RhoA)后, RhoA促HSCs分化的作用明显减轻^[47]. 予Y27632阻断RhoA下游ROCK信号分子后, RhoA的促肝纤维化效应同样被阻断^[48], 体内研究^[49]发现靶向给予HSCs甘露糖-6-磷酸修饰人血清白蛋白携带的Y26732后, 肝纤维化同样减轻. 他汀类药物可抑制胆固醇合成的关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰单酰辅酶A还原酶(HMG)-CoA的活性, 抑制胆固醇生物合成过程中类异戊二烯中间产物的生成, 这些中间产物包括甲羟戊酸、法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)和香叶基焦磷酸香叶酯(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP), 这些产物为RhoA蛋白翻译后修饰所必需, 因此他汀类药物可以阻止RhoA的活化, 阻断PFs向MFBs的转化, 并抑制MFBs的增殖, 加速MFBs的凋亡^[46,50]. 另有研究^[37,51]表明阿魏酸钠同样可以通过减少GGPP的生成, 阻断RhoA的活化, 使HSCs收缩减轻, 凋亡增加, 减轻继发性胆汁性肝硬化导致的门静脉高压. 纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)可以使纤维蛋白沉积增加, 纤维化加重, PAI-1缺乏的小鼠肺纤维化明显减轻, 法舒地尔可以阻断RhoA/ROCK信号通路的活化, 部分抑制PAI-1进而加速纤维蛋白的降解, 减轻纤维化^[52,53].

4 结论

RhoA与肝纤维化的发生与发展密切相关, 目

前对于肝纤维化仍缺乏突破性药物, RhoA在肝纤维化中的研究为我们提供了潜在的治疗靶点. 特异性阻断RhoA及其下游ROCK分子已被大量证实可以减轻肝纤维化基因的表达, 然而目前仍缺乏RhoA特异性抑制剂用于体内抗肝纤维化的证据, 因此研究RhoA及其阻断剂对肝纤维化的作用, 将为肝纤维化的治疗带来新的方向.

应用要点

RhoA与肝纤维化的发生、发展密切相关, 目前治疗肝纤维化仍缺乏突破性药物, RhoA在肝纤维化中的研究为研究者提供了潜在的治疗靶点. 研究RhoA及其阻断剂对肝纤维化的作用, 将为抗肝纤维化带来新的方向.

5 参考文献

- 1 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 2 Thompson AI, Conroy KP, Henderson NC. Hepatic stellate cells: central modulators of hepatic carcinogenesis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 63 [PMID: 26013123 DOI: 10.1186/s12876-015-0291-5]
- 3 Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 769-775 [PMID: 22378017 DOI: 10.1002/hep.25670]
- 4 Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, Cong M, Moore-Morris TJ, Park TJ, Liu X, Xu J, Wang P, Paik YH, Meng F, Asagiri M, Murray LA, Hofmann AF, Iida T, Glass CK, Brenner DA, Kisseleva T. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E3297-E3305 [PMID: 25074909 DOI: 10.1073/pnas.1400062111]
- 5 Cui X, Zhang X, Yin Q, Meng A, Su S, Jing X, Li H, Guan X, Li X, Liu S, Cheng M. F actin cytoskeleton reorganization is associated with hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1641-1647 [PMID: 24626324 DOI: 10.3892/mmr.2014.2036]
- 6 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
- 7 Riching KM, Keely PJ. Rho family GTPases: making it to the third dimension. *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 59: 111-115 [PMID: 25478651 DOI: 10.1016/j.biocel.2014.11.007]
- 8 Ni J, Dong Z, Han W, Kondrikov D, Su Y. The role of RhoA and cytoskeleton in myofibroblast transformation in hyperoxic lung fibrosis. *Free Radic Biol Med* 2013; 61: 26-39 [PMID: 23517783 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.012]
- 9 Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. *Mol Biol Evol* 2007; 24: 203-216 [PMID: 17035353 DOI: 10.1093/molbev/msl145]
- 10 Ridley AJ. Historical overview of Rho GTPases. *Methods Mol Biol* 2012; 827: 3-12 [PMID: 22144264 DOI: 10.1007/978-1-61779-442-1_1]
- 11 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 12 Hobbs GA, Zhou B, Cox AD, Campbell SL. Rho GTPases, oxidation, and cell redox control. *Small GTPases* 2014; 5: e28579 [PMID: 24809833 DOI: 10.4161/sgtp.28579]

■名词解释

MFB: 肌成纤维细胞, HSC/PF活化后的表型, 具有增殖的特性, 其增殖促进肝纤维化的发生发展。

- 13 Zuo Y, Oh W, Frost JA. Controlling the switches: Rho GTPase regulation during animal cell mitosis. *Cell Signal* 2014; 26: 2998-3006 [PMID: 25286227 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.09.022]
- 14 Hanna S, El-Sibai M. Signaling networks of Rho GTPases in cell motility. *Cell Signal* 2013; 25: 1955-1961 [PMID: 23669310 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.04.009]
- 15 Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70: 389-399 [PMID: 1643657 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90163-7]
- 16 Braga VM, Machesky LM, Hall A, Hotchin NA. The small GTPases Rho and Rac are required for the establishment of cadherin-dependent cell-cell contacts. *J Cell Biol* 1997; 137: 1421-1431 [PMID: 9182672 DOI: 10.1083/jcb.137.6.1421]
- 17 Hennenberg M, Biecker E, Trebicka J, Jochem K, Zhou Q, Schmidt M, Jakobs KH, Sauerbruch T, Heller J. Defective RhoA/Rho-kinase signaling contributes to vascular hypocontractility and vasodilation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 2006; 130: 838-854 [PMID: 16530523 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.029]
- 18 Zhou Q, Hennenberg M, Trebicka J, Jochem K, Leifeld L, Biecker E, Sauerbruch T, Heller J. Intrahepatic upregulation of RhoA and Rho-kinase signalling contributes to increased hepatic vascular resistance in rats with secondary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55: 1296-1305 [PMID: 16492715 DOI: 10.1136/gut.2005.081059]
- 19 Lauriol J, Keith K, Jaffré F, Couvillon A, Saci A, Goonasekera SA, McCarthy JR, Kessinger CW, Wang J, Ke Q, Kang PM, Molkentin JD, Carpenter C, Kontaridis MI. RhoA signaling in cardiomyocytes protects against stress-induced heart failure but facilitates cardiac fibrosis. *Sci Signal* 2014; 7: ra100 [PMID: 25336613 DOI: 10.1126/scisignal.2005262]
- 20 Trebicka J, Hennenberg M, Laleman W, Shelest N, Biecker E, Schepke M, Nevens F, Sauerbruch T, Heller J. Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase. *Hepatology* 2007; 46: 242-253 [PMID: 17596891 DOI: 10.1002/hep.21673]
- 21 Loirand G, Pacaud P. The role of Rho protein signaling in hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 637-647 [PMID: 20808285 DOI: 10.1038/nrcardio.2010.136]
- 22 Jatho A, Hartmann S, Kittana N, Mügge F, Wuertz CM, Tiburcy M, Zimmermann WH, Katschinski DM, Lutz S. RhoA ambivalently controls prominent myofibroblast characteristics by involving distinct signaling routes. *PLoS One* 2015; 10: e0137519 [PMID: 26448568 DOI: 10.1371/journal.pone.0137519]
- 23 von der Ecken J, Müller M, Lehman W, Manstein DJ, Penczek PA, Raunser S. Structure of the F-actin-tropomyosin complex. *Nature* 2015; 519: 114-117 [PMID: 25470062 DOI: 10.1038/nature14033]
- 24 Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science* 1998; 279: 509-514 [PMID: 9438836 DOI: 10.1126/science.279.5350.509]
- 25 Meng Y, Li T, Zhou GS, Chen Y, Yu CH, Pang MX, Li W, Li Y, Zhang WY, Li X. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects against lung fibroblast migration and lung fibrosis by inhibiting the NOX4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase pathway. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22: 241-258 [PMID: 25089563 DOI: 10.1089/ars.2013.5818]
- 26 Li L, Wang JY, Yang CQ, Jiang W. Effect of RhoA on transforming growth factor β 1-induced rat hepatic stellate cell migration. *Liver Int* 2012; 32: 1093-1102 [PMID: 22498718 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02809.x]
- 27 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 28 Gjorevski N, Piotrowski AS, Varner VD, Nelson CM. Dynamic tensile forces drive collective cell migration through three-dimensional extracellular matrices. *Sci Rep* 2015; 5: 11458 [PMID: 26165921 DOI: 10.1038/srep11458]
- 29 Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev Biol* 2010; 341: 126-140 [PMID: 19854168 DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026]
- 30 Bowers SL, Banerjee I, Baudino TA. The extracellular matrix: at the center of it all. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 474-482 [PMID: 19729019 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.024]
- 31 Tong L, Tergaonkar V. Rho protein GTPases and their interactions with NF κ B: crossroads of inflammation and matrix biology. *Biosci Rep* 2014; 34 [PMID: 24877606 DOI: 10.1042/bsr20140021]
- 32 Wang C, Song S, Zhang Y, Ge Y, Fang X, Huang T, Du J, Gao J. Inhibition of the Rho/Rho kinase pathway prevents lipopolysaccharide-induced hyperalgesia and the release of TNF- α and IL-1 β in the mouse spinal cord. *Sci Rep* 2015; 5: 14553 [PMID: 26416580 DOI: 10.1038/srep14553]
- 33 Tang X, Guo D, Lin C, Shi Z, Qian R, Fu W, Liu J, Li X, Fan L. hCLOCK Causes Rho-Kinase-Mediated Endothelial Dysfunction and NF- κ B-Mediated Inflammatory Responses. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 671839 [PMID: 26583060 DOI: 10.1155/2015/671839]
- 34 Li H, Peng W, Jian W, Li Y, Li Q, Li W, Xu Y. ROCK inhibitor fasudil attenuated high glucose-induced MCP-1 and VCAM-1 expression and monocyte-endothelial cell adhesion. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 65 [PMID: 22694757 DOI: 10.1186/1475-2840-11-65]
- 35 Blanchoin L, Boujemaa-Paterski R, Sykes C, Plastino J. Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. *Physiol Rev* 2014; 94: 235-263 [PMID: 24382887 DOI: 10.1152/physrev.00018.2013]
- 36 Klein S, Rick J, Lehmann J, Schierwagen R, Schierwagen IG, Verbeke L, Hittatiya K, Uschner FE, Manekeller S, Strassburg CP, Wagner KU, Sayeski PP, Wolf D, Laleman W, Sauerbruch T, Trebicka J. Janus-kinase-2 relates directly to portal hypertension and to complications in rodent and human cirrhosis. *Gut* 2015 Sep 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26385087 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309600]
- 37 Liu J, Peng L, Yang J, Wang M, Xu S, Liu J, Han P, He J, Tian D, Zhou Q. Sodium ferulate reduces

- portal pressure through inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2019-2029 [PMID: 25724163 DOI: 10.1007/s10620-015-3544-9]
- 38 Qin S, Jiang H, Su S, Wang D, Liang Z, Zhang J, Yang W. Inhibition of hepatic stellate cell proliferation by bone marrow mesenchymal stem cells via regulation of the cell cycle in rat. *Exp Ther Med* 2012; 4: 375-380 [PMID: 23181102 DOI: 10.3892/etm.2012.628]
 - 39 Morin P, Flors C, Olson MF. Constitutively active RhoA inhibits proliferation by retarding G(1) to S phase cell cycle progression and impairing cytokinesis. *Eur J Cell Biol* 2009; 88: 495-507 [PMID: 19515453 DOI: 10.1016/j.ejcb.2009.04.005]
 - 40 Rombouts K, Mello T, Liotta F, Galli A, Caligiuri A, Annunziato F, Pinzani M. MARCKS actin-binding capacity mediates actin filament assembly during mitosis in human hepatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 303: C357-C367 [PMID: 22555845 DOI: 10.1152/ajpcell.00093.2012]
 - 41 Odena G, Bataller R. Actin-binding proteins as molecular targets to modulate hepatic stellate cell proliferation. Focus on "MARCKS actin-binding capacity mediates actin filament assembly during mitosis in human hepatic stellate cells". *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 303: C355-C356 [PMID: 22744005 DOI: 10.1152/ajpcell.00192.2012]
 - 42 Yu OM, Brown JH. G Protein-Coupled Receptor and RhoA-Stimulated Transcriptional Responses: Links to Inflammation, Differentiation, and Cell Proliferation. *Mol Pharmacol* 2015; 88: 171-180 [PMID: 25904553 DOI: 10.1124/mol.115.097857]
 - 43 Yu OM, Miyamoto S, Brown JH. Myocardin-related transcription factor A and Yes-associated protein exert dual control in G protein-coupled receptor- and RhoA-mediated transcriptional regulation and cell proliferation. *Mol Cell Biol* 2015; 36: 39-49 [PMID: 26459764 DOI: 10.1128/MCB.00772-15]
 - 44 Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. Focal adhesion kinase as a RhoA-activable signaling scaffold mediating Akt activation and cardiomyocyte protection. *J Biol Chem* 2008; 283: 35622-35629 [PMID: 18854312 DOI: 10.1074/jbc.M804036200]
 - 45 Li Z, Dong X, Wang Z, Liu W, Deng N, Ding Y, Tang L, Hla T, Zeng R, Li L, Wu D. Regulation of PTEN by Rho small GTPases. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 399-404 [PMID: 15793569 DOI: 10.1038/ncb1236]
 - 46 Copaja M, Venegas D, Aránguiz P, Canales J, Vivar R, Catalán M, Olmedo I, Rodríguez AE, Chiong M, Leyton L, Lavandero S, Díaz-Araya G. Simvastatin induces apoptosis by a Rho-dependent mechanism in cultured cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 255: 57-64 [PMID: 21651924 DOI: 10.1016/j.taap.2011.05.016]
 - 47 Cho IJ, Kim YW, Han CY, Kim EH, Anderson RA, Lee YS, Lee CH, Hwang SJ, Kim SG. E-cadherin antagonizes transforming growth factor β 1 gene induction in hepatic stellate cells by inhibiting RhoA-dependent Smad3 phosphorylation. *Hepatology* 2010; 52: 2053-2064 [PMID: 20890948 DOI: 10.1002/hep.23931]
 - 48 van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Increased liver uptake and reduced hepatic stellate cell activation with a cell-specific conjugate of the Rho-kinase inhibitor Y27632. *Pharm Res* 2011; 28: 2045-2054 [PMID: 21442374 DOI: 10.1007/s11095-011-0430-9]
 - 49 Klein S, Van Beuge MM, Granzow M, Beljaars L, Schierwagen R, Kilic S, Heidari I, Huss S, Sauerbruch T, Poelstra K, Trebicka J. HSC-specific inhibition of Rho-kinase reduces portal pressure in cirrhotic rats without major systemic effects. *J Hepatol* 2012; 57: 1220-1227 [PMID: 22878469 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.033]
 - 50 Mun JH, Kim YM, Kim BS, Kim JH, Kim MB, Ko HC. Simvastatin inhibits transforming growth factor- β 1-induced expression of type I collagen, CTGF, and α -SMA in keloid fibroblasts. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 125-133 [PMID: 24471776 DOI: 10.1111/wrr.12136]
 - 51 Wei L, Yang J, Wang M, Xu SN, Liang HM, Zhou Q. Sodium ferulate lowers portal pressure in rats with secondary biliary cirrhosis through the RhoA/Rho-kinase signaling pathway: a preliminary study. *Int J Mol Med* 2014; 34: 1257-1267 [PMID: 25174394 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1905]
 - 52 Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 341-354 [PMID: 23921309 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182a3718f]
 - 53 Jiang C, Huang H, Liu J, Wang Y, Lu Z, Xu Z. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 8293-8307 [PMID: 22942703 DOI: 10.3390/ijms13078293]

同行评价

本文层次较为清晰, 选题较为新颖, 把握了肝纤维化研究的热点问题, 学术价值较好, 对研究肝纤维化发生发展的分子机制有一定指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展

周晨浩, 任宁

■背景资料

全世界感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的患者比例较高, HBV 的感染是发生肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要因素。目前针对HBV基因分型与HCC发生发展关系的研究可能为患者找到病毒基因标志来指导预防和治疗HCC, 减少HCC的发生。

周晨浩, 任宁, 复旦大学附属中山医院肝外科 上海市 200032

周晨浩, 在读硕士, 主要从事肝癌转移复发分子诊断与预测的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472672

作者贡献分布: 本文由周晨浩完成; 任宁审核。

通讯作者: 任宁, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院肝外科. renning@fudan.edu.cn
电话: 021-54237446

收稿日期: 2016-01-27
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma

Chen-Hao Zhou, Ning Ren

Chen-Hao Zhou, Ning Ren, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472672

Correspondence to: Ning Ren, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. renning@fudan.edu.cn

Received: 2016-01-27
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) genotype is closely

related to response to antiviral therapy and the development of liver diseases. In this paper, we will review HBV genotypes, geographic distributions, their modes of transmission, and the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). HBV genotypes have extensive connections with clinical pathology of HCC. Genotype B HBV is closely related to large-sized HCC, multiple tumors and vascular invasion. Patients with genotypes A or B HBV infection have better responses to interferon therapy, but genotypes seem not to influence the response to nucleotide analogue treatment. Therefore, HBV genotypes can be used as a genetic marker to predict the occurrence of HCC, and help practicing physicians choose optimal anti-viral therapy to prevent the occurrence of HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotypes; Hepatocellular carcinoma

Zhou CH, Ren N. Relationship between hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1688-1694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1688>

摘要

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 基因分型与抗病毒治疗的反应及肝脏疾病的进展密切相关。本文就HBV的基因分型、地理分布、传播方式及其与肝细胞癌的发生发展作一综述。综合各项研究发现, HBV基因分型与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的

■同行评议者

伦永志, 副教授, 大连大学医学院

联系, 其中感染基因型B的患者与大肝癌、多发肿瘤及血管侵犯密切相关。在治疗上, 感染HBV基因型A和B的患者对于干扰素的治疗反应较好, 但是对于核苷酸类似物, 不同的基因型对其反应差异不大。因此, HBV基因分型可以作为病毒基因标志来预测肝细胞癌的发生发展, 同时可以帮助医生在临床工作中选择最佳的治疗方案, 指导肝癌的预防。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 基因分型; 肝细胞癌

核心提示: 本文就乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)发生发展的关系、及其病理特点、治疗作一综述, 以期对HBV患者找到病毒基因标志来指导和预防肝细胞癌。

周晨浩, 任宁. 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1688-1694
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1688.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1688>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是最常见的易感染人体的病毒之一, 血清学检查发现全世界乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性的人数大约有3.61%。持续性的HBV感染有着不同的临床表现和转归, 包括非活动携带状态、慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。HBV携带者中有15%-40%的有机会会发展成为肝硬化、肝衰竭或者肝癌^[2]。随着人们对于HBV基因分型和地理分布认识的不断深化, 充足的证据表明HBV基因分型与HBV的传播方式、地方特点以及临床表现密切相关^[3]。此外, HBV基因的突变有着临床和流行病学意义, 例如前核心区/核心启动子区(precore/core promoter)(即前C区/C区)突变和前S区/S区缺失突变均提示与肝脏疾病的进程以及发生肝细胞癌的风险密切相关^[4]。本文将对HBV基因分型的地理分布特点、传播方式、各基因型与HCC发生发展的关系、及其病理特点、治疗进行综述和讨论。

1 HBV基因型和亚型的地理分布

根据HBV核苷酸全序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因序列差异 $\geq 4\%$, HBV至少有10个基因分型(包括A到J)以及一些基因亚型^[5,6]。HBV基因型和亚型有着较明显的地理分布(表1)。

HBV基因型A1流行于非洲、亚洲和南美, A2流行于欧洲、美国、日本, A3流行于喀麦隆, A4流行于马里, A5流行于东非, A6流行于刚果和卢旺达。基因型B和C在亚洲很普遍, 目前, 基因型B又被分成了B1-B8等8种亚型, 其中B1在日本较常见, B2-B5、B7、B8在东亚和印尼有发现, B6主要发生于北极地区, 比如阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛。基因型C, 包括C1-C16亚型, 主要存在于东亚、东南亚地区以及大洋洲和澳大利亚。而基因型D, 包括D1-D7, 主要在非洲、欧洲、印度、俄罗斯流行。基因型E集中于西非和中非; 基因型F有4个亚型, 主要发现于美国中部和南部地区以及北极; 基因型G在日本、法国和美国有所报道。基因型H, 发现于美国中部地区。最近, 基因型I在越南和老挝以及中国云南勐腊县发现; 基因型J在日本的琉球群岛发现^[5,7-10]。

2 HBV基因型的传播方式

HBV的传播方式包括垂直传播和水平传播。在亚洲国家, HBV携带者通常在围产期或者在婴幼儿早期通过垂直传播感染病毒, HBV基因型B和C在垂直传播中多见; 然而水平传播(如小孩子之间的亲密接触, 成人之间的血液和性传播)通常发生于非洲和西方国家, 常见于其他基因型, 目前疫苗接种已经可以有效地阻断此传播途径^[11,12]。

3 HBV各基因型与HCC的关系

目前, 有很多关于HBV基因型和HCC发生发展之间关系的研究, 包括新发现的基因型I和J。HBV基因型及其亚型众多, 但是目前研究主要发现HBV A、B、C、D基因型与HCC的发生发展有着密切的联系。

HBV是一种嗜肝双链DNA, 其编码4个互有重叠的开放阅读区: S区为表面或包膜基因; C区为核心基因; P区为聚合酶基因; X区为X基因。研究发现, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变(即BCP区双突变)、前C区G1896A

■ 研究前沿

目前HBV基因分型的研究主要集中在地理分布、传播方式以及HBV少数几个基因型与HCC关系的研究, 而对于HBV其他几个基因型和亚型与HCC的关系、以及病理特点等尚待进一步研究。

■ 相关报道

HBV A、B、C、D基因型与HCC发生密切相关, HCC患者HBV通常发生基本核心启动子区(basal core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变、前C区G1896A突变以及前S区缺失突变。本文对以上基因型突变机制做出了系统全面的阐述。

表 1 乙型肝炎病毒基因型和亚型的地理分布

基因型	亚型	地理位置
A	A1	非洲、亚洲、南美
	A2	欧洲、美国、日本
	A3	喀麦隆
	A4	马里
	A5	东非
	A6	刚果、卢旺达
B	B1	日本
	B2-B5, B7, B8	东亚、印尼
	B6	北极(阿拉斯加、加拿大北部和格陵兰岛等)
C	C1-C16	东亚、东南亚地区、大洋洲和澳大利亚
D	D1-D7	非洲、欧洲、印度、俄罗斯
E		西非、中非
F	F1-F4	美国中部和南部地区、北极
G		日本、法国、美国
H		美国中部
I		越南、老挝、中国云南勐腊县
J		日本的琉球群岛

突变以及前S区缺失突变^[4]。

3.1 HBV A基因型 HBV A基因型在非洲地区较其他基因型相比, 发展成为HCC的危险度达4.5倍, 且大多发生在较年轻个体^[13,14]。他有六种亚型, 包括A1-A6。其中基因型A1与发生肝细胞癌的关系较其他基因型相比更密切, 大多发生在年轻患者^[15,16]。基因型A1的患者发生肝细胞癌时较少合并有肝硬化, 这可能与其前C区较少发生突变有关。基因型A2发生肝细胞癌、肝硬化这些并发症的可能性较其他基因型相比较低^[17,18], 其可以通过性传播方式(即水平传播方式)在成年人体内形成慢性感染^[5]; 对于其他基因型的亚型, 目前了解相对较少。

3.2 HBV B基因型 HBV B基因型可以分为Bj和Ba两种类型, 其中Bj包括B1和B6两种亚型, Ba包括B2、B3、B4、B5四种亚型。爆发性肝炎较常发生于基因型B1^[19], 而Ba组所含的亚型(B2-B5)发生基本核心启动子区突变(A1762T/G1764A)的频率较高, 有人认为感染基因型B的患者其BCP双突变的比例是发生肝硬化的独立危险因素^[20], 同时其发生肝硬化和进展为HCC的可能性在年轻时较高, 其发生肝细胞癌的年龄通常在50岁以下^[21]。也有人认为HBV B基因型较易发生前C区G1896A突变, 使得色氨酸密码子TGG变为终止密码子TAG, 终止前C蛋白翻译, 使乙型肝炎e抗原(hepatitis

B e antigen, HBeAg)不能合成, 表达中断, 从而阻止HBV感染者向肝硬化和原发性肝癌方向转变^[22]。

3.3 HBV C基因型 HBV基因型C有16个亚型, HBV基因型C的患者基本核心启动子区双突变的频率较高^[23]。BCP双突变在HBV C基因型较常见, 其可能的机制为: (1)BCP区双突变使得X基因所对应的编码区密码子AAG和GTC突变成ATC和ATC, 从而增强HBV X蛋白的反式激活作用, 激发其较强的免疫原性, 从而促进肝细胞癌变; (2)BCP区双突变可以增加HBV复制, 促进HBV DNA与肝细胞DNA的整合, 在各种因素的刺激下导致肿瘤的发生^[24]; (3)高水平的BCP突变更易造成基因型B、C患者发生肝硬化^[20]; (4)BCP区双突变使得HBeAg血清转换水平较低, 基因型C患者HBeAg阳性率和HBV DNA、ALT水平均较高, 基因型C患者HBeAg更易在年龄偏大时发生血清转换延迟, 对干扰素的应答率也较低, 因此C型患者易慢性化, 更易发展为严重肝脏损害^[25]。

也有人认为C基因型容易在前S基因区发生缺失突变^[23,26], 通过影响免疫因素使肝细胞进一步损伤从而发生HCC^[27]。前S区有T细胞和B细胞识别位点, 突变可以使得免疫靶点的改变, 逃离免疫监视^[28]; 或者使得与主要组织相容性复合体的结合力下降^[29]。C基因型感

染者ATL水平较B基因型感染者高, 非特异性细胞免疫清除作用较弱, 从而导致HBV DNA水平、HBeAg阳性率、肝功能损害高于B基因型感染者^[30]. 另有文献认为HBV C基因型发展为HCC, 除了HBV C2基因型、垂直传播感染和BCP区双突变等, 与C区突变位点(如C-P5H/L/T, C-E83D, C-I97F/L和C-L100I)多位于主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC-II)区域, 影响CD4辅助T细胞对其识别, 从而逃避其免疫反应有关^[31].

以往研究均表明, 感染基因型C的患者其肝脏疾病进展较快, 且其有增加肝硬化和肝细胞癌的风险. 基因型C的患者发生肝细胞癌的同时常伴有肝硬化且发病年龄通常>50岁, 进行肝癌切除后其预后较基因型B相比较差^[32].

3.4 HBV D基因型 感染HBV D基因型的患者其e抗原血清转换发生时间较早, 大多数在青少年时期或者成年早期; HBV D基因型可以分为D1-D7七种基因型, 其较易发展成为e抗原阴性的乙型肝炎^[33], 但是其基本核心启动子和前C区突变频率也较高, 可以加快肝纤维化和发展为肝细胞癌^[34]. 与基因型C类似, 基因型D与基因型A和B相比, 发生肝硬化和肝细胞癌的可能性较高.

3.5 HBV E和G基因型 感染HBV基因型E的患者分布于西非和中非, 前核心区和基本核心启动子突变的频率也较高, 但是对于他的临床表现, 目前了解还是很少^[35].

HBV G基因型则较少发生前C区和BCP区双突变, 可能需要其他基因型提供HBeAg才能感染患者, 从而加快疾病进程; 通常发现其与HBV A2基因型共同感染患者^[36]. 也有研究认为G基因型是肝脏纤维化的独立危险因素, 提示这一基因型导致更快的肝脏疾病进程可以不与其他基因型发生共同感染^[37].

3.6 HBV F和H基因型 与HBV基因型A、D和C2基因型相比, HBV F基因型的HBV DNA水平较高, 其发生与肝脏相关的死亡事件和在年龄较小时发生肝细胞癌的概率较高^[18,38]. 其易发生爆发性的肝炎, 且常与丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)共感染^[39].

HBV H基因型和F基因型的关系密切, 但是目前除了了解基因型H的地理分布情况, 关于其临床表现目前知之甚少^[40].

3.7 HBV I和J基因型 基因型I在越南和老挝发现为基因型A、C和G之间的一种新型的跨基因型重组体^[41]; 同时目前在中国云南勐腊县也有发现. 基因型J在日本的琉球群岛发现, 这个基因型与长臂猿或猩猩的基因型以及人类的基因型C密切相关^[9], 同时也发现其与HBV的S区密切相关^[42].

4 HBV基因型和HCC之间的临床病理特征关系

有人认为HBV基因型B相关性肝癌与基因型C相比, 其肝硬化发生率低, 多发肿瘤及血管侵犯发生率较高^[43]; 也有研究认为HBV B基因型与C基因型相比较易发生大肝癌, 且常合并卫星病灶^[44]; 肝脏的炎症反应则C基因型高于B基因型^[45].

5 HBV基因型和抗病毒治疗

目前, 针对HBV有两种治疗方法, 包括干扰素治疗和核苷酸类似物治疗, 从而通过抗病毒治疗减缓病程, 减少HCC的发生. 对于HBeAg阳性的亚洲人群, 感染基因型A、B的患者对于干扰素, 无论是聚乙二醇干扰素或是标准干扰素, 与感染基因型C和D的患者相比反应更好^[46]; 而感染基因型C的患者其对聚乙二醇干扰素治疗的效果较标准的效果好^[47]. 在使用聚乙二醇干扰素时, 我们可以通过检测HBsAg水平来监测HBeAg阳性患者的治疗效果, 若治疗6 mo后其水平一直>2000 IU/mL, 则无论何种基因型都应停止治疗^[48]. 而对于核苷酸类似物的治疗, 2015年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在HBV药物中推荐首选高耐药屏障的核苷酸类似物(替诺福韦酯和恩替卡韦), 此两种药物均为强效的HBV抑制剂, 长期使用可以逆转肝脏纤维化, 延缓发生HCC等疾病的发生. 同时, 核苷酸类似物较干扰素相比服用方便, 1次/d, 不良反应发生较少, 较少需要对其毒性进行监测^[49]. 有研究发现各个基因型对核苷酸类似物的治疗反应差异性不大, 无论是e抗原阳性或阴性; 但要注意基因型B有抵抗拉米夫定和阿德福韦酯的不良反应, 在临床使用中应当注意.

6 结论

在过去的几十年中, 有很多关于HBV基因分型

同行评价

本文系统综述了HBV基因分型与肝细胞癌关系, 并阐述其与肝细胞癌的临床病理特征有着广泛的联系, 对临床有较高的参考价值.

及其临床表现、变异性和肝癌发生发展关系的分子生物学研究. 简而言之, 感染基因型C和D的患者其发生肝硬化和HCC的可能性较基因型A和B相比较高, 导致较差的临床表现; 而前S区和基本核心启动子区的突变可以增加患者发生HCC的风险. 此外, 感染基因型A和B的患者对于干扰素的治疗与感染基因型C和D的患者相比反应更好, 但是对于核苷酸类似物的治疗反应, 似乎不同的基因型之间治疗效果关系不是很大. 目前临床上尚未将HBV基因型的检测纳入对于HBV患者HCC发生和治疗预后的观测指标, 但是HBV基因分型可能可以作为潜在的病毒基因标志来预测肝脏疾病的进程, 从而在未来帮助临床医生在工作中选择最佳的治疗方案, 指导预防肝癌.

7 参考文献

- MacLachlan JH, Locarnini S, Cowie BC. Estimating the global prevalence of hepatitis B. *Lancet* 2015; 386: 1515-1517 [PMID: 26231458 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61116-3]
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352 [PMID: 18096267 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011]
- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 123-130 [PMID: 21199523 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x]
- Kao JH, Chen PJ, Chen DS. Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects. *Adv Cancer Res* 2010; 108: 21-72 [PMID: 21034965 DOI: 10.1016/B978-0-12-380888-2.00002-9]
- Araujo NM, Waizbort R, Kay A. Hepatitis B virus infection from an evolutionary point of view: how viral, host, and environmental factors shape genotypes and subgenotypes. *Infect Genet Evol* 2011; 11: 1199-1207 [PMID: 21539937 DOI: 10.1016/j.meegid.2011.04.017]
- Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* 2014; 57: 141-150 [PMID: 25034481 DOI: 10.1159/000360947]
- Zhu HL, Wang CT, Xia JB, Li X, Zhang ZH. Establishment of reference sequences of hepatitis B virus genotype C subgenotypes. *Genet Mol Res* 2015; 14: 16521-16534 [PMID: 26662451 DOI: 10.4238/2015.December.9.24]
- Lin CL, Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021436 [PMID: 25934462 DOI: 10.1101/cshperspect.a021436]
- Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* 2009; 83: 10538-10547 [PMID: 19640977 DOI: 10.1128/JVI.00462-09]
- Shen T, Yan XM, Liu HX, Zhang BX, Li L, Zhang JP, Wang JL, Xiao CJ. Genotype I of hepatitis B virus was found in east Xishuangbanna, China and molecular dynamics of HBV/I. *J Viral Hepat* 2015; 22: 37-45 [PMID: 24548532 DOI: 10.1111/jvh.12231]
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
- Ni YH, Chang MH, Wu JF, Hsu HY, Chen HL, Chen DS. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57: 730-735 [PMID: 22668640 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.021]
- Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, Fatima K, Damanhour GA, Azhar E, Chaudhary AG, Qadri I. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12462-12472 [PMID: 25253946 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12462]
- Kim DW, Lee SA, Hwang ES, Kook YH, Kim BJ. Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e47372 [PMID: 23071796 DOI: 10.1371/journal.pone.0047372]
- Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. *J Gen Virol* 2004; 85: 1211-1220 [PMID: 15105537 DOI: 10.1099/vir.0.19749-0]
- Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 513-521 [PMID: 15714494 DOI: 10.1002/jmv.20311]
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-1856 [PMID: 12454842 DOI: 10.1053/gast.2002.37041]
- Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Williams JL, Chulanov VP. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195: 5-11 [PMID: 17152003 DOI: 10.1086/509894]
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M,

- Yatsuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-334 [PMID: 16871568 DOI: 10.1002/hep.21249]
- 20 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Chen CL, Yang WT, Tsai CS, Kuo SF, Verbree FC, Su TH, Wang CC, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *Gut* 2015; 64: 292-302 [PMID: 24763132 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306977]
 - 21 Chan HL, Tsui SK, Tse CH, Ng EY, Au TC, Yuen L, Bartholomeusz A, Leung KS, Lee KH, Locarnini S, Sung JJ. Epidemiological and virological characteristics of 2 subgroups of hepatitis B virus genotype C. *J Infect Dis* 2005; 191: 2022-2032 [PMID: 15897987 DOI: 10.1086/430324]
 - 22 Zhang D, Ma S, Zhang X, Zhao H, Ding H, Zeng C. Prevalent HBV point mutations and mutation combinations at BCP/preC region and their association with liver disease progression. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 271 [PMID: 20846420 DOI: 10.1186/1471-2334-10-271]
 - 23 Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 395-403 [PMID: 12127351]
 - 24 Yeh CT, So M, Ng J, Yang HW, Chang ML, Lai MW, Chen TC, Lin CY, Yeh TS, Lee WC. Hepatitis B virus-DNA level and basal core promoter A1762T/G1764A mutation in liver tissue independently predict postoperative survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 1922-1933 [PMID: 20814897 DOI: 10.1002/hep.23898]
 - 25 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 33: 1258-1261
 - 26 Lin CL, Liu CH, Chen W, Huang WL, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Association of pre-S deletion mutant of hepatitis B virus with risk of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1098-1103 [PMID: 17608857 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04515.x]
 - 27 Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease. *J Med Virol* 2003; 70: 537-544 [PMID: 12794715 DOI: 10.1002/jmv.10428]
 - 28 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60 [PMID: 7612225 DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.000333]
 - 29 Milich DR, Jones JE, McLachlan A, Bitter G, Moriarty A, Hughes JL. Importance of subtype in the immune response to the pre-S(2) region of the hepatitis B surface antigen. II. Synthetic Pre-S(2) immunogen. *J Immunol* 1990; 144: 3544-3551 [PMID: 1691763]
 - 30 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 华忠, 吴杭源, 陈浩坤, 徐月琴, 陆忠华. 乙型肝炎病毒B₂C基因型引起的慢性乙型肝炎患者特异性、非特异性细胞免疫比较. 中国科学: 生命科学 2010; 40: 428-432
 - 31 Kim BJ. Hepatitis B virus mutations related to liver disease progression of Korean patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 460-467 [PMID: 24574714 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.460]
 - 32 Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, Wang LY, Lu SN, You SL, Chen DS, Liaw YF, Chen CJ. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134-1143 [PMID: 18695135 DOI: 10.1093/jnci/djn243]
 - 33 Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-179 [PMID: 16121378 DOI: 10.1002/jmv.20434]
 - 34 Sharma S, Sharma B, Singla B, Chawla YK, Chakraborti A, Saini N, Duseja A, Das A, Dhiman RK. Clinical significance of genotypes and precore/basal core promoter mutations in HBV related chronic liver disease patients in North India. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 794-802 [PMID: 20043209 DOI: 10.1007/s10620-009-1083-y]
 - 35 Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, Arita I, Sakamoto Y, Yoshihara N, El-Gohary A, Ueda R, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the Cote d'Ivoire: complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E. *J Med Virol* 2003; 69: 459-465 [PMID: 12601751 DOI: 10.1002/jmv.10331]
 - 36 Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology* 2007; 50: 9-15 [PMID: 17164552 DOI: 10.1159/000096307]
 - 37 Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 2002; 35: 922-929 [PMID: 11915040 DOI: 10.1053/jhep.2002.32096]
 - 38 Marciano S, Galdame OA, Gadano AC. HBV genotype F: natural history and treatment. *Antivir Ther* 2013; 18: 485-488 [PMID: 23792712 DOI: 10.3851/IMP2604]
 - 39 McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 334-342 [PMID: 19669359 DOI: 10.1007/s12072-008-9112-z]
 - 40 Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira Fde L, Fraiji NA, Komninakis SV, Diaz RS. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis* 2009; 199: 1608-1611 [PMID: 19388852 DOI: 10.1086/598955]
 - 41 Phung TB, Alestig E, Nguyen TL, Hannoun C, Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi,

- Vietnam--genotypes B4 and C1 predominate. *J Med Virol* 2010; 82: 1327-1333 [PMID: 20572069 DOI: 10.1002/jmv.21775]
- 42 Locarnini S, Littlejohn M, Aziz MN, Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 561-575 [PMID: 24013024 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.08.006]
- 43 高延超. 乙型肝炎病毒基因型B、C与肝细胞性肝癌临床病理方面的相关性研究. 济南: 山东大学, 2008
- 44 赵洪灿, 裘春宁, 项国谦, 陈岳明. 慢性乙型肝炎病毒感染者病毒基因型分布及其与肝纤维化和肝细胞癌的关系. *中华临床感染病杂志* 2013; 6: 157-161
- 45 Lin CL, Chen JD, Liu CJ, Lee PH, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Clinicopathological differences between hepatitis B viral genotype B- and C-related resectable hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2007; 14: 64-69 [PMID: 17212646 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00776.x]
- 46 Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; 52: 441-449 [PMID: 20137824 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.014]
- 47 Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008; 13: 211-220 [PMID: 18505172]
- 48 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 49 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization, 2015: 45-61 [PMID: 26225396]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肠道微环境与溃疡性结肠炎

周正华

周正华, 天津中医药大学第一附属医院脾胃科 天津市 300381

周正华, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事脾胃病学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由周正华完成。

通讯作者: 周正华, 主任医师, 300381, 天津市西青区昌凌路 88号, 天津中医药大学第一附属医院脾胃科。
15202248272@139.com
电话: 022-27986658

收稿日期: 2016-01-17
修回日期: 2016-03-10
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis

Zheng-Hua Zhou

Zheng-Hua Zhou, Department of Spleen and Stomach, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Correspondence to: Zheng-Hua Zhou, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300381, China. 15202248272@139.com

Received: 2016-01-17
Revised: 2016-03-10
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a subtype of inflammatory bowel disease, and its etiology and pathogenesis are not yet clear. UC often shows lesions (mainly ulcer) in the mucosa of the colon, rectum and sigmoid colon, even

involving the entire colon. In recent years, with the constant breakthroughs in theoretical research of intestinal microbiology, its use in the diagnosis and treatment of UC has emerged as a new hot spot. Clarification of the classification of intestinal flora and its effect on the intestinal mucosa and intestinal immunity may provide a new avenue for treatment of UC. In this paper, we will review the relationship between intestinal micro-environment and UC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal micro-environment; Ulcerative colitis; Intestinal mucosal barrier; Intestinal immunity

Zhou ZH. Intestinal micro-ecology and ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1695-1700
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1695.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1695>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的一个亚型, 其病因及发病机制尚未明确, 主要表现为结肠黏膜病变, 多以溃疡为主, 病变部位多发生在直肠和乙状结肠, 甚则累及整个结肠。近年来, 随着肠道微生物学理论研究的不断突破, 其在UC的诊断和治疗方面涌现出新的热点, 包括肠道菌群的分类及其对肠道黏膜和肠道免疫的影响等, 这可能会突破UC原有的诊疗方法, 发展为研究UC诊治的新方向, 本文就肠道微环境与UC的内在机制作一综述。

背景资料

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率成逐年上升趋势, 而UC的发病原因目前尚不明确, 亟需寻找新的突破口。而肠道微生态的平衡则影响着UC的发生发展, 故研究肠道微环境必然成为寻求UC诊治的新突破口。

同行评议者

张涛, 副主任医师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科; 郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

■ 研究前沿

近几年, 肠道微生态的研究越来越热, 如何运用肠道微生态来治疗肠道疾病成为当今研究的热点.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道微环境; 溃疡性结肠炎; 肠道黏膜屏障; 肠道免疫

核心提示: 本文探讨了肠道微环境及其对肠道黏膜、肠道免疫的影响, 并对粪菌移植的应用做了全面的综述, 提出了对未来粪菌移植发展的展望, 让读者对肠道微环境的历史研究及未来的发展有一个全面的了解.

周正华. 肠道微环境与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1695-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1695.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1695>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性肠道炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). UC的临床表现主要以腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便及不同程度的全身症状为主. 目前认为, UC的发生主要与机体的感染、遗传、免疫密切相关^[1,2], 近年来肠道微环境的研究也成为了治疗UC的主要热点. 随着微生态学的发展, 肠道微环境作为一个复杂的微生态系统与IBD的发病有着密切的联系. 本文就肠道微环境中菌群的分类、分布以及肠道微环境的变化对肠道黏膜屏障功能和肠道免疫的影响作一综述.

1 肠道微环境

正常人体肠道中的微生物的数量约有 10×10^{13} 个^[3], 种类约有500-1000种, 其庞大的细菌数量在人类长期进化过程中逐渐与机体相互依赖、相互影响、相互制约, 共同构成了一个和谐的、平衡的整体, 当这一平衡被外界因素打破, 则机体便会发生疾病.

正常肠道菌群的作用是促进消化道的吸收代谢及维持肠道的内环境, 同时还参与了抵御病原菌的过度繁殖、调节肠上皮细胞的增生凋亡等稳定肠道内环境的作用^[4].

国外研究^[5]报道, 肠道微生物中除了数目最多的细菌之外, 还存在着病毒、真菌及寄生虫等. 这些菌群主要分布在结肠及末端小肠里, 且其数量的分布与肠道的pH环境有着密切的联系, 上段小肠中的菌群以需氧菌较多, 回盲部及结肠的菌群以厌氧菌较多^[6].

虽然目前为止尚未发现与UC发病相关的特异性细菌, 但有学者研究^[7]发现, 肠道菌群失调可能是UC发生、发展的始动因素. 当肠道菌群失调时, 肠道内大量致病菌繁殖, 破坏了肠道黏膜屏障, 同时肠道中的致病菌分泌肠毒素进一步增加了肠道通透性, 使得大量的细菌及代谢产物透过肠道屏障进入机体, 影响了肠道免疫, 最终导致了UC的发病^[8]. 通过对比UC患者与正常患者的肠道菌群, 发现UC患者优势菌群种类较少, 如乳酸杆菌、双歧杆菌及消化链球菌数量减少, 而致病菌如大肠杆菌、空肠弯曲菌等数量明显增多^[9]. 这说明肠道微环境的改变对UC发病具有关键性作用, 其内在发病机制还有待于深入研究.

2 肠道菌群的分类及对UC的影响

肠道菌群具有多样性, 有学者分析了肠道中常见的菌群, 发现菌群的结构在IBD患者中出现严重失衡, 如大肠杆菌、假单胞菌属、沙门菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌、瘤胃球菌属、肠杆菌科、变形菌门、放线菌门等普遍增高; 柔嫩梭菌、厚壁菌门、梭菌群IV、拟杆菌门等均减少^[10].

肠道菌群依据其对人体的影响, 大体可分为三类, 即有益菌、致病菌和中性菌. 其中, 有益菌和中性菌属于肠道固有菌群, 正常情况下对人体有益而无害. 致病菌有潜在的危害性, 一旦发生数量增长, 就会引起疾病^[11].

2.1 有益菌 有益菌也被称作益生菌, 主要包括专性厌氧菌, 如双歧杆菌、类杆菌属、优杆菌属等, 这些菌群具有营养、防御、延缓衰老、促进生长及抑制肿瘤的作用, 在参与机体代谢、调节肠道局部免疫方面有着重要的作用^[12].

有学者把UC患者的粪便菌群与健康对照组进行了比较, 发现UC患者的粪便菌群中的固有菌双歧杆菌、杆菌类属和链球菌的数量显著减少, 尤以双歧杆菌的检出率最低^[13]. Kitajima等^[14]在动物实验UC造模中发现, 无菌小鼠出血及死亡的严重程度要比正常菌群小鼠高. Dotan等^[15]通过临床研究发现, 双歧杆菌和乳酸杆菌的数量在处于急性期和缓解期的UC患者体内明显减少.

另外, 益生菌具有拮抗作用, 如双歧杆菌可以通过竞争营养、代谢产物等来抑制致病

菌的生长^[16]。乳酸杆菌所产生的乳酸等酸性代谢产物,通过降低pH值来抑制致病菌的生长^[17]。

2.2 致病菌 致病菌又称病原菌,这些菌在人体内相对数量较少,在正常的菌群平衡条件下,不会引起发病,如大肠杆菌、梭状芽胞杆菌(艰难梭菌)等^[18]。但是,如果破坏了肠道菌群平衡,致病菌的数量超过了正常水平,则会引起各种肠道疾病^[19]。

外国学者Hooper等^[20]研究发现,UC患者的结肠黏液中致病菌的数量比健康人群更多。另外,把UC患者的粪便菌群与健康对照组进行了比较,发现UC患者的粪便菌群中大肠杆菌和肠球菌的数量明显增加^[13]。Allen-Vercoe等^[21]通过临床实验发现,UC患者结肠黏膜组织上的具核梭杆菌的数量与正常对照组相比丰度较高,且可作为一种生物指标来衡量IBD患者的病情轻重。

另有一项研究^[22]表明,将UC患者体内的梭杆菌株分离出来,并通过体外人工培养,取其上清液,并通过动物实验,将其上清液通过直肠灌肠来诱导小鼠肠黏膜损伤,由此可见梭杆菌株可能是UC发病的重要因素之一。Wang等^[23]采用PCR技术在UC患者的结肠组织样本中发现大肠杆菌、脆弱拟杆菌等的数量远高于正常人,并认为这是引起UC发病的重要原因。

3 B/E值

肠道微环境的稳定性对于人体内环境的影响非常重要,如何判定肠道的微环境是否稳定也需要一种量化标准。由荷兰微生物学家van der Waaij等^[24]教授提出的肠道微生物定植抗力对肠道微生物的量化奠定了基础。

对肠道微生物定植抗力的测量主要是通过粪便中双歧杆菌与大肠杆菌的数量比值(即B/E值)来作为肠道微生物定植抗力的一个指标,因其是由专性厌氧菌双歧杆菌与需氧菌大肠杆菌的数量比值得出,故可以更全面地反应肠道定植抗力。有研究发现,正常情况下B/E值 ≥ 1 ,即双歧杆菌的数量多于大肠杆菌;若B/E值 < 1 则表示肠道菌群的定植抗力下降,UC患者的B/E值常 < 1 ^[25]。肠道微生物定植抗力B/E值的提出为研究肠道菌群对UC及其他肠道疾病的影响提供了量化的标准,对实验及临床研究

具有重要意义。

4 肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系

肠道中数亿的菌群与人体肠道共同保持和谐稳定,这种平衡有赖于肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系。

肠道黏膜屏障中紧密连接对人体肠道起着重要的保护作用,其功能的正常与否直接影响着肠道黏膜的通透性,也可能是UC发病的机制之一。有研究^[26]表明,益生菌可以通过上调肠道紧密连接中的Occludin蛋白的表达,进而起到维持肠道通透性的作用,同时通过检测肠道紧密连接Occludin蛋白的水平含量来反映肠道菌群失调对肠道屏障影响程度。

另外,肠道益生菌如双歧杆菌、乳杆菌等可以调节肠道菌群失调,从而具有保护和改善肠道黏膜屏障的作用^[27],且益生菌还可以通过诱导肠上皮细胞分泌黏液,增强肠道抵抗致病菌的能力^[28]。Mack等^[29]将益生菌及大肠杆菌加入到HT29细胞中培养,发现益生菌可以诱导并上调MUC3的mRNA表达,从而减少大肠杆菌的黏附。此外,Rao等^[30]认为益生菌所分泌的分子可以被Toll样受体或NOD样受体等模式识别受体所识别,通过活化相关通路信号来保护肠上皮细胞。

5 肠道菌群对免疫的影响

肠道微环境的变化除了对肠道黏膜屏障有调节作用外,其对人体的免疫也存在着至关重要的作用。从最开始的胚胎时期,肠道处于无菌状态,此时肠道的免疫功能也发育不全,从机体与外界接触开始,各种菌群开始定居于肠道,并刺激肠道形成免疫机制,在漫长的进化中,肠道的菌群开始稳定下来,肠道的免疫机制也具有了识别能力,对各种菌群进行监控。然而,肠道微环境和人体的免疫之间的作用机制是一个复杂的系统体系。

人体肠道免疫中最重要的免疫系统是肠道淋巴组织(gut associated lymphatic tissues, GALTs),GALTs的形成是由肠道的各种菌群刺激的结果,通过小鼠实验发现,与对照组无菌小鼠相比,实验组的肠道菌群对GALTs的形成有明显的促进作用^[31]。国外学者Duchmann等^[32,33]通过临床实验发现,正常人体中GALTs对自身存在的肠道菌群有耐受作用,但UC患

■ 相关报道

张发明等对肠道微环境以及肠道黏膜屏障这一领域进行了全面的解析。

■ 创新盘点

本文从肠道微环境、肠道菌群的分类及对UC的影响、肠道微生物定植抗力值、肠道菌群与肠道黏膜屏障的关系及其与肠道免疫的影响等方面,结合国内外最新研究动态进行综述,使读者更全面、系统的了解肠道微环境,激发读者兴趣。

者体内不存在这种耐受。另外,基于HLA-B27转基因大鼠动物实验发现,无菌条件下培养的HLA-B27大鼠不会发生结肠炎。

在正常人体中,肠道中的有益菌会通过免疫作用来抑制病原菌。若因外界环境作用,导致机体肠道菌群失调,微环境的平衡被打破,则有益菌对致病菌的抑制作用减弱,致病菌释放大致炎因子,从而破坏肠道,最终形成UC。但通过恢复和稳定微环境,则会缓解UC,如拟杆菌会诱导T_H细胞的上调,减轻黏膜炎症,双歧杆菌通过调控核因子- κ B(nuclear factor- κ B)信号通路来缓解肠道黏膜炎症^[34]。

6 结论

UC的发病与肠道菌群存在着密切的关系^[35]。近几年,随着肠道菌群研究地不断推进,逐渐产生了一种新的治疗UC的方法-“粪菌移植”^[36,37]。粪菌移植是指提取健康人粪便中的功能菌群,通过移植到患者肠道内,使患者体内的菌群改变、重塑为正常的菌群,从而起到对肠道疾病的治疗作用^[38]。许多学者关于应用“粪菌移植”技术对UC的治疗进行了大量的临床研究,并取得了不错的临床效果^[39-43]。这是继传统的氨基水杨酸^[44]、微生态制剂^[45]、肠内外营养^[46]等治疗手段之外的新方法,但同时也存在一些不完善之处,如粪源的选择就是一个亟待解决的难题。虽然有报道指出^[47],最好选用家庭成员或有共同环境及基因相似的同伴,但大规模筛选粪源的标准尚未有明确的定论,且菌群的保存及使用流程国内目前还没达成共识。此外,菌群的提取和培养、加工等技术尚不完善,步骤繁琐,费用高昂。因此有学者^[48]利用体外培养菌群,以人工培养合成的方式来替代正常人体的粪菌,这一方法有可能成为未来发展的方向。

总之,肠道菌群与人体和谐共存是维持肠道正常功能的重要因素之一,肠道微环境与UC存在着密不可分的联系,不但如此,肠道菌群的紊乱还可使人体发生心脑血管^[49]、肥胖^[50]、糖尿病^[51]等疾病。因此对于目前UC所处的治疗瓶颈期,有必要通过进一步研究肠道微环境的具体临床应用及其与UC的复杂机制来指导临床,应用于临床。

7 参考文献

1 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and

- pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307-317 [PMID: 21677747 DOI: 10.1038/nature10209]
- 2 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429 [PMID: 12167685 DOI: 10.1056/NEJMra020831]
- 3 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118 [PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709]
- 4 Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004; 12: 129-134 [PMID: 15001189 DOI: 10.1016/j.tim.2004.01.001]
- 5 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
- 6 Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosaliculates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571-577 [PMID: 11247905 DOI: 10.1136/gut.48.4.571]
- 7 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]
- 8 刘慧, 孙涛. 肠道菌群失调的研究进展. 医学综述 2014; 20: 468-471
- 9 张静, 韩英, 王继恒, 王志红. UC和其它肠道疾病从结构的ERIC-PCR指纹图谱分析. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 430-433
- 10 Scaldaferrì F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]
- 11 Sawey ET, Johnson JA, Crawford HC. Matrix metalloproteinase 7 controls pancreatic acinar cell transdifferentiation by activating the Notch signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19327-19332 [PMID: 18042722 DOI: 10.1073/pnas.0705953104]
- 12 Yu CG, Huang Q. Recent progress on the role of gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2013; 14: 513-517 [PMID: 23848393 DOI: 10.1111/1751-2980.12087]
- 13 Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54 [PMID: 11781279 DOI: 10.1053/gast.2002.30294]
- 14 Kitajima S, Morimoto M, Sagara E, Shimizu C, Ikeda Y. Dextran sodium sulfate-induced colitis in germ-free IQI/Jic mice. *Exp Anim* 2001; 50: 387-395 [PMID: 11769541 DOI: 10.1538/expanim.50.387]
- 15 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms

- of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982 DOI: 10.1021/jp0146216]
- 16 Wells JM. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact* 2011; 10 Suppl 1: S17 [PMID: 21995674 DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17]
 - 17 De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 259: 89-96 [PMID: 16684107 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00250.x]
 - 18 Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet* 2013; 29: 51-58 [PMID: 23140990 DOI: 10.1016/j.tig.2012.09.005]
 - 19 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]
 - 20 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
 - 21 Allen-Vercoe E, Strauss J, Chadee K. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging gut pathogen? *Gut Microbes* 2011; 2: 294-298 [PMID: 22067936 DOI: 10.4161/gmic.2.5.18603]
 - 22 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765 DOI: 10.1136/gut.52.1.79]
 - 23 Wang M, Molin G, Ahrné S, Adawi D, Jeppsson B. High proportions of proinflammatory bacteria on the colonic mucosa in a young patient with ulcerative colitis as revealed by cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 620-627 [PMID: 17265126 DOI: 10.1007/s10620-006-9461-1]
 - 24 van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* 1971; 69: 405-411 [PMID: 4999450 DOI: 10.1017/S0022172400021653]
 - 25 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 俞云松, 陈亚岗. 肠道微生物定植抗力的新指标-B/E值. *浙江预防医学* 2000; 12: 4-5
 - 26 Nusrat A, Chen JA, Foley CS, Liang TW, Tom J, Cromwell M, Quan C, Mrsny RJ. The coiled-coil domain of occludin can act to organize structural and functional elements of the epithelial tight junction. *J Biol Chem* 2000; 275: 29816-29822 [PMID: 10887180 DOI: 10.1074/jbc.M002450200]
 - 27 Mangiante G, Colucci G, Canepari P, Bassi C, Nicoli N, Casaril A, Marinello P, Signoreto C, Bengmark S. *Lactobacillus plantarum* reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 2001; 18: 47-50 [PMID: 11244259 DOI: 10.1159/000050096]
 - 28 Mattar AF, Teitelbaum DH, Drongowski RA, Yongyi F, Harmon CM, Coran AG. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 586-590 [PMID: 12471471 DOI: 10.1007/s00383-002-0855-7]
 - 29 Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; 52: 827-833 [PMID: 12740338 DOI: 10.1136/gut.52.6.827]
 - 30 Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci* 2013; 9: 99-107 [PMID: 24353483 DOI: 10.2174/1573401311309020004]
 - 31 Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 311-323 [PMID: 22018232 DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.004]
 - 32 Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455 [PMID: 8536356 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03836.x]
 - 33 Duchmann R, Schmitt E, Knolle P, Meyer zum Büschenfelde KH, Neurath M. Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies to interleukin-12. *Eur J Immunol* 1996; 26: 934-938 [PMID: 8625991 DOI: 10.1590/s0100-879x2003000900013]
 - 34 Claes IJ, Segers ME, Verhoeven TL, Dusselier M, Sels BF, De Keersmaecker SC, Vanderleyden J, Lebeer S. Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Microb Cell Fact* 2012; 11: 161 [PMID: 23241240 DOI: 10.1186/1475-2859-11-161]
 - 35 孙雨晴, 袁良, 孙娟. 溃疡性结肠炎与结肠菌群关系研究进展. *安徽医学* 2015; 36: 1168-1170
 - 36 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.jtc.2012.08.008]
 - 37 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 1561-1566
 - 38 张发明, 李潘, 崔伯塔, 彭昭源, 季国忠. 粪菌移植: 老故事与新未来. *医学争鸣* 2015; 6: 17-22
 - 39 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]
 - 40 闫福媛, 琚坚, 高璠, 王晓青. 粪便菌群移植在炎症性肠病中的应用进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3406-3412
 - 41 张发明. “粪菌移植”治疗肠道病. *祝您健康* 2013; (5): 51

应用要点

本文通过横向、全面的对肠道微环境的剖析,探讨肠道菌群对肠道黏膜屏障、肠道免疫的影响,可以加深读者对肠道微环境的系统了解,为今后临床诊治UC提供新思路。

■ 同行评价

本文通过大量中外文献查阅, 不仅从肠道菌群的角度, 还从肠道菌群变化对肠道黏膜屏障和肠道免疫的影响角度, 来综合阐述探讨UC的可能发病机制, 具有一定新颖性。

- 42 韦瑶, 龚剑峰, 朱维铭, 郭栋, 顾立立, 李宁. 粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎9例临床分析. 中国实用外科杂志 2014; 34: 970-973
- 43 倪小冬, 李幼生, 张永良, 陶申, 汪志明, 黎介寿. PEC途径行粪菌移植加肠内营养治疗复发性溃疡性结肠炎. 肠外与肠内营养 2015; 22: 29-33 38
- 44 王庆彦, 王希利. 溃疡性结肠炎治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 237-239
- 45 陈文杰, 杨勤. 溃疡性结肠炎中西医治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 251-254
- 46 李楠, 苏丽, 张萌, 吴凯, 王欣, 王艳梅, 翟俊山, 李娜. 肠外肠内高营养治疗溃疡性结肠炎112例的疗效. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 1437-1439
- 47 李宁. 肠道菌群紊乱与粪菌移植. 肠外与肠内营养 2014; 21: 193-197
- 48 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercos E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [PMID: 24467987 DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]
- 49 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. 微生物学通报 2015; 42: 400-410
- 50 Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition. *Biol Lett* 2014; 10: 20131037 [PMID: 24522631 DOI: 10.1098/rsbl.2013.1037]
- 51 Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉

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

刘丽, 在读硕士, 主要从事针灸治病作用机制与临床研究。

国家重点基础研究计划基金资助项目, No. 2014CB543102

作者贡献分布: 此课题由岳增辉设计; 研究过程由刘丽、陈小丽、文琪琦、李萍、魏歆然及王艳操作完成; 数据分析由刘丽、陈小丽、文琪琦及李萍完成; 本论文写作由刘丽与岳增辉完成。

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

收稿日期: 2016-02-01
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis

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

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

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

Correspondence to: Zeng-Hui Yue, Professor, College of Acupuncture and Moxibustion, Hu'nan University of

Chinese Medicine, 113 Shaoshan Middle Road, Yuhua District, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. 624755064@qq.com

Received: 2016-02-01
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To observe the effects of acupuncture at different acupoints on the expression of c-fos and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis (DGP), and to discuss whether the ministry of acupoints is the factor influencing the effect of acupoints compatibility.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, a Zusanli + Zhongwan group, a Zusanli + Neiguan group, and a Zusanli + non acupoint group, with 12 rats in each group. DGP was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (60 mg/kg, 2%) and treated for 4 wk continuously. After treatment, small intestinal transit rate was measured with black ink, and the expression of c-fos and GFAP in the medulla oblongata was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: In comparison with the normal control group, small intestinal transit rate of the model group was significantly decreased, and the gray values of c-fos and GFAP were decreased ($P < 0.05$). In comparison with the model group, small intestinal transit rates of the Zusanli + Zhongwan group, Zusanli + Neiguan

背景资料

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是糖尿病常见的胃肠并发症之一, 中医认为 DGP 的病机属脾胃湿阻, 主要与植物神经功能紊乱、胃肠平滑肌改变、微血管病变、血清胃肠激素异常等密切相关, 胃肠运动功能低下大鼠延髓内 c-fos 和神经胶质酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性表达产物明显减少, 表明延髓内相关神经元和星形胶质细胞的功能与针刺效应有关。

同行评议者

杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

■ 相关报道

针灸不仅能改善DGP模型实验动物胃窦部ICC超微结构、血液中胃肠激素含量等,还能有效改善DGP患者临床症状,其发病机制的不断研究为临床应用提供有效科学依据。

group, and Zusanli + non acupoint group were significantly increased, and the gray values of c-fos and GFAP were significantly increased ($P < 0.05$). In comparison with the Zusanli + Zhongwan group, the gray values of c-fos and GFAP in the Zusanli + Neiguan group and Zusanli + non acupoint group were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Acupuncture can improve the symptoms of delayed gastric emptying in DGP rats, and regulate the expression of c-fos and GFAP in the medulla. The compatibility of local acupoints is significantly better than the compatibility of distal acupoints and nonpoints. Acupoint selection is the key factor affecting acupoint compatibility.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupoint compatibility; Acupoints; Diabetic gastroparesis; c-fos; Glial fibrillary acidic protein

Liu L, Chen XL, Wen QQ, Li P, Wei XR, Wang Y, Yue ZH. Effects of acupuncture at different acupoints on c-fos and glial fibrillary acidic protein expression in the medulla oblongata of rats with diabetic gastroparesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1701-1707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1701>

摘要

目的: 观察按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达的影响,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

方法: 60只SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组,每组12只。采用单次腹腔注射2%链脲佐菌素配合普通饲料饮食建立DGP模型大鼠,造模成功后,连续治疗4 wk。治疗结束后,用黑墨水灌胃测小肠推进率,用免疫组织化学法检测大鼠延髓内c-fos和GFAP的灰度值。

结果: 与空白对照组比较,模型组小肠推进率显著降低,c-fos和GFAP的灰度值降低,有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组小肠推进率显著升高,

针刺足三里+中脘组c-fos和GFAP的灰度值显著升高,有统计学意义($P < 0.05$)。与针刺足三里+中脘组比较,针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组c-fos和GFAP的灰度值显著降低,有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 针刺可改善DGP模型大鼠胃排空迟缓症状,调节延髓内c-fos和GFAP的表达,配伍局部腧穴显著优于配伍远端腧穴及非经非穴点,表明不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腧穴配伍; 按部选穴; 糖尿病胃轻瘫; c-fos; 神经胶质酸性蛋白

核心提示: 观察按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。证实针刺可调节糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白的表达,不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素。

刘丽, 陈小丽, 文琪琦, 李萍, 魏歆然, 王艳, 岳增辉. 按部选穴针刺治疗对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1701-1707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1701.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1701>

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病常见的胃肠并发症之一,以胃内容物排空迟缓及胃肠运动功能障碍为特点,临床主要表现为早饱、腹胀、恶心、呕吐等^[1]。文献显示,50%的糖尿病患者并发消化不良症状,50%-76%的糖尿病患者并发胃排空迟缓,DGP患者占糖尿病患者29%^[2]。中医认为DGP的病机属脾胃湿阻,现代医学研究^[3]显示主要与植物神经功能紊乱、胃肠平滑肌改变、微血管病变、血清胃肠激素异常等密切相关。延髓内的迷走神经背核与孤束核位置相临,形成迷走孤束复合体(vagal-solitary complex, VSC),与胃运动有密切关系。神经元与胶质细胞在解剖结构及功能上关系密切,在中枢神经系统的各个部位形成神经元-胶质细胞复合体,共同对机体多种神经信息进行调控^[4]。研究^[5,6]显示,胃

肠运动功能低下大鼠延髓内c-fos和神经胶质酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性表达产物明显减少,表明延髓内相关神经元和星形胶质细胞的功能与针刺效应有关。本实验通过观察各组大鼠一般状况、血糖值、小肠推进率及延髓内c-fos和GFAP的灰度值,初步探讨按部选穴(固定循经选穴,分别配以局部穴、远端穴、非经非穴)是腧穴配伍效应的影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 成年♂SD(Sprague Dawley)大鼠60只,体质量200-220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号:SYXK2013(湘)-0005。均经血糖仪检测,血糖正常者入选。饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级实验动物房,饲养温度22℃-25℃,湿度40%-60%,自然采光。适应性喂养1 wk后,根据随机数字表将大鼠按二次随机法分为空白对照组、模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组,每组12只。实验过程中对动物的操作和处置遵守科学技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》中有关规定。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(美国Sigma公司,批号015H 1492);针灸针(苏州产华佗牌无菌针灸针,0.30 mm×25 mm);血糖仪及血糖试纸(美国强生公司稳易倍健型);兔抗fos抗体(1:3000, Santa Cruz);小鼠抗GFAP抗体(1:3000, Santa Cruz);免疫组织化学试剂盒(德国罗氏试剂,11719386001)。

1.2 方法

1.2.1 造模与评定:空白组大鼠单次腹腔注射等容量的0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4℃)柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。将模型组、针刺足三里+中脘组、针刺足三里+内关组、针刺足三里+非经非穴组大鼠禁食12 h,将STZ临用前用0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4℃)配制成2%浓度,按照60 mmol/kg^[7,8]的剂量经左下腹一次性注射,注射后72 h取尾静脉血用血糖仪和血糖试纸测大鼠非空腹血糖值,即刻血糖≥16.7 mmol/L者作为糖尿病大鼠。各组大鼠均于每日上午10:00予以普通饲料喂养。13 wk实验期间,检测随机血糖≤16.7 mmol/L及死亡老鼠者剔除实验。DGP模型成功指标^[9]:(1)血糖≥16.7 mmol/L;(2)大鼠一般情况及大

便性状与空白对照组有明显差别者;(3)大鼠胃排空率与空白对照组相比有显著差异者。

1.2.2 各组干预过程:穴位定位:根据李忠仁主编《实验针灸学》“动物针灸穴位图谱”^[10]和拟人对照法进行大鼠穴位定位:内关:前肢内侧,离鼠腕关节约3 mm左右的尺桡骨缝间;中脘:位于腹白线上,约脐上20 mm;足三里:在膝关节下侧,腓骨小头下缘5 mm处,左右两侧各一;非经非穴点:肘内侧,肘尖与腋窝连线中点。空白组、模型组:将大鼠用纱布捆绑于鼠板上,每次30 min,1次/d,连续4 wk,不定期于捆绑处用络合碘消毒,治疗期间未出现因捆绑导致四肢缺血性坏死的情况。足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组:取双侧相应穴位,采用常规进针法针刺,针刺深度为0.3-0.5 cm,得气后留针30 min,每10 min行针1次,行提插、捻转平补平泻手法,捻转频率为60-90次/min之间,提插幅度在0.3-0.5 cm之间,于第30 min行针结束后出针。每日治疗1次,连续4 wk。

1.2.3 观察指标及检测:血糖测定:每周以尾静脉采血,用血糖仪和血糖试纸测定血糖值。小肠推进率测定:治疗结束后,禁食24 h,各组大鼠均经口按1 mL/100 g体质量用量予黑墨水灌胃,20 min后段动脉取血,处死后打开腹腔,用镊子轻轻提取上端至幽门、下端至回盲部的肠管,并置于托盘上,轻轻将小肠拉成直线,用量尺测量胃肠推进指标。胃肠推进率通过以下公式计算得出:胃肠推进率=墨水前端至幽门括约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm)×100%。

1.2.4 免疫组织化学法检测各组大鼠延髓中c-fos和GFAP的表达:取大鼠延髓组织1 cm×1 cm用PBS冲洗、4%多聚甲醛固定,常规脱水、包埋、切片,经过脱蜡、抗原修复、过氧化氢灭活、血清封闭。添加兔抗fos抗体和小鼠抗GFAP抗体后,后4℃过夜,先后滴加生物素标记的二抗及辣根过氧化物酶各50 μL,室温孵育15 min, DAB显色1-10 min,苏木素衬染细胞核,冲洗、封片,显微镜观察。胞膜上或胞质内出现棕黄色片状或颗粒状物为阳性反应。高倍镜下(400×)每张切片随机取3个视野,用OLYMPUS医学图文分析系统分析取其平均值作为该切片指标表达的平均灰度值。

统计学处理 所有数据采用SPSS20.0统计

■创新点

本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象,固定循经选穴(足三里),分别配以局部穴(中脘)、远端穴(内关)、非经非穴点进行对照研究,比较配伍远端穴、局部穴及非经非穴点之间的效应差异,探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

应用要点

不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素, 为今后腧穴配伍效应的影响因素研究提供一定的理论基础。

表 1 各组大鼠血糖和小肠推进率的比较 (mean ± SD)

分组	血糖(mmol/L)	小肠推进率
空白组	4.30 ± 2.05	0.73 ± 0.05
模型组	30.75 ± 5.23 ^a	0.60 ± 0.05 ^a
足三里+中脘组	20.10 ± 3.24 ^{ab}	0.73 ± 0.05 ^c
足三里+内关组	25.61 ± 6.70	0.70 ± 0.06 ^c
足三里+非经非穴组	29.69 ± 6.22	0.69 ± 0.05 ^c

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^b*P*<0.05 vs 模型组; ^c*P*<0.05 vs 足三里+非经非穴组。

软件进行统计分析, 正态分布资料用mean ± SD表示。经检验满足正态性及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 用LSD法进行多重比较; 不满足方差齐性, 用Tamhane T2检验。偏态分布资料用中位数(M)和四分位数间距(QR)表示, 组间比较用秩和检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

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

2.2 各组大鼠血糖比较 由表1可知, 模型组大鼠血糖显著高于空白组, 有统计学意义(*P*<0.05), 提示糖尿病模型建立成功。针刺干预4 wk后, 与模型组相比, 足三里+内关组与足三里+非经非穴组大鼠血糖差异无统计学意义, 而足三里+中脘组大鼠血糖显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 与足三里+非经非穴组相比, 足三里+内关组大鼠血糖显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 提示针刺可有效降低糖尿病大鼠血糖, 且足三里+中脘组优于足三里+内关组与足三里+非经非穴组。

2.3 各组大鼠小肠推进率比较 由表1可知, 与空白组相比, 模型组大鼠小肠推进率显著降低,

差异有统计学意义(*P*<0.05), 结合大鼠一般状况及血糖值的改变, 提示糖尿病胃轻瘫模型制造成功; 与模型组相比, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠小肠推进率显著升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 三组间无显著差异。

2.4 各组大鼠延髓内c-fos和GFAP的表达及灰度值比较 由表2可知, 与空白组相比, 模型组大鼠延髓内c-fos和GFAP灰度值显著降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 说明造模成功大鼠延髓组织中的c-fos和GFAP的含量是升高的。与模型组相比, 足三里+中脘组延髓内c-fos和GFAP灰度值升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组、足三里+非经非穴组延髓内c-fos和GFAP灰度值降低, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(图1, 2), 说明针刺可使大鼠延髓组织中的c-fos和GFAP的含量降低, 且足三里+中脘组优于足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 表明腧穴配伍具有特异性。

3 讨论

腧穴配伍是指在选穴原则的指导下, 针对疾病的病因、病机、病位等, 选择对治疗疾病具有协同作用、主治相近或相同的腧穴进行配伍应用的方法^[11], 其配伍方式具有多样性, 包括“循经取穴”、“局部取穴”、“辨证取穴”、“俞募取穴”等。腧穴配伍影响因素尚未明确, 学者意见不一。郑嘉太等^[12]认为, 腧穴配伍的影响因素主要包括: 腧穴的相对特异性; 腧穴间的相互作用; 针刺信号的传导途径; 机体状态水平。王朝辉等^[13]认为, 腧穴配伍的影响因素主要包括: 腧穴特性、补泻方法、刺激方式、刺激时间、刺激强度、体质差异等。石云舟等^[14]认为, 按部取穴和循经取穴是选穴配伍的基本方法, 有效引导临床取穴。按部选穴, 即“腧穴所在, 主治所及”, 指腧穴能有效治疗其临近部位病变, 以调节机体阴阳, 改善机体病态。本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象, 固定循经选穴(足三里), 分别配以局部穴(中脘)、远端穴(内关)、非经非穴点进行对照研究, 比较配伍远部穴、局部穴及非经非穴点之间的效应差异, 探讨按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素。

祖国医学中并无“胃轻瘫”病名的记

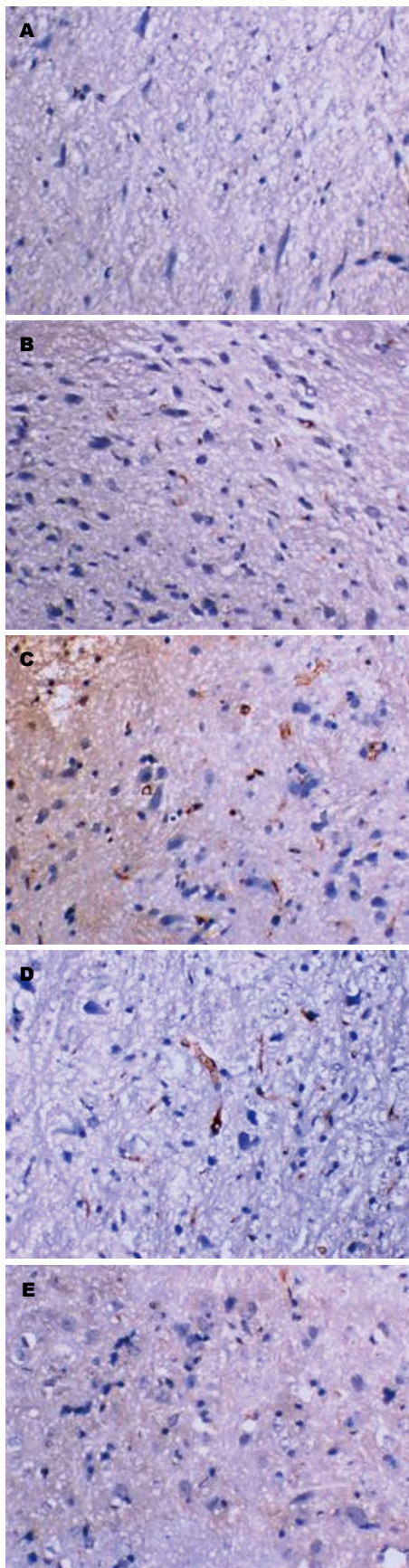


图 1 各组大鼠延髓组织c-fos免疫组织化学结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 足三里+中脘组; D: 足三里+内关组; E: 足三里+非经非穴组. c-fos: 即刻早期基因.

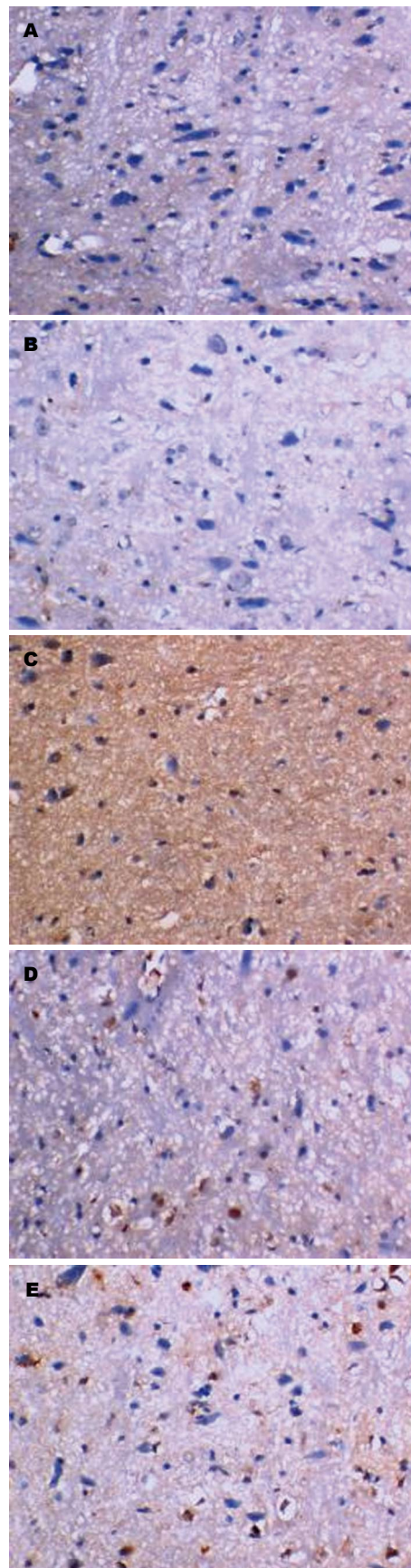


图 2 各组大鼠延髓组织神经胶质酸性蛋白免疫组织化学结果($\times 400$). A: 空白组; B: 模型组; C: 足三里+中脘组; D: 足三里+内关组; E: 足三里+非经非穴组.

同行评价
本文探讨按部选穴针刺治疗对DGP大鼠延髓内c-fos和GFAP表达的影响, 为以后的研究打下良好的基础.

表 2 各组大鼠延髓内c-fos和GFAP灰度值比较 (mean ± SD)

分组	c-fos	GFAP
空白组	139.85 ± 28.39	128.48 ± 29.23
模型组	89.88 ± 9.21	78.00 ± 7.21
足三里+中脘组	129.38 ± 20.79 ^a	125.90 ± 18.69 ^a
足三里+内关组	102.70 ± 8.84 ^{ab}	98.38 ± 8.19 ^{ab}
足三里+非经非穴组	91.93 ± 14.53 ^{ab}	89.43 ± 9.97 ^{ab}

^a*P*<0.05 vs 空白组; ^b*P*<0.05 vs 模型组; ^c*P*<0.05 vs 足三里+中脘组. c-fos: 即刻早期基因; GFAP: 神经胶质酸性蛋白.

载, 根据其临床症状, 主要归纳为“痞满”、“呕吐”等范畴. 其病位在脾胃, 病因病机为本虚标实, 以脾胃气虚为本, 气滞、血瘀、湿阻等为标^[15,16]. 文献表明^[17-20], 针灸不仅能改善DGP模型实验动物胃窦部ICC超微结构、血液中胃肠激素含量等, 还能有效改善DGP患者临床症状, 其发病机制的不断研究为临床应用提供有效科学依据. 足三里为足阳明胃经之合穴, “合治内腑”, 且有循经取穴之意, 针刺可和胃消痞, 行气降逆, 文献表明^[21,22], 针刺足三里可有效缓解DGP患者痛苦, 临床应用较为广泛. 中脘为胃之募穴, 位于前腹部胃脘处, 有按部取穴之意, 针刺可治疗胃肠疾患, 文献表明^[23], 针刺中脘穴可明显改善DGP患者“痞满”症状, 提高患者生活质量. 内关为八脉交会穴之一, 擅治胃肠疾患. 李萍等^[24]研究发现, 近5年针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床取穴中, 足三里穴、中脘穴、内关穴使用频次位列前三.

c-fos是即刻早期基因的一种, 亦称为快速反应基因. 生理状态下, c-fos低表达存在于神经细胞中参与其发育、生长、记忆和信息的传递^[25]. 慢性或急性刺激应激时, 中枢神经系统内c-fos蛋白表达增加^[26]. 章海凤等^[27]研究发现, 胃肠病模型大鼠c-fos蛋白表达较空白组显著增多, 表明胃肠疾患等慢性刺激应激影响中枢神经细胞功能状态. 申国明等^[6]研究表明, 大鼠延髓区神经元被激活, c-fos蛋白表达显著上升提示电针俞募穴可有效调节胃运动. GFAP是星形胶质细胞的特征性标志物, 是星形胶质细胞的主要成分之一^[28], 其存在于正常星形胶质细胞中, 表达的高低可反映星形胶质细胞的功能状态, 如星形胶质细胞增殖和肥大的程度^[29]. 病理状态下, 星形胶质细胞迅速

转化为反应性星形细胞, 从而出现胞体肿大增粗增多、分布密集的特征, 破坏神经系统细胞间的通讯^[30]. 当机体神经系统受损时, 星形胶质细胞反应性增生, GFAP表达上调^[31]. 研究显示, 机体处于糖尿病状态时, 其星形胶质细胞增生, GFAP表达升高^[32]. 秦明等^[33]研究认为, 针刺调节DGP模型大鼠胃运动与延髓内神经元和星状胶质细胞的功能活动受损有关. 本研究结果显示, 糖尿病胃轻瘫模型大鼠延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达较空白组显著升高, 与以往研究^[25,26]结果一致.

本实验中, 检测各组大鼠血糖、小肠推进率, 采用免疫组织化学法检测各组大鼠延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达, 结果显示, 模型组的小肠推进率低于空白组, 血糖值及延髓内c-fos和GFAP的蛋白表达高于空白组, 表明DGP模型制造成功. 针刺治疗后, 针刺组大鼠的血糖值较模型组下降、小肠推进率较模型组升高, 表明电针足三里穴、中脘穴、内关穴能有效改善DGP模型大鼠胃排空迟缓症状, 且能一定程度缓解高血糖状况, 这与以往研究结果一致. 与模型组相比, 针刺组延髓内c-fos和GFAP灰度值降低, 有统计学意义(*P*<0.05), 均能改善糖尿病胃轻瘫症状. 足三里+中脘组显著优于足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 有统计学意义(*P*<0.05). 本实验以糖尿病胃轻瘫模型大鼠为干预对象、针刺为干预方式, 固定循经选穴, 以观察不同部位选穴(近端选穴、远端选穴、非经非穴点)针刺的效应差异, 结果显示配伍局部腧穴显著优于配伍远端腧穴及非经非穴点, 表明不同按部选穴是影响腧穴配伍效应的关键因素, 为今后腧穴配伍效应的影响因素研究提供一定的理论基础. 糖尿病胃轻瘫属于慢性病, 其

他急性病是否仍具有此优势, 需要进一步的实验验证。

4 参考文献

- 梅志刚, 张定棋, 程军平, 黄坤艳, 唐翠娟, 喻欢. 针药联合对糖尿病胃轻瘫小鼠胃肠动力及胃肌电活动的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 2786-2789
- Ali T, Hasan M, Hamadani M, Harty RF. Gastroparesis. *South Med J* 2007; 100: 281-286 [PMID: 17396732 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31802f3795]
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]
- 秦明, 杨琦, 王景杰, 饶志仁, 赵曙光, 黄裕新, 叶文广, 姚庆林. 电针足三里穴对糖尿病胃轻瘫大鼠延髓多巴胺能神经元和星形胶质细胞活性的影响. 现代生物医学进展 2012; 12: 1006-1008
- 秦明, 饶志仁, 王景杰, 杨琦, 赵曙光, 赵保民, 黄裕新. 脊髓胶质细胞对针刺调控糖尿病胃轻瘫大鼠胃运动作用的影响. 中医药导报 2011; 17: 11-14
- 申国明, 王浩, 秦勇. 电针胃俞募穴对大鼠胃运动及延髓DVC区c-fos表达的影响. 上海针灸杂志 2012; 31: 357-359
- 沈亚非, 徐焱成. 链脲佐菌素诱导实验性糖尿病大鼠模型建立的研究. 实用诊断与治疗杂志 2005; 19: 79-80
- Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
- 林亚平, 万全荃, 彭艳, 贺凤娥, 沈菁. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦促生长素mRNA、生长激素促分泌素受体mRNA表达的影响. 针刺研究 2015; 40: 290-295
- 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 255-257
- 杜元灏, 董勤. 针灸治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2012
- 郑嘉太, 陈波, 郭永明, 郭义. 影响膈穴配伍效应差异的因素分析. 中国针灸 2015; 35: 719-722
- 王朝辉, 黄德才, 李铁, 单纯筱, 韩东岳, 王富春. 浅析影响膈穴配伍效应的因素. 时珍国医国药 2014; 25: 2986-2988
- 石云舟, 单纯筱, 王富春. 影响膈穴配伍的关键因素—选穴. 中国针灸 2015; 35: 1025-1027
- 陈泉峰. 辨证分型治疗糖尿病胃轻瘫. 实用中医内科杂志 2015; 29: 74-75
- 王思梅, 黄苏萍. 黄苏萍教授运用经方治疗糖尿病胃轻瘫临床经验. 亚太传统医药 2015; 14: 47-48
- 李念, 刘建民, 周焕娇, 杨丰, 王静芝, 陈雨, 梁凤霞, 王华. “双固一通”电针法对糖尿病胃轻瘫大鼠胃电图及胃窦Cajal间质细胞表达的影响. 中华中医药学刊 2014; 32: 1855-1857
- 李秀红, 林国华, 邹卓成. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动素及生长抑素的影响. 上海针灸杂志 2015; 34: 892-895
- 张家林, 裴瑞霞. 针灸配合电针治疗糖尿病胃轻瘫40例. 河南中医 2013; 33: 2199-2200
- 金海珍. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫70例的临床观察. 中国实用医药 2014; 9: 246-247
- 黄天生, 尚莹莹, 郭召平. 穴位注射联合健脾固本和胃方治疗糖尿病胃轻瘫脾胃虚弱型患者临床观察. 辽宁中医药大学学报 2015; 42: 80-83
- 郑春英. 足三里穴位注射治疗糖尿病性胃轻瘫及护理30例. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 120-121
- 薛翠丽. 芒针中脘配三合穴治疗糖尿病胃轻瘫30例. 福建中医药 2014; 45: 36-37
- 李萍, 岳增辉, 文琪琦, 王艳. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床对照文献选穴规律分析. 针灸临床杂志 2015; 31: 37-39
- 尹士优, 胡淑萍. 运动与杏仁核原癌基因c-fos的研究综述. 山西师范大学体育学院学报 2008; 23: 133
- 卢晓红, 李昌琦. 应激对中枢神经系统即刻早期基因c-fos表达及HPA轴的调节. 中国心理卫生杂志 2000; 14: 10
- 章海凤, 常小荣, 刘密, 刘未艾, 陈选, 张国山. 隔药饼灸对功能性胃肠病(肝郁脾虚证)大鼠DA含量及中枢c-fos的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 2261-2263
- 张彤, 张祥建, 刘瑞春, 郭从容. 胶质纤维酸性蛋白与中枢神经系统疾病. 脑与神经疾病杂志 2005; 13: 466
- Bigini P, Bastone A, Mennini T. Glutamate transporters in the spinal cord of the wobbler mouse. *Neuroreport* 2001; 12: 1815-1820 [PMID: 11435904]
- Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus. *Circ J* 2011; 75: 1042-1048 [PMID: 21441696 DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0121]
- 陈春梅. 原花青素对大鼠脊髓损伤后神经胶质酸性蛋白和脑源性神经营养因子表达的影响. 中国康复理论与实践 2015; 21: 883-888
- Nagayach A, Patro N, Patro I. Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain. *Metab Brain Dis* 2014; 29: 747-761 [PMID: 24833555 DOI: 10.1007/s11011-014-9562-z]
- 秦明, 叶文广, 姚庆林, 饶志杰, 王景杰, 赵曙光, 杨琦, 刘震雄, 王旭霞, 黄裕新. 电针对糖尿病胃轻瘫大鼠胃电活动与延髓神经元和星状胶质细胞可塑性的影响. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 77-80

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同

■背景资料

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 化疗是终末期结肠癌的治疗的主要方法, 但肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是化疗失败的主要原因之一。葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)与MDR的形成关系密切, 通过多种途径参与耐药的形成。

宋敏, 韩雪, 孟宇, 张顺同, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

任秀花, 郑州大学基础医学院人体解剖学教研室 河南省郑州市 450001

宋敏, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由宋敏、韩雪及孟宇设计; 研究过程由韩雪与张顺同完成; 任秀花负责实验指导; 宋敏与孟宇负责论文指导与修改; 数据分析和论文撰写由韩雪完成。

通讯作者: 宋敏, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤科。
minsong2011@163.com

收稿日期: 2016-01-27

修回日期: 2016-03-07

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Revised: 2016-03-07

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between glucosylceramide synthase (GCS) and bcl-2 in human colon cell line HCT-8 and multidrug resistant (MDR) cell line HCT-8/VCR, in order to explore their role in multidrug resistance of colon cancer cells.

METHODS: The study contained three groups: normally cultured HCT-8 cells (group A), HCT-8/VCR cells treated with VCR to maintain the drug resistance (group B), and HCT-8/VCR cells treated with VCR and inhibitor of GCS (PPMP) (group C). Expression of GCS, bcl-2, and extracellular regulated protein kinases (ERK) proteins was detected by Western blot. Expression of GCS, bcl-2, and ERK mRNAs was tested by real-time quantitative PCR (qRT-PCR).

RESULTS: Compared with HCT-8 cell line, expression of GCS, ERK and bcl-2 proteins and mRNAs was higher in MDR cell line. After treatment with PPMP, expression of those proteins and mRNAs were obviously restrained in HCT-8/VCR cell line.

CONCLUSION: GCS induces multidrug resistance by regulating the expression of bcl-2, and this process may involve ERK signaling pathway. The inhibitor of GCS (PPMP) can inhibit the expression of bcl-2 and reverse multidrug resistance in human colon cancer cell line.

Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells

Min Song, Xue Han, Xiu-Hua Ren, Yu Meng, Shun-Tong Zhang

Min Song, Xue Han, Yu Meng, Shun-Tong Zhang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiu-Hua Ren, Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Correspondence to: Min Song, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Street, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. minsong2011@163.com

Received: 2016-01-27

■同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glucosylceramide synthase; Colorectal cancer; Multidrug resistance; Extracellular regulated protein kinases

Song M, Han X, Ren XH, Meng Y, Zhang ST. Glucosylceramide synthase induces multidrug resistance by regulating bcl-2 expression in human colon cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1708-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1708>

摘要

目的: 本文旨在通过检测在不同条件下结肠癌耐药细胞HCT-8/VCR及其敏感株细胞HCT-8中葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)、bcl-2及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的表达, 探讨其相互关系及可能的作用机制。

方法: 将细胞分为3组, A组: 结肠癌敏感细胞HCT-8常规培养; B组: 耐药细胞HCT-8/VCR加VCR 1 $\mu\text{g/mL}$ 培养, 维持其耐药性; C组: GCS抑制剂PPMP处理耐药细胞HCT-8/VCR。Western blot检测各组细胞中GCS、bcl-2及ERK蛋白水平的表达。实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测GCS、ERK、bcl-2基因表达情况。

结果: 与敏感细胞相比, 多药耐药(multidrug resistance, MDR)细胞中GCS与bcl-2的mRNA和蛋白表达量明显升高($P<0.05$), PPMP处理HCT-8/VCR细胞, GCS蛋白和mRNA的表达受到明显抑制($P<0.05$), 同时bcl-2蛋白及mRNA的表达也明显下降($P<0.05$), ERK蛋白的表达量在加入PPMP后也较前下降($P<0.05$)。

结论: GCS通过影响抗凋亡蛋白bcl-2的表达, 从而介导结肠癌细胞MDR, 这一过程可能是通过ERK信号通路完成的。加入GCS抑制剂PPMP, 可抑制bcl-2的表达, 逆转细胞耐药。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 葡萄糖神经酰胺合成酶; 结肠癌; 多药耐药; 细胞外调节蛋白激酶

核心提示: 肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)与细胞中葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)含量的变化有着密切的关系, 实验通过干预并观察耐药组与非耐药组细胞中GCS、bcl-2、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)蛋白及基因表达的变化, 推断GCS通过ERK信号通路调节bcl-2的表达, 从而介导细胞耐药, 为进一步研究肿瘤MDR提供理论依据。

宋敏, 韩雪, 任秀花, 孟宇, 张顺同. GCS通过影响bcl-2的表达介导结肠癌细胞的多药耐药. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1708-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1708.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1708>

0 引言

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 在我国的发病率和死亡率分别位于第3位和第4位, 且呈逐年上升的趋势^[1,2]。化疗是终末期结肠癌的治疗的主要方法, 然而, 肿瘤细胞的多药耐药(multidrug resistance, MDR)是化疗失败的主要原因之一。近年来, 神经酰胺途径在肿瘤MDR形成中的作用越来越受到关注, 葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)是一种葡萄糖转移酶, 能使神经酰胺糖基化形成葡萄糖神经酰胺(GlcCer), 从而使肿瘤细胞逃避由神经酰胺途径介导的凋亡作用。GCS与肿瘤MDR的关系已在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌及白血病等多种肿瘤细胞中得到证实。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路在调节细胞生存方面发挥重要作用, 与bcl-2关系密切, ERK信号通路异常可导致细胞凋亡减少, 引起细胞的耐药。

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌耐长春新碱细胞株HCT-8/VCR购自中南大学湘雅医学院细胞中心, 郑州大学人体解剖学教研室传代培养。HCT-8细胞由郑州大学人体解剖学教研室保存。RPMI-1640培养基购自日本Hyclone公司。特级胎牛血清购自美国GEMINI公司。bcl-2、 β -actin一抗及羊抗兔IgG、兔抗鼠IgG均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。GCS一抗购

■ 研究前沿

GCS参与的肿瘤细胞MDR是近年来肿瘤MDR研究的热点问题, 但关于结直肠癌中GCS与凋亡相关蛋白间相互作用的研究甚少。

■ 相关报道

已有研究证实白血病耐药细胞中, GCS与bcl-2的表达升高, 且表达具有相关性; Wang等发现通过抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)蛋白, 可增加凋亡蛋白bax的表达, 同时抗凋亡蛋白bcl-2表达下调, 促进由吉西他滨引起的细胞凋亡。

■ 创新盘点

本文着重研究结肠癌耐药细胞中GCS与bcl-2的作用关系、可能涉及的信号通路及其与MDR的关系。研究结果表明, GCS通过ERK信号通路调节bcl-2的表达, 从而介导细胞耐药。

表 1 引物序列

引物名称	序列	产物长度(bp)
GCS	FP: 5'-CACCCGATTACACCTCAA-3' RP: 5'-CCGTGAACCAAGCCTACT-3'	414
Bcl-2	FP: 5'-CAGAGGGGATACGAGTG-3' RP: 5'-GCTGCGAGGAGAAGATG-3'	85
ERK	FP: 5'-CTTCTCGCCTCAGTTCGC-3' RP: 5'-GTCCAGGATCACGCCATT-3'	148
β-actin	FP: 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3' RP: 5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3'	205

自Abcam公司. ERK1/2一抗购自Proteintech公司. PPMP购自Sigma公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HCT-8/VCR及HCT-8细胞置于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL)中, 在37℃、50 mL/L CO₂、饱和湿度培养箱中常规培养. HCT-8/VCR细胞的长春新碱维持浓度为1.0 μg/mL. 实验在脱药培养2 wk, 取对数期生长良好的细胞进行.

1.2.2 PPMP处理细胞: 将PPMP溶解成10 mmol/L的初始溶液, -20℃保存. 使用时用RPMI-1640培养基稀释成终浓度为20 μmol/L的溶液, 加入细胞中, 再培养48 h.

1.2.3 Western blot分析相关蛋白的表达: 蛋白提取: 取对数期HCT-8及HCT-8/VCR细胞, RIPA裂解液提取细胞总蛋白, BCA法检测蛋白含量, 作为Western blot实验材料备用. Western blot: 蛋白经12%SDS-PAGE分离, 转移到PVDF膜上. 用含5%脱脂奶粉的TBST封闭, 室温1 h. 加入适当浓度一抗, 4℃孵育过夜. TBST清洗3遍, 用适当浓度二抗孵育, 室温2 h. TBST清洗后ECL发光显影.

1.2.4 实时定量PCR检测检测相关mRNA表达: 根据GenBank中所查GCS、bcl-2、ERK和β-actin的序列设计引物, 经BLAST对比确认后, 由上海生工合成. 各引物序列如表1所示. RNA提取及实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR): 用TRIzol法提取各组细胞总RNA, 测浓度, -80℃保存备用. 取5 μL RNA用1%琼脂糖凝胶进行电泳检测RNA的完整性. 用TIANScript RT KIT进行反转录, 实验操作按产品说明书进行. 用qRT-PCR仪, 采用2^{-ΔΔC_t}法进行数据的相对定量分

析. 反应体系: 预变性阶段: 95℃ 15 min; PCR反应阶段: 变性95℃ 10 s; 退火58℃ 30 s; 延伸72℃ 30 s. 40个循环. 分别用目的基因引物和内参基因引物进行扩增. 同时在60℃-95℃进行溶解曲线分析.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 统计图采用Origin7.5绘制. 所有数据均用mean±SD来表示. 多组数据之间的比较采用单因素方差分析(ANOVA), 若不符合正态性或者方差齐性, 则用非参数检验(Kruskal-Wallis test), 若有统计学意义, 再用LSD-*t*检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Western blot检测GCS、ERK及bcl-2蛋白表达情况 亲本细胞HCT-8常规培养, MDR细胞HCT-8/VCR加VCR培养, PPMP处理HCT-8/VCR细胞48 h后提取蛋白, Western blot检测3组细胞中GCS与bcl-2的蛋白表达量(图1A). 与敏感细胞相比, 耐药细胞HCT-8/VCR中GCS及抗凋亡蛋白bcl-2的表达明显升高(*P*<0.05). PPMP作用48 h后, GCS的表达受到明显抑制(*P*<0.05), 同时bcl-2的表达也较前下降(*P*<0.05)(图1B). Western blot检测3组细胞ERK及抗凋亡蛋白bcl-2的表达其情况(图1C), 结果显示, 耐药细胞ERK及bcl-2表达明显高于亲本(*P*<0.05), PPMP处理后, ERK及bcl-2的表达均较前下调(*P*<0.05)(图1D).

2.2 qRT-PCR检测GCS及bcl-2基因表达情况 HCT-8结肠癌敏感细胞株常规培养, MDR细胞HCT-8/VCR加VCR培养, 另一组HCT-8/VCR细胞PPMP处理48 h, 提取RNA, qRT-PCR测3组细胞中GCS和bcl-2 mRNA表达情况, 结果显示, 耐药细胞中GCS、bcl-2及ERK基因表达量明

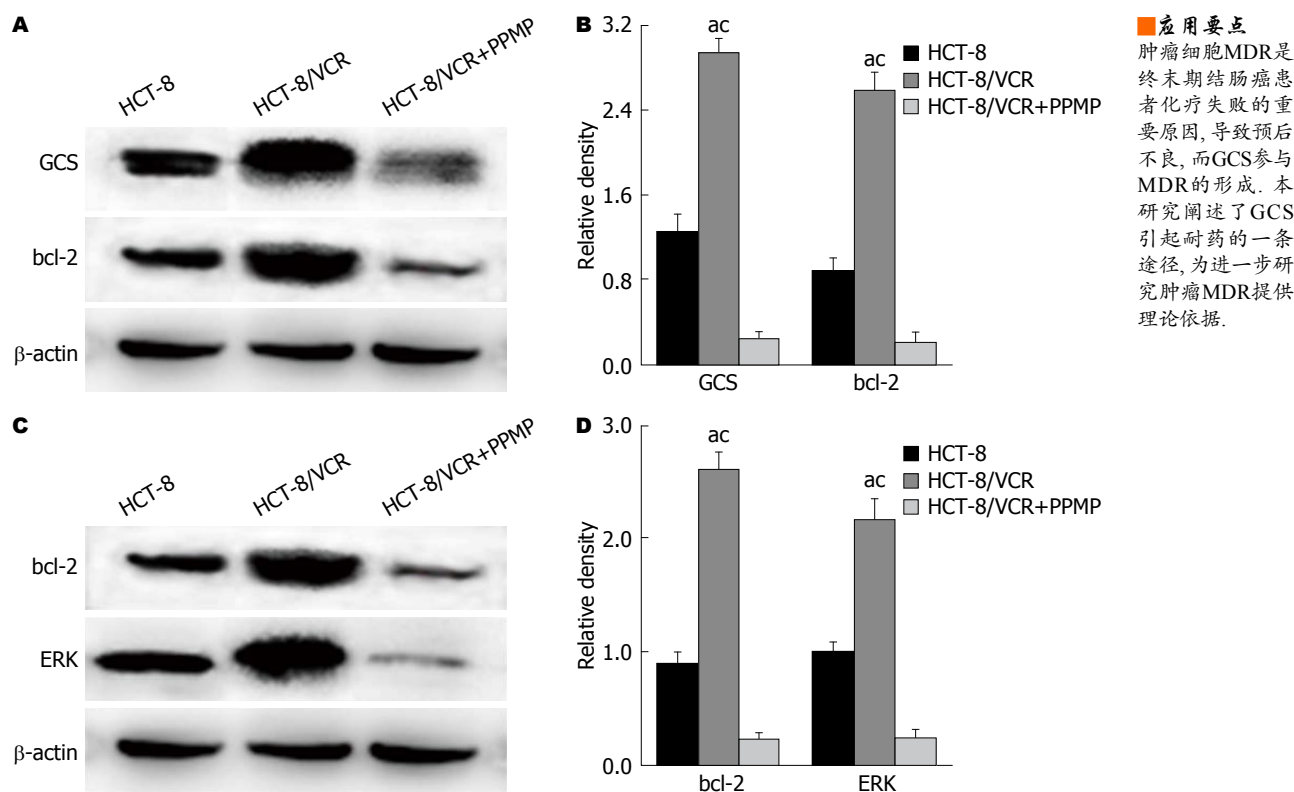


图1 HCT-8, HCT-8/VCR和PPMP处理后HCT-8/VCR 3组细胞中GCS、ERK和bcl-2蛋白的表达量. A: GCS和bcl-2条带图; B: GCS和bcl-2表达量; C: ERK和bcl-2条带图; D: ERK和bcl-2表达量. $P < 0.05$ vs HCT-8组; $P < 0.05$ vs HCT-8/VCR+PPMP组. GCS: 葡萄糖神经酰胺合成酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶.

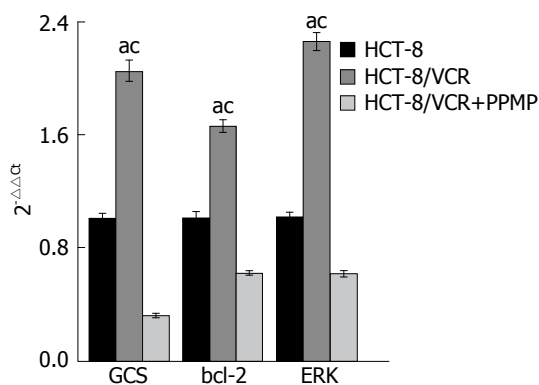


图2 荧光定量PCR检测3组细胞中GCS、bcl-2及ERK 3种基因表达情况. $P < 0.05$ vs HCT-8组; $P < 0.05$ vs HCT-8/VCR+PPMP组. GCS: 葡萄糖神经酰胺合成酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶.

显高于敏感细胞株($P < 0.05$), PPMP处理后, 3组基因表达较前下降($P < 0.05$)(图2).

3 讨论

时至今日, 全身化疗仍是晚期结肠癌的主要治疗手段, 而MDR的发生是导致恶性肿瘤化疗失败的主要原因之一. 肿瘤细胞的MDR可以是先天性的, 也可以是获得性的, 而MDR的形成也是由多种因素共同参与, 如ABC转运蛋白P-gp

等对化疗药物的转运作用、谷胱甘肽S转移酶对药物的灭活和解毒作用、信号通路中蛋白的异常或凋亡抑制等.

近年来, 神经酰胺在肿瘤发生发展中的作用越来越受到关注. 神经酰胺不仅是鞘脂类代谢的重要中间产物, 也作为重要的细胞内信号分子, 参与细胞的生长增殖及凋亡. 普遍认为, 在肿瘤细胞中, 神经酰胺的抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用具有重要意义. 治疗肿瘤的常用手段放疗及化疗, 能使细胞内神经酰胺合成增加, 从而增强放化疗的抗肿瘤作用^[3], 一些化疗药物, 如顺铂、阿霉素等, 与神经酰胺具有协同作用, 共同促进肿瘤细胞的凋亡. 研究^[4]证明, 索拉菲尼可增加肝细胞中神经酰胺的含量, 同时使神经酰胺相关代谢酶的表达上调.

GCS是神经酰胺代谢的一种常见酶, 催化UDP-葡萄糖上的葡萄糖基与神经酰胺结合, 形成葡萄糖神经酰胺(GlcCer), GlcCer失去了神经酰胺抗凋亡的作用, 并参与合成不同种类的鞘糖脂(GSLs), 这些GSLs参与调节细胞的增殖、分化以及细胞间相互作用, 在

■名词解释

GCS: 催化UDP-葡萄糖上的葡萄糖基与神经酰胺结合,使其转变成无细胞毒性的葡萄糖神经酰胺(GlcCer);

MDR: 是指肿瘤细胞对一种化疗药物产生耐药的同时对其他从未接触的, 结构不同, 机制各异的其他化疗药物产生耐药。

肿瘤细胞转移扩散中起着重要作用^[5,6]。若减少细胞内UDP-葡萄糖的含量,能有效增加神经酰胺介导的细胞凋亡^[7]。细胞内GCS水平提高与肿瘤细胞MDR之间的关系越来越受到关注,越来越多研究^[8,9]表明:细胞内GCS水平的提升是肿瘤细胞逃避化疗药物毒性的重要途径之一。在肺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌和白血病等多种耐药肿瘤细胞中,均检测到GCS表达的升高^[10],且伴有耐药基因MDR1及P-gp表达的升高^[11,12]。

化疗药物引起的细胞凋亡是正常的程序性死亡,作为最早发现的抗凋亡蛋白,bcl-2作用于细胞凋亡的下游共同通路,是调控细胞凋亡的关键蛋白。在细胞中,抗凋亡蛋白与凋亡蛋白的比例(即bcl-2/bax),决定着细胞的发展方向:凋亡或生长^[13,14]。因此,各种原因引起的细胞中bcl-2的表达的变化,均能影响肿瘤细胞的凋亡,肿瘤细胞中bcl-2的过表达也是导致细胞MDR的原因之一,用siRNA沉默乳腺癌细胞中的bcl-2 mRNA,可增加细胞对他莫昔芬的敏感性^[15],Wang等^[16]的研究也证明,在白血病耐药细胞中,bcl-2的表达明显升高,且与GCS的表达也具有一致性。

ERK信号通路是细胞内常见信号转导通路,参与调解肿瘤细胞的生长、分化及转移。ERK的高表达,可以诱导bcl-2、bcl-xl等抗凋亡基因的表达,并可以促进bcl-2的磷酸化而发挥抗凋亡作用^[17]。吉西他滨能促进胰腺癌细胞中ERK的活化,引起细胞凋亡减少,通过抑制ERK蛋白,可增加凋亡蛋白bax的表达,同时抗凋亡蛋白bcl-2表达下调,促进由吉西他滨引起的细胞凋亡^[13]。

本研究为探讨结肠癌细胞中GCS与抗凋亡蛋白的相互关系及可能的机制,选择了结肠癌细胞株HCT-8及其耐药株HCT-8/VCR,检测两组细胞GCS及bcl-2的表达情况,结果显示,在HCT-8细胞及其MDR细胞HCT-8/VCR中均有GCS的表达,但在耐药细胞株中,GCS的表达量明显高于其敏感株($P<0.05$),同时,bcl-2在耐药株的表达量也明显高于亲本,与GCS的表达具有一致性。qRT-PCR结果显示,GCS mRNA与bcl-2 mRNA在耐药株HCT-8/VCR的表达量也高于敏感株细胞,差异显著($P<0.05$)。加入GCS抑制剂PPMP后,使HCT-8/VCR细胞中GCS基因及蛋白表达量下降,相

应地,bcl-2基因和蛋白表达也显著下调。结果提示,抗凋亡蛋白bcl-2受到细胞中GCS表达的影响,调控细胞凋亡。同时对细胞中ERK蛋白进行检测,结果显示,在耐药细胞株中,ERK蛋白表达量明显高于敏感株,加入PPMP后,ERK蛋白表达量较前下降,与GCS及bcl-2表达一致,提示ERK蛋白参与GCS调节bcl-2表达的过程。

结合本实验研究结果,我们推测,GCS能够调节ERK信号通路,并影响抗凋亡蛋白bcl-2的表达,或许可以通过抑制ERK信号通路下调抗凋亡蛋白bcl-2的表达,逆转肿瘤细胞耐药,这一推测还有待进一步验证。

4 参考文献

- 1 石菊芳,张玥,黄慧瑶,任建松,李霓,代敏. 中国人群结直肠癌疾病负担分析. 中华流行病学杂志 2015; 36: 709-714
- 2 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310
- 3 Henry B, Möller C, Dimanche-Boitrel MT, Gulbins E, Becker KA. Targeting the ceramide system in cancer. *Cancer Lett* 2013; 332: 286-294 [PMID: 21862212 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.07.010]
- 4 Stefanovic M, Tutusaus A, Martinez-Nieto GA, Bárcena C, de Gregorio E, Moutinho C, Barbero-Camps E, Villanueva A, Colell A, Marí M, García-Ruiz C, Fernandez-Checa JC, Morales A. Targeting glucosylceramide synthase upregulation reverts sorafenib resistance in experimental hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016 Jan 22. [Epub ahead of print] [PMID: 26811497 DOI: 10.18632/oncotarget.6982]
- 5 Kartal Yandim M, Apohan E, Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 13-20 [PMID: 23073611 DOI: 10.1007/s00280-012-1984-x]
- 6 Liu YY, Hill RA, Li YT. Ceramide glycosylation catalyzed by glucosylceramide synthase and cancer drug resistance. *Adv Cancer Res* 2013; 117: 59-89 [PMID: 23290777 DOI: 10.1016/B978-0-12-394274-6.00003-0]
- 7 Turáková K, Pavlíková L, Messingerová L, Lakatoš B, Breier A, Sulová Z. Reduced UDP-glucose Levels Are Associated with P-glycoprotein Over-expression in L1210 Cells and Limit Glucosylceramide Synthase Activity. *Anticancer Res* 2015; 35: 2627-2634 [PMID: 25964538]
- 8 Liu YY, Gupta V, Patwardhan GA, Bhinge K, Zhao Y, Bao J, Mehendale H, Cabot MC, Li YT, Jazwinski SM. Glucosylceramide synthase upregulates MDR1 expression in the regulation of cancer drug resistance through cSrc and beta-catenin signaling. *Mol Cancer* 2010; 9: 145 [PMID: 20540746 DOI: 10.1186/1476-4598-9-145]
- 9 Reynolds CP, Maurer BJ, Kolesnick RN. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer

- therapy. *Cancer Lett* 2004; 206: 169-180 [PMID: 15013522 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.08.034]
- 10 Wang C, Liu JN, Xu L, Mu YL, Sun P. Expression and significance of glucosylceramide synthase in colorectal carcinoma tissues. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 3632-3637 [PMID: 25535133]
 - 11 Song M, Zang W, Zhang B, Cao J, Yang G. GCS overexpression is associated with multidrug resistance of human HCT-8 colon cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 23 [PMID: 22424291 DOI: 10.1186/1756-9966-31-23]
 - 12 Tyler A, Johansson A, Karlsson T, Gudey SK, Brännström T, Grankvist K, Behnam-Motlagh P. Targeting glucosylceramide synthase induction of cell surface globotriaosylceramide (Gb3) in acquired cisplatin-resistance of lung cancer and malignant pleural mesothelioma cells. *Exp Cell Res* 2015; 336: 23-32 [PMID: 26004871 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.012]
 - 13 Wang M, Lu X, Dong X, Hao F, Liu Z, Ni G, Chen D. pERK1/2 silencing sensitizes pancreatic cancer BXP-3 cell to gemcitabine-induced apoptosis via regulating Bax and Bcl-2 expression. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 66 [PMID: 25880226 DOI: 10.1186/s12957-015-0451-7]
 - 14 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776 [PMID: 11048727 DOI: 10.1038/35037710]
 - 15 Raha P, Thomas S, Thurn KT, Park J, Munster PN. Combined histone deacetylase inhibition and tamoxifen induces apoptosis in tamoxifen-resistant breast cancer models, by reversing Bcl-2 overexpression. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 26 [PMID: 25848915 DOI: 10.1186/s13058-015-0533-z]
 - 16 Wang Q, Zou J, Zhang X, Mu H, Yin Y, Xie P. Glucosylceramide synthase promotes Bcl-2 expression via the ERK signaling pathway in the K562/A02 leukemia drug-resistant cell line. *Int J Hematol* 2014; 100: 559-566 [PMID: 25281403 DOI: 10.1007/s12185-014-1679-7]
 - 17 Alejandro EU, Johnson JD. Inhibition of Raf-1 alters multiple downstream pathways to induce pancreatic beta-cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283: 2407-2417 [PMID: 18006502 DOI: 10.1074/jbc.M703612200]

同行评价

本文研究结肠癌耐药细胞中GCS与bcl-2的作用关系和涉及的信号通路,能较好地反映我国结直肠癌基础研究的先进水平。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效

李 阳, 刘 梅, 汲书生

■背景资料

贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是上消化道出血常见原因,多数发病与剧烈干呕或恶心呕吐相关。治疗措施有内科药物、内镜下止血、介入及手术等。内镜下金属钛夹钳夹止血是临床常用止血措施,与传统质子泵抑制剂相比,是否存在显著优势。

李阳, 刘梅, 汲书生, 济宁市第一人民医院消化内科 山东省济宁市 272011

李阳, 主要从事消化病的临床与基础方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由李阳与汲书生设计; 研究过程、数据分析由李阳与刘梅完成; 文章由李阳撰写; 汲书生指导文章修改。

通讯作者: 汲书生, 主任医师, 272011, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院消化内科。liujinrong1965@163.com

收稿日期: 2016-02-20

修回日期: 2016-03-16

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome

Yang Li, Mei Liu, Shu-Sheng Ji

Yang Li, Mei Liu, Shu-Sheng Ji, Department of Gastroenterology, the First Jining People's Hospital, Jining 272011, Shandong Province, China

Correspondence to: Shu-Sheng Ji, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Jining People's Hospital, 6 Jiankang Road, Jining 272011, Shandong Province, China. liujinrong1965@163.com

Received: 2016-02-20

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of endoscopic hemoclips in the treatment of Mallory-Weiss syndrome (MWS).

METHODS: One hundred and eleven MWS patients were randomly divided into either an experimental group or a control group. The experimental group (52 patients) was treated with endoscopic hemoclips and proton pump inhibitor, and the control group (59 patients) was treated with proton pump inhibitor alone. The differences in hemostatic effect and rebleeding between the two groups were evaluated.

RESULTS: Effective hemostatic rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (96.15% vs 84.75%, $P < 0.05$). Rebleeding rate was significantly lower in the experimental group than in the control group (3.85% vs 15.25%, $P < 0.05$). Re-bleeding in all the patients was successfully stopped by interventional therapy.

CONCLUSION: Endoscopic hemoclips are an effective treatment for MWS patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic hemoclips; Proton pump inhibitor; Mallory-Weiss syndrome

Li Y, Liu M, Ji SS. Clinical efficacy of endoscopic hemoclips for treatment of Mallory-Weiss syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1714-1717
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1714.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1714>

摘要

目的: 探讨金属钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)

■同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科

的临床疗效。

方法: 取2008-01/2015-10济宁市第一人民医院消化内科治疗食管MWS患者111例, 钛夹组52例行内镜下钛夹夹闭联合质子泵抑制剂治疗, 对照组59给予质子泵抑制剂治疗, 并对照2组止血效果及再出血方面的差异进行了比较和分析。

结果: 钛夹组有效止血率显著高于对照组, 差异有统计学意义(96.15% vs 84.75%, $P<0.05$)。钛夹组再出血率明显低于对照组, 差异有统计学意义(3.85% vs 15.25%, $P<0.05$), 所有再出血患者介入手术止血成功。

结论: 钛夹治疗食管MWS有效率高、再出血几率低, 为有效止血措施。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 金属钛夹; 质子泵抑制剂; 食管贲门黏膜撕裂综合征

核心提示: 金属钛夹钳夹止血是治疗贲门黏膜撕裂综合征的有效措施, 本研究通过对钛夹钳夹止血及质子泵抑制剂治疗效果进行比较, 证实与内科保守治疗相比, 钛夹止血成功率高、止血效果确切, 且有操作相对简单、治疗花费低等优点。

李阳, 刘梅, 汲书生. 钛夹治疗食管贲门黏膜撕裂综合征的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1714-1717
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1714.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1714>

0 引言

贲门黏膜撕裂综合征(Mallory-Weiss syndrome, MWS)是急性非静脉曲张上消化道出血的常见原因, 发病率有增长趋势。常因剧烈恶心呕吐所致腹腔或胃内压急剧升高所致。出血量与撕裂范围、程度及部位等因素相关, 大出血可致失血性休克甚至死亡。常见治疗方法有内科保守, 内镜下钛夹夹闭、黏膜注射及喷洒药物, 介入治疗及外科手术等。本研究通过对2008-01/2015-10济宁市第一人民医院贲门黏膜撕裂患者做一回顾性总结, 以探讨钛夹止血治疗在临床中的应用效果。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2008-01/2015-10济宁市

第一人民医院贲门黏膜撕裂患者111例。钛夹组52例采用内镜下钛夹夹闭联合质子泵抑制剂治疗, 其中男性36例, 女性16例, 平均年龄57岁, 对照组59例使用质子泵抑制剂止血治疗, 其中男性39例, 女性20例, 平均年龄52岁。发病诱因: 不当饮食63例, 上消化道基础疾病所致31例, 结肠镜肠道准备14例, 头晕1例, 化疗药物引起呕吐2例。患者均有不同程度呕血、黑便, 伴随症状有头晕、上腹部疼痛等, 其中失血性休克6例。患者均在出血后24 h内行胃镜检查。将内镜结果借鉴如下分级: A级: 撕裂并活动性出血; B级: 撕裂并血管裸露或新鲜血痂; C级: 撕裂并陈旧性血痂; D级: 撕裂无出血表现^[1]。其中1处撕裂72例, 2处撕裂29例, 3处撕裂10例。A级36例, B级40例, C级19例, D级16例。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者禁食、监测生命体征。钛夹组行内镜下钛夹夹闭止血, 明确撕裂部位及长度, 插入钛夹推动器, 旋转至最佳轴线位置, 与撕裂轴线垂直夹闭(图1)。钛夹应用个数因撕裂程度而定, 其中最多11枚, 最少2枚。对照组给予质子泵抑制剂保守治疗。两组均监测血常规、凝血功能、大便潜血、尿量、肝肾功能、血糖及血压、心率等指标, 输血纠正贫血, 根据凝血功能必要时补充血浆及纤维蛋白原。出血停止72 h恢复饮食。

1.2.2 结果判定: 72 h内止血为有效, 患者无呕血, 血红蛋白稳定, 生命体征平稳, 有效止血率 = 止血例数/总例数 $\times 100\%$ 。治疗72 h仍有呕血、黑便量增加, 血红蛋白下降或止血后复发出血为无效, 再次给予介入检查及治疗。

统计学处理 数据用SPSS17.0统计软件包进行处理。所有数据采用 χ^2 检验进行统计分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

52例钛夹组患者和59例对照组患者纳入研究, 其中钛夹组与对照组有效止血均为50例, 钛夹组有效止血率显著高于对照组, 差异有统计学意义(96.15% vs 84.75%, $P<0.05$)。钛夹组再出血2例, 对照组再出血9例, 钛夹组再出血率明显低于对照组, 差异有统计学意义(3.85% vs 15.25%, $P<0.05$), 所有再出血患者经介入手术治疗成功, 无死亡病例。

■ 研究前沿

MWS内镜下止血治疗为内镜医师研究热点, 钛夹止血是否真正优于质子泵抑制剂治疗? 本文研究通过住院患者回顾性分析, 证实钛夹钳夹止血为有效止血措施, 且从操作难易程度、治疗费用等方面, 容易被广大基层医院接受。

■ 相关报道

Kim等曾对钛夹在非静脉曲张消化道出血中的应用进行了报道, 证实钛夹有较广泛的推广价值。

创新盘点

通过较大样本临床资料分析,证实与传统质子泵抑制剂相比,内镜下金属钛夹钳夹止血在治疗MWS出血中有显著优势,且操作相对简单、容易普及。

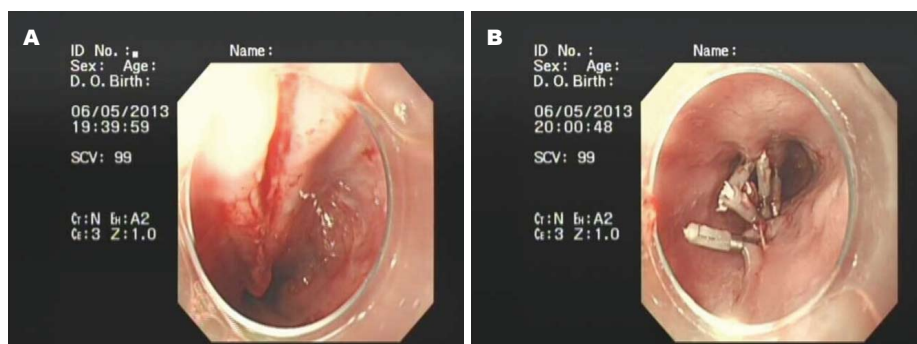


图1 治疗病例图片. A: 贲门黏膜撕裂综合征出血; B: 内镜下钛夹夹闭止血。

3 讨论

MWS是指因剧烈恶心呕吐及腹腔内压力急剧升高导致食管下段及胃贲门黏膜撕裂,引起上消化道出血的一组症候群^[2,3],是急性非静脉曲张上消化道出血常见原因,大多数发病与剧烈干呕或恶心呕吐有关,酗酒、妊娠、急性胃肠炎、活动性消化性溃疡、急性胆囊炎、留置胃管、胃镜检查、肠道准备、尿毒症等为常见诱因^[4]。由于食管贲门黏膜和黏膜下层有丰富的血管丛,其撕裂的血管多为黏膜下横行动脉,容易造成大出血^[5]。

胃镜检查是确诊MWS的重要手段,建议在发病48 h内完成^[6]。以往的MWS治疗,以内科抑酸、止血药物为主,止血失败患者,争取外科手术机会^[7],但手术创伤大,多数内科止血失败患者伴有失血性休克、循环衰竭等问题,难以耐受外科手术。随着内镜及介入技术发展,急诊内镜直视下止血已成为MWS大出血的首选治疗手段^[8,9]。也有相关报道^[10],对于MWS致命性大出血患者,三腔两囊管为抢救生命提供机会。急诊胃镜检查及治疗明显提高MWS确诊及抢救成功率^[11],内镜下止血治疗措施包括局部喷洒止血药物、注射肾上腺素和乙氧硬化醇、内镜下套扎^[12]和金属钛夹钳夹^[8]等治疗。随着技术的进步及经验的不断丰富,相比黏膜注射及喷洒止血药物等措施,钛夹夹闭为相对有效的止血方法^[1,13,14]。

本文研究将内镜下钛夹止血与传统内科保守治疗效果相比较,钛夹夹闭在提高有效止血率、降低再出血率及介入治疗率方面效果显著,且内镜下钛夹夹闭术操作相对简单,而普通金属钛夹费用较低,容易被大多数基层医院所接受。钛夹钳夹治疗中仍存在一定问题,

比如撕裂面积较大,超出钛夹张开时最大宽度,或钛夹过早脱落,引起夹闭后再次出血等。而钛夹脱落再次出血也常与撕裂宽度大、黏膜充血水肿明显相关,待黏膜水肿消退后易导致钛夹脱落。因此我们推荐经验丰富医师进行内镜下操作,钛夹夹持位置要确实可靠,而对于撕裂较长的创面,应用多枚金属钛夹从撕裂口远端向近端钳夹,间距不超过5 mm。而随着技术进展,现有Boston钛夹^[15]及OTSC吻合夹^[16]等,为撕裂面积较大者治疗提供更有效措施。

4 参考文献

- 1 李征波, 黎培员, 何理, 朱海丹, 赵秋, 田德安, 廖家智. 食管贲门黏膜撕裂综合征诊治64例临床体会. 世界华人消化杂志 2015; 23: 772-776
- 2 Katz PO, Salas L. Less frequent causes of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 875-889 [PMID: 8307643]
- 3 Ljubičić N, Budimir I, Pavić T, Biščanin A, Puljiz Z, Bratanić A, Troskot B, Zekanović D. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 458-464 [PMID: 24495010 DOI: 10.3109/00365521.2013.846404]
- 4 Timerbulatov ShV, Timerbulatov MV, Sagitov RB, Iamalov RA, Rakhimov RK. [Etiology and pathogenesis of Mallory-Weiss syndrome]. *Khirurgiia (Mosk)* 2010; (10): 42-45 [PMID: 21169929]
- 5 Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y, Akimoto K, Iida H, Takahata A, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Akiyama T, Koide T, Tokoro C, Takahashi H, Saito K, Abe Y, Nakamura A, Kubota K, Saito S, Koyama S, Nakajima A. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 417-420 [PMID: 21661406]
- 6 李基诚, 和为美. Mallory-Weiss综合征20例临床分析. 中华消化内镜杂志 2002; 19: 20
- 7 Timerbulatov ShV, Timerbulatov VM, khasanov AG, Sagitov RB. [The treatment of patients with

应用要点

钛夹: 由纯钛丝或钛合金丝压制而成,所述的夹体由V字形夹合段和设置有横槽的夹持段构成,且夹合段和夹持段的交合处成一个<180°的钝角,他具有结构合理,使用方便、可靠,夹持性能好,不会产生夹持后位移等特点。

- Mallory-Weiss syndrome]. *Khirurgiia* (Mosk) 2009; (4): 33-36 [PMID: 19491758]
- 8 Cho YS, Chae HS, Kim HK, Kim JS, Kim BW, Kim SS, Han SW, Choi KY. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2080-2084 [PMID: 18395910 DOI: 10.3748/wjg.14.2080]
 - 9 Ivekovic H, Radulovic B, Jankovic S, Markos P, Rustemovic N. Combined use of clips and nylon snare ("tulip-bundle") as a rescue endoscopic bleeding control in a mallory-weiss syndrome. *Case Rep Gastrointest Med* 2014; 2014: 972765 [PMID: 25328727 DOI: 10.1155/2014/972765]
 - 10 王继恒, 王晓伟, 王昕, 贾康妹. 三腔二囊管治疗贲门黏膜撕裂导致的上消化道大出血. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 1003-1005
 - 11 Borisov AE, Kubachev KG, Rizakhanov DM, Sagitova DS. [Endoscopic methods of hemostasis in treatment of Mallory-Weiss syndrome]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2011; 170: 94-95 [PMID: 21848248]
 - 12 Kim JW, Kim HS, Byun JW, Won CS, Jee MG, Park YS, Baik SK, Kwon SO, Lee DK. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 447-454 [PMID: 16371719]
 - 13 伏亦伟, 杨传春, 朱家忻, 沈洪章, 杨斌, 王莲英. 内镜下钛夹治疗非静脉曲张上消化道出血中的应用. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 164-165
 - 14 Guo SB, Gong AX, Leng J, Ma J, Ge LM. Application of endoscopic hemoclips for nonvariceal bleeding in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4322-4326 [PMID: 19750577 DOI: 10.3748/wjg.15.4322]
 - 15 Adler A, Papanikolaou IS, Veltzke-Schlieker W, Papas M, Wiedenmann B, Roesch T. Prospective Randomized Comparison of a new re-opening endoclip with a standard system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB143 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.280]
 - 16 Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, Fockens P. Novel over-the-scope-clip system for gastrotomy closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an ex vivo comparison study. *Endoscopy* 2009; 41: 1052-1055 [PMID: 19899030 DOI: 10.1055/s-0029-1215231]

同行评价

本文是大样本临床资料的回顾性分析, 有很高的临床实用价值. 对MWS内镜下治疗提供一定临床经验.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生

■背景资料

食管裂孔疝常与胃食管反流病并存, 约一半以上的胃食管反流性疾病都合并了食管裂孔疝。临床上, 部分食管裂孔疝患者仅表现为反酸烧心等反流症状, 部分严重者在产生胃食管反流症状时会进一步发生食管黏膜损伤。

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化科 北京市 100853

马欣, 主要从事胃肠动力及功能疾病、肠道微生态方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由马欣、彭丽华及杨云生设计; 研究过程由马欣、彭丽华、王潇潇、艾洁、郭志远及杨云生操作完成; 数据分析由马欣、王潇潇、艾洁及郭志远完成; 本论文写作由马欣、彭丽华及杨云生完成。

通讯作者: 杨云生, 教授, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军医学院消化科. sunny301ddc@126.com

收稿日期: 2015-07-13

修回日期: 2015-10-20

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients

Xin Ma, Li-Hua Peng, Xiao-Xiao Wang, Jie Ai, Zhi-Yuan Guo, Yun-Sheng Yang

Xin Ma, Li-Hua Peng, Xiao-Xiao Wang, Jie Ai, Zhi-Yuan Guo, Yun-Sheng Yang, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. sunny301ddc@126.com

Received: 2015-07-13

Revised: 2015-10-20

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

Abstract

AIM: To investigate the functional change

of esophageal motility in hiatal hernia (HH) patients using high resolution esophageal manometry (HRM), in order to determine the possible pathogenesis of HH and provide more evidence for detection and treatment of HH.

METHODS: We performed a retrospective study of 66 patients with hiatal hernia who underwent HRM from June 2014 to April 2015 as well as upper endoscopy and/or barium esophagogram within 3 mo at our hospital. Among them, 31 patients were diagnosed with reflux esophagitis (RE) by endoscopy. Besides, we selected 28 healthy volunteers as controls to compare clinical characteristics and HRM data between the three groups.

RESULTS: In total there were 35 patients with HH alone (Group A), of whom 16 had typical symptoms including acid reflux and heartburn, 12 suffered main symptoms resembling retrosternal pain, and the remainder had typical symptoms including dysphagia and belching. After HRM, 4 of them were diagnosed with esophagogastric junction (EGJ) outflow obstruction, 1 with severe esophageal motility disorder, and 9 with mild esophageal motility disorder. In total there were 31 patients with RE (Group B), of whom 20 had typical symptoms including acid reflux and heartburn, 6 suffered main symptoms resembling retrosternal pain, and the remainder had typical symptoms including dysphagia and belching. After HRM, 2 of them were diagnosed with esophagogastric junction (EGJ) outflow obstruction, 3 with severe esophageal motility

disorder, and 10 with mild esophageal motility disorder. There was no significant difference in the above findings between groups A and B ($P > 0.05$). Lower esophageal sphincter (LES) pressure in groups A and B was significantly lower than that in the control group ($P = 0.016$), especially group A ($13.43 \text{ mmHg} \pm 8.75 \text{ mmHg}$ vs $21.66 \text{ mmHg} \pm 7.19 \text{ mmHg}$, $P = 0.004$). Upper esophageal sphincter (UES) pressure had no significant difference among the three groups ($P = 0.854$). However, the morbidity of UES hypotensive pressure was significantly higher in group A than the control group (25.7% vs 3.6% , $P = 0.041$).

CONCLUSION: About 40% of HH patients have esophageal motility disorders. HH patients have significantly lower LES and UES pressure than the health group. The reduced LES and UES pressure and esophageal motility disorder may play a crucial role in reflux events and even result in esophageal mucosal injury. HRM can provide accurate and exhaustive data to guide diagnosis and evaluate prognosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hiatal hernia; High resolution esophageal manometry; Esophageal motility; Upper esophageal sphincter; Lower esophageal sphincter

Ma X, Peng LH, Wang XX, Ai J, Guo ZY, Yang YS. Characteristics of esophageal motility measured by high resolution esophageal manometry in hiatal hernia patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1718-1724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1718.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1718>

摘要

目的: 本研究通过高分辨率食管测压(high resolution esophageal manometry, HRM)方法分析食管裂孔疝患者食管动力变化的特点, 为胃食管反流病的机制提供新的依据。

方法: 回顾性分析从2014-06/2015-04在中国人民解放军总医院消化动力中心行HRM且3 mo内经胃镜诊断为食管裂孔疝的患者66例, 其中, 单纯食管裂孔疝患者35例, 合并反流性食管炎者31例, 另选取资料库中健康志愿者数据28例作为对照组, 比较3组之间的临

床资料和HRM数据。

结果: 35例单纯食管裂孔疝患者中, 16例以反酸烧心为主诉前来就诊, 12例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊。行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中21例食管动力正常, 4例有食管胃流出道梗阻, 1例为重度食管动力障碍, 9例为轻度食管动力障碍。31例合并反流性食管炎患者中, 20例以反酸烧心为主诉前来就诊, 6例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊。行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中19例食管动力正常, 2例有食管胃流出道梗阻, 3例为重度食管动力障碍, 10例为轻度食管动力障碍。以上结果在两组间的分布均无统计学差异($P > 0.05$)。食管裂孔疝组下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压平均值显著低于健康对照组($P = 0.016$), 尤其是合并反流性食管炎组LES静息压显著低于健康对照组($13.43 \text{ mmHg} \pm 8.75 \text{ mmHg}$ vs $21.66 \text{ mmHg} \pm 7.19 \text{ mmHg}$, $P = 0.004$)。上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)压力3组间数据并无统计学差异($P = 0.854$)。然而, 食管裂孔疝组患者UES静息压异常的发生率, 尤其是UES低压的发生率显著高于健康对照组(25.7% vs 3.6% , $P = 0.041$)。

结论: 40%以上的食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍。相比健康人群, 食管裂孔疝导致患者LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力, 可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状, 甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的准确全面的数据, 对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管裂孔疝; 高分辨率食管测压; 食管动力; 食管上括约肌; 食管下括约肌

核心提示: 食管裂孔疝患者下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压显著低于健康人群, 上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)低压的发生率显著高于健康人群。食管裂

■研究前沿

食管裂孔疝患者会发生抗反流屏障异常、食管下括约肌功能障碍, 利用高分辨率食管测压, 可以精确地提供食管上下括约肌以及食管动力的数据, 为研究者进一步探究该病合并胃食管反流的病理生理机制, 提供更多证据。

■ 相关报道

食管裂孔疝患者产生反流的主要机制是下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力降低和一过性LES松弛, 同时有研究发现, 上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)异常与胃食管反流引起的咽部不适等症候紧密相关。

孔疝与反流性食管炎患者间LES和UES压力无显著差异。

马欣, 彭丽华, 王潇潇, 艾洁, 郭志远, 杨云生. 食管裂孔疝患者高分辨率食管测压的特点. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1718-1724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1718.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1718>

0 引言

食管裂孔疝是指腹腔内容物(主要是胃)通过食管裂孔疝入胸腔, 是膈疝的最常见的一种, 他可通过多种机制破坏食管下括约肌功能, 导致食管胃连接处抗反流屏障破坏, 降低了食管酸清除能力, 导致了胃食管反流症状的发生^[1,2]. 临床上, 部分食管裂孔疝患者仅表现为反酸烧心等反流症状, 但部分严重者, 在产生胃食管反流症状时, 进一步发生了食管黏膜损伤, 而这其中的病理生理机制, 尤其是食管体部动力及食管上下括约肌的压力改变并不十分清楚^[3,4]. 以往, 食管裂孔疝可通过内镜、钡餐进行检测, 随着高分辨率食管测压(high resolution manometry, HRM)的出现, 为食管裂孔疝提供了更全面直接的临床检测及分析, 他通过软件转换形成彩色三维时空图像, 更直观显示食管上段括约肌(upper esophageal sphincter, UES)、食管下段括约肌(lower esophageal sphincter, LES)及食管体部各段运动过程的细节特征^[5,6]. 本研究通过对66例来中国人民解放军总医院就诊的经胃镜诊断为食管裂孔疝合并或未合并反流性食管炎的患者行HRM方法评价其食管动力变化的特点, 旨在为此类患者的病理机制研究提供新的信息。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-06/2015-04来中国人民解放军总医院就诊的近3 mo内经胃镜发现食管裂孔疝患者, 在中国人民解放军总医院消化动力中心行高分辨率食管测压, 数据不全或有食管动力障碍相关治疗史的患者排除, 共66例, 其中合并反流性食管炎者31例. 选取资料库中健康志愿者数据28例作为对照, 并对3组患者的临床资料和HRM数据进行分析。

1.2 方法

1.2.1 高分辨率食管测压方法: 采用36通道高分

辨率固态食管测压系统, 包括: ManoScanTMESO 高分辨率测压仪, ManoScan360 AcquisitionTM 采集软件, ManoView ESO 3.0TM分析软件, 36通道电极导管(导管直径4.2 mm). 检查前3 d禁用任何可能影响胃食管功能的药物, 前1 d禁烟、酒、咖啡, 已行胃镜检查的应间隔1 d再行测压检查, 检查前禁食6 h以上, 登记个人基本信息并询问病史、临床症状及体征。

1.2.2 观察指标: 上食管括约肌静息压(upper esophageal sphincter resting pressure, UESP)、上食管括约肌残余压(upper esophageal sphincter relaxation pressure, UESRP)、下食管括约肌静息压(lower esophageal sphincter resting pressure, LESRP)、下食管括约肌综合松弛压(integrated relaxation pressure, IRP). 指标定义: (1)UES异常包括: UES高压、UES低压及UES松弛障碍. UESP正常值范围是34-104 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), UES低压为<34 mmHg, UES高压为>104 mmHg, UESRP正常值范围是<12 mmHg, UES松弛障碍为UESRP>12 mmHg; (2)LESP的正常值范围是13-43 mmHg, LESRP低压为<13 mmHg, LESRP高压为>43 mmHg. IRP正常值为<15 mmHg, LES综合松弛压异常为IRP>15 mmHg. HREM诊断标准: 参照2014年芝加哥分型v3.0分型。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析及单因素ANOVA检验; 计数资料用百分率表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法. $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 94例资料中, 男性共44例. 35例单纯食管裂孔疝患者中, 16例以反酸烧心为主诉前来就诊, 12例以胸痛(非心源性)为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊. 行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中21例食管动力正常, 4例有食管胃流出道梗阻, 1例为重度食管动力障碍, 9例为轻度食管动力障碍. 31例合并反流性食管炎患者中, 20例以反酸烧心为主诉前来就诊, 6例以胸痛为主诉前来就诊, 其余以吞咽困难、嗝气等症状前来就诊. 行HRM后经2014新版芝加哥分型诊断, 其中19例食管动力正常, 2例有食管胃流

表 1 3组人群基本情况及HRM诊断 *n*(%)

项目	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组
性别(男)	14(40.0)	16(51.6)	14(50.0)
主要症状			
反酸烧心	16(45.7)	20(64.5)	0(0.0)
胸痛	12(34.3)	6(19.4)	0(0.0)
吞咽困难	2(5.7)	2(6.5)	0(0.0)
HRM诊断			
正常	21(60.0)	17(54.8)	28(100.0)
食管胃流出道梗阻	4(11.4)	1(3.2)	0(0.0)
重度食管动力障碍	1(2.9)	3(9.7)	0(0.0)
轻度食管动力障碍	9(25.7)	10(32.3)	0(0.0)

HRM: 高分辨率食管测压.

出道梗阻, 3例为重度食管动力障碍, 10例为轻度食管动力障碍, 两组间的分布无统计学差异($P>0.05$)(表1).

2.2 LES功能 3组间LESP值有显著差异($P=0.016$), 尤其, 食管裂孔疝合并反流性食管炎组更显著低于健康对照组($13.43\text{ mmHg} \pm 8.75\text{ mmHg}$ vs $21.66\text{ mmHg} \pm 7.19\text{ mmHg}$, $P=0.004$), 合并反流性食管炎组IRP略低于单纯食管裂孔疝组和健康对照组, 但并无统计学差异($P=0.209$). 此外, 3组间LESP异常的发生率有显著差异($P<0.0001$), 单纯食管裂孔疝组和合并反流性食管炎组分别与对照组相比, LESP异常的发病率均有显著差异($P<0.0001$), 而IRP异常的发生率3组之间差异并无统计学意义(表2).

2.3 UES功能 单纯食管裂孔疝组的UESP值略小于合并反流性食管炎组, 且小于健康对照组, 但3组间UESP值无显著差异($P=0.854$); 单纯食管裂孔疝组UESRP低于合并反流性食管炎组和健康对照组, 但并无统计学差异($P=0.861$). 此外, 3组间UESP低压的发病率有显著差异($P=0.034$), 单纯食管裂孔疝组UESP低压的发生率显著高于健康对照组($P=0.041$)(表3).

3 讨论

通过内镜或者影像学检查的相关研究发现, 约一半以上的胃食管反流性疾病都合并了食管裂孔疝, 而在其他疾病中却没有这么高的并发率^[7,8]. 本研究表明, 绝大部分食管裂孔疝患者

均以反酸、烧心、胸痛等胃食管反流相关症状为主诉前来就诊, 说明食管裂孔疝患者确实更易发生反流症状.

食管裂孔疝由于胃食管连接处的抗反流机制损坏, 食管接受酸暴露增加, 清除酸的时间延长, 进而产生了胃食管反流相关症状^[9-11]. 有研究^[12]证明, 大型食管裂孔疝与小型食管裂孔疝相比, 具有的反流症状更明显, 同时, 反流造成的酸暴露也可能会进一步导致食管黏膜的损伤, 发生反流性食管炎. 尽管人们发现了这些现象, 但其中的病理生理机制尚未完全确定, 尤其是对于食管动力和上下括约肌的研究, 并不全面. 内镜或影像学检查仅能为我们提供通过肉眼观察得到的食管胃等形态上、动力上的相关临床证据, 而食管测压检查能为我们提供更直接的参数, 且伴随着高分辨率食管测压的产生和广泛应用, 其快速、高效、敏感性和特异性高的优势, 为食管裂孔疝提供了更为敏感精确的检测手段, 能为我们提供更细致的食管动力的相关数据, 尤其是食管上下括约肌的相关参数^[13]. 在我们的研究中, 约40%的单纯食管裂孔疝患者经2014新版芝加哥标准分型诊断具有食管动力障碍类疾病, 其中大部分是轻度食管动力障碍, 合并反流性食管炎组具有食管动力障碍类疾病的比例较单纯食管裂孔疝组稍高, 具有食管动力障碍的患者比例约50%, 重度食管动力障碍发生率高于单纯食管裂孔疝组. 曾有研究^[14]发现, 经内镜证实有食管炎或Barret食管的患者, 行HRM后约60%的患者诊断有食管动力障碍.

■ 创新盘点

本文研究发现, 食管裂孔疝患者UES低压的发病率显著高于健康人群, 这说明食管裂孔疝不单引起LES压力降低、食管蠕动功能障碍, 还使得UES发生功能异常, 引发咽部不适等症状.

应用要点

异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力,可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状,甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的准确全面的数据,对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

表 2 3组人群LES压力变化

指标	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组	P值
LESP(mmHg)	17.35 ± 14.14	13.43 ± 8.75 ^a	21.66 ± 7.19	0.0160
IRP(mmHg)	8.57 ± 7.36	6.26 ± 3.74	7.71 ± 3.23	0.2090
LESP异常[n(%)]	17(48.6) ^a	17(54.8) ^a	2(7.1)	<0.0001
LESP高压	1(2.9)	1(3.2)	0(0.0)	0.4870
LESP低压	16(45.7) ^a	16(51.6) ^a	2(7.1)	<0.0001
IRP异常[n(%)]	5(14.3)	1(3.2)	0(0.0)	0.0480

^aP<0.05 vs 健康对照组. LES: 下食管括约肌。

表 3 3组人群UES压力变化

指标	单纯食管裂孔疝组	食管裂孔疝合并反流性食管炎组	健康对照组	P值
UESP(mmHg)	60.97 ± 33.87	62.83 ± 31.24	65.24 ± 22.54	0.854
UESRP(mmHg)	5.93 ± 4.96	6.50 ± 4.92	6.49 ± 4.78	0.861
UESP异常[n(%)]	10(28.6)	6(19.4)	2(7.1)	0.100
UESP高压	1(2.9)	2(6.5)	1(3.6)	0.763
UESP低压	9(25.7) ^a	4(12.9)	1(3.6)	0.034
UESRP异常[n(%)]	4(11.4)	5(16.1)	4(14.3)	0.856

^aP<0.05 vs 健康对照组. UES: 上食管括约肌。

这也提示我们, 食管裂孔疝患者易发生食管体部障碍, 这可能是发生胃食管反流的机制之一^[15]。

通过测压法已证明, 食管裂孔疝患者LES压力降低、一过性LES松弛是此类患者产生反流的主要机制^[16-19]。有研究发现重度侵袭性反流性食管炎和Barret食管患者的抗反流屏障明显弱于轻度侵袭性反流病和非侵袭性反流病, 主要表现在LES压力降低和食管裂孔疝^[20]。我们的研究证实了这一点: 食管裂孔疝患者LES压力显著降低, 且LESP低压的发病率显著高于健康对照组, 尤其是食管裂孔疝合并反流性食管炎组, 其LES压力下降的更加明显, 说明LES压力异常可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流症状的关键因素, 尤其是对合并反流性食管炎患者的发病起着重要作用, LES静息压压力降低越大, 从非侵袭性食管炎转变为黏膜损伤的反流性食管炎的几率越大。

另一方面, HRM所提供的有效信息并没有被充分利用, 比如UES的相关测量信息, 其与临床诊断的关系尚未建立, 以至于UES压力变化在食管动力障碍的病理生理过程和临

床表现中的临床意义至今仍不甚清楚^[21]。胃食管反流引起的咽部不适等症状, 与UES异常有着密不可分的关系。有报道^[22]称, UES异常经常出现于食管动力障碍的患者中, 特别是贲门失弛缓症和硬皮病, 鲜有研究发现其在食管裂孔疝等反流疾病的意义, 我们的研究发现, 3组患者的UES压力虽无显著差异, 但食管裂孔疝患者UES低压的发病率高于健康对照组, 尤其是单纯食管裂孔疝组UESP低压的发病率显著高于健康对照组, 这说明食管裂孔疝不单引起LES压力降低、食管蠕动功能障碍, 还使得UES发生功能异常, 引发咽部不适等症状, 但合并反流性食管炎组的UES低压发生率与健康对照组却无显著差异, 这一现象提示我们, UES异常可能是食管裂孔疝LES低压的继发机制, 但当出现严重的胃食管反流病后, 机体通过一种不自主的吞咽动作使UES长久处于不松弛的状态, 对食管加压, 从而迫使反流物顺利进入胃部, 出现了相对性的UES静息压升高。类似的, 曾有研究^[23]发现, 胃食管反流病导致的咳嗽症状会引起UES和食管动力的变化, 这种变化是由于食团清除功能受损导致的, 而这其中的机制尚待进

一步证实。

总之, 食管裂孔疝对患者的食管生理功能有显著的影响, 40%以上的食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍。相比健康对照组, 食管裂孔疝患者LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。食管裂孔疝与反流性食管炎组LES和UES压力无显著差异。异常的食管体部动力和降低的上下食管括约肌压力, 可能是食管裂孔疝患者发生胃食管反流相关症状, 甚至出现食管黏膜损伤的关键因素。高分辨率食管测压可以提供有关食管裂孔疝食管动力学的准确全面的数据, 对研究其病理机制、进一步诊断和评估治疗预后起指导作用。

4 参考文献

- Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476-482 [PMID: 10075953 DOI: 10.1136/gut.44.4.476]
- Gryglewski A, Pena IZ, Tomaszewski KA, Walocha JA. Unsolved questions regarding the role of esophageal hiatus anatomy in the development of esophageal hiatal hernias. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 639-644 [PMID: 25166451 DOI: 10.17219/acem/37247]
- van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446 [PMID: 11113064]
- Prasad KK, Chaudhary RK. Post Esophagectomy Hiatal Hernia; Expect the Unexpected. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: XL01 [PMID: 26501000 DOI: 10.7860/JCDR/2015/14161.6527]
- Weijenborg PW, van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 293-299 [PMID: 25620528 DOI: 10.1111/nmo.12507]
- Ciriza-de-los-Ríos C, Canga-Rodríguez-Valcárcel F, Castel-de-Lucas I, Lora-Pablos D, de-la-Cruz-Bértolo J, Castellano-Tortajada G. How useful is esophageal high resolution manometry in diagnosing gastroesophageal junction disruption: causes affecting this disruption and its relationship with manometric alterations and gastroesophageal reflux. *Rev Esp Enferm Dig* 2014; 106: 22-29 [PMID: 24689712 DOI: 10.4321/S1130-01082014000100004]
- Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM, Wu WC, Munitz HA. Predictive relationship of hiatal hernia to reflux esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 317-320 [PMID: 4054494 DOI: 10.1007/BF01893120]
- Borobio E, Fernández-Urién I, Elizalde I, Jiménez Pérez FJ. Hiatal hernia and lesions of gastroesophageal reflux disease diagnosed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 355-356 [PMID: 19527082]
- Jones MP, Sloan SS, Jovanovic B, Kahrilas PJ. Impaired egress rather than increased access: an important independent predictor of erosive oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 625-631 [PMID: 12464084]
- Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 415-431 [PMID: 22694245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x]
- Weber C, Davis CS, Shankaran V, Fisichella PM. Hiatal hernias: a review of the pathophysiologic theories and implication for research. *Surg Endosc* 2011; 25: 3149-3153 [PMID: 21528392 DOI: 10.1007/s00464-011-1725-y]
- Franzén T, Tibbling L. Is the severity of gastroesophageal reflux dependent on hiatus hernia size? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1582-1584 [PMID: 24587634 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1582]
- Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 601-616 [PMID: 18656819 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.12.007]
- Ravi K, Friesen L, Issaka R, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Long-term Outcomes of Patients With Normal or Minor Motor Function Abnormalities Detected by High-resolution Esophageal Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1416-1423 [PMID: 25771245 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.02.046]
- Conrado LM, Gurski RR, da Rosa AR, Simic AP, Callegari-Jacques SM. Is there an association between hiatal hernia and ineffective esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1756-1761 [PMID: 21830151 DOI: 10.1007/s11605-011-1619-2]
- Savas N, Dagli U, Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2380-2386 [PMID: 18205046 DOI: 10.1007/s10620-007-0158-x]
- Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 505-512 [PMID: 12358678 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00351.x]
- Scheffer RC, Bredenoord AJ, Hebbard GS, Smout AJ, Samsom M. Effect of proximal gastric volume on hiatal hernia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 552-56, e120 [PMID: 20105278 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01460.x]
- Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688-695 [PMID: 10734020 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70138-7]
- Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA,

■名词解释

食管裂孔疝: 是指腹腔内容物(主要是胃)通过食管裂孔疝入胸腔, 是膈疝的最常见的一种, 他可通过多种机制破坏食管下括约肌功能, 导致食管胃连接处抗反流屏障破坏, 降低了食管酸清除能力, 导致了胃食管反流症状的发生。

■同行评价

本文作者认为, 不少食管裂孔疝患者存在食管体部动力障碍, LES静息压显著降低, UES低压的发生率显著增高。类似研究不多, 选择病例规范, 检测方法较先进, 统计正确, 结果可信, 观点明确, 研究结果对食管裂孔疝诊治有参考意义。

- Elyssnia D, Sheth CT, DeMeester TR. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 602-610 [PMID: 19050984 DOI: 10.1007/s11605-008-0754-x]
- 21 Kahrilas PJ, Sifrim D. High-resolution manometry and impedance-pH/manometry: valuable tools in clinical and investigational esophagology. *Gastroenterology* 2008; 135: 756-769 [PMID: 18639550 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.048]
- 22 Chavez YH, Ciarleglio MM, Clarke JO, Nandwani M, Stein E, Roland BC. Upper esophageal sphincter abnormalities: frequent finding on high-resolution esophageal manometry and associated with poorer treatment response in achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 17-23 [PMID: 24859712 DOI: 10.1097/MCG.000000000000157]
- 23 Vardar R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Fox MR. Upper esophageal sphincter and esophageal motility in patients with chronic cough and reflux: assessment by high-resolution manometry. *Dis Esophagus* 2013; 26: 219-225 [PMID: 22591118 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01354.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

●消息●

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势

吕吉, 程远

吕吉, 武汉市黄陂区人民医院消化内科 湖北省武汉市 430300

程远, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

吕吉, 副主任医师, 主要从事胃、食管、肠道及肝胆胰方面的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由吕吉完成; 本文主要由吕吉与程远共同写作完成。

通讯作者: 吕吉, 副主任医师, 430300, 湖北省武汉市黄陂区前川百秀街259号, 武汉市黄陂区人民医院消化内科。
lvjihb13@163.com

收稿日期: 2016-02-29

修回日期: 2016-03-16

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer

Ji Lv, Yuan Cheng

Ji Lv, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Huangpi District, Wuhan 430300, Hubei Province, China

Yuan Cheng, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Ji Lv, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Huangpi District, 259 Qianchuanbaixiu Street, Huangpi District, Wuhan 430300, Hubei Province, China. lvjihb13@163.com

Received: 2016-02-29

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the feasibility and advantages

of endoscopic intervention in the clinical treatment of peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eight patients with peptic ulcer bleeding were randomly divided into a gastroscopic treatment group and a conservative treatment group. The gastroscopic treatment group underwent gastroscopic interventional therapy, and the conservative treatment group received traditional intravenous infusion of omeprazole. Time to hemostasis, success rate of hemostasis, therapeutic effect and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The two groups of patients had comparable demographic data ($P > 0.05$). Time to hemostasis was significantly shorter in the gastroscopic treatment group than in conservative treatment group ($P < 0.01$). Success rate of hemostasis was much higher in the gastroscopic treatment group than in the conservative treatment group ($P < 0.05$). The numbers of patients who achieved significant improvement and improvement were significantly greater in the gastroscopic treatment group ($P < 0.01$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the gastroscopic treatment group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Endoscopic intervention for treatment of peptic ulcer is feasible, and it has great advantages over traditional conservative treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Gastroscope; Treatment

背景资料

消化性溃疡作为一种多发常见病, 应当及早治疗, 否则其严重时可能引起消化道出血, 长期不愈, 有极大的致癌几率。随着胃镜技术的提高, 使用胃镜介入治疗的方式在临床上已有较多应用。

同行评议者

沈君, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院放射科

■ 研发前沿

一般认为, 完全去除幽门螺旋杆菌能够有效避免消化性溃疡复发, 但是一般情况下很难做到完全去除。消化性溃疡复发后病情甚至可能恶化为胃癌, 这成为困扰医生和患者的一大问题。因此需要对胃溃疡进行早发现早治疗。

Lv J, Cheng Y. Feasibility and advantages of endoscopic intervention in clinical treatment of peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1725-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1725>

摘要

目的: 探讨使用胃镜介入的方法治疗消化性溃疡在临床上的可行性以及其应用优势所在。

方法: 收集武汉市黄陂区人民医院108例消化性溃疡出血病例, 随机分为胃镜组和保守组。胃镜组使用胃镜介入治疗的方法, 保守组使用传统保守静脉滴注奥美拉唑。对比胃镜组和保守组患者一般资料、止血时间和成功率、治疗效果和不良反应。

结果: 两组患者一般资料差异有可比性($P>0.05$)。胃镜组患者的止血时间显著小于保守组, 两者间差异有统计学意义($P<0.01$); 胃镜组的止血成功率比保守组要更高, 两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 总有效率的差异有显著统计学意义($P<0.01$)。胃镜组不良反应的发生率比保守组低得多, 两者之间差异有统计学意义($P<0.01$)。

结论: 胃镜介入治疗消化性溃疡有较强的临床可行性, 和传统保守治疗相比有很大的应用优势, 可以进一步临床推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化性溃疡; 胃镜; 治疗

核心提示: 发生消化性溃疡应当及早治疗, 严重时可能引起消化道出血, 长期不愈有极大的致癌几率。采用胃镜介入治疗消化性溃疡可以实现对消化性溃疡的微创治疗方式, 减轻治疗的创伤。

吕吉, 程远. 胃镜介入治疗消化性溃疡的临床可行性及应用优势. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1725-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1725.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1725>

■ 创新盘点

本文研究采用胃镜介入治疗的方式, 对消化性溃疡进行治疗。其具有起效快, 用药少, 不良反应少等优点。

0 引言

消化性溃疡作为一种多发常见病, 一般是指胃溃疡和十二指肠溃疡, 这两种溃疡的发病原因是胃酸和胃蛋白酶对自身黏膜产生了消化作

用^[1]。近年来人们发现胃酸过度分泌、细菌感染[尤其是幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)]和胃黏膜能力下降是导致消化性溃疡主要原因^[2,3]。一般认为, 完全去除*H. pylori*能够有效避免消化性溃疡复发, 但是一般情况下很难做到完全去除。消化性溃疡复发后病情甚至可能恶化为胃癌, 这成为困扰医生和患者的一大问题。发生消化性溃疡应当及早治疗, 严重时可能引起消化道出血, 长期不愈有极大的致癌几率。随着胃镜技术的提高, 使用胃镜介入治疗的方式在临床上已有较多应用^[4,5]。本研究就是利用胃镜介入治疗消化性溃疡出现出血的患者, 观察这种方式和常规内科治疗的效果差异, 从而分析出胃镜介入治疗的可行性及应用优势所在。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾收集武汉市黄陂区人民医院2012-03/2014-03期间患有消化性溃疡并发生出血情况的病例108例; 其中男性58例, 女性50例; 年龄28-77岁, 平均年龄56.8岁±7.4岁。纳入标准: 全部患者符合相关诊断和治疗标准^[6], 且经过胃镜检查确实是消化性溃疡出血。排除标准: (1)消化系肿瘤患者; (2)多发性或复发性溃疡、有治疗史的患者; (3)合并较为严重心肺疾病的患者; (4)患有其他影响观察指标疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 双盲法将全部108例患者随机分成2组: 胃镜组和保守组, 每组54例。胃镜组患者使用胃镜介入的治疗方法, 保守组使用常规内科方法。两组患者均为浅表层溃疡。胃镜组的溃疡直径1.29 cm±0.12 cm, 十二指肠溃疡17例, 胃溃疡11例, 复合溃疡21例, 吻合口溃疡5例; 保守组的溃疡直径1.31 cm±0.32 cm, 十二指肠溃疡21例, 胃溃疡10例, 复合溃疡20例, 吻合口溃疡3例。两组患者的一般情况及病情差异无统计学意义。

1.2.2 治疗: 全部患者确诊后接受常规诊治, 其具体诊治内容是: 建立常规静脉通道予以补液, 维持体液平衡, 保证电解质稳定, 出血过多者予以输血治疗。胃镜组治疗方法: 治疗前行常规镜检, 使用肾上腺素配生理盐水清洗出血部位, 并将积血等液体吸除干净。镜下观察病灶, 将内镜前送至病灶处进行治疗。对患者的病灶进行

表 1 胃镜组和保守组患者一般资料及止血情况对比 ($n = 54$)

项目	胃镜组	保守组	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	30/24	28/26	—	—
平均年龄(岁)	57.8 ± 8.7	55.9 ± 6.3	$t = 4.656$	0.064
病程(年)	3.45 ± 2.13	3.28 ± 1.34	$t = 6.081$	0.052
术前平均出血量(mL)	385.1 ± 70.5	403.2 ± 68.9	$t = 4.164$	0.079
止血时间(min)	17.36 ± 4.66	20.42 ± 5.74	$t = 38.595$	0.008
止血成功率[n(%)]	51(94.4)	50(92.6)	$\chi^2 = 4.186$	0.048

表 2 胃镜组和保守组患者疗效及不良反应对比 ($n = 54, n(\%)$)

项目	胃镜组	保守组
显效	32(59.3)	29(53.7)
有效	18(33.3)	17(31.5)
无效	4(7.4)	8(14.8)
总有效数	50(92.6) ^b	46(85.2)
不良反应		
腹痛	1(1.9)	3(5.7)
头晕	0	1(1.9)
皮疹	0	1(1.9)
焦虑	1(1.9)	2(3.8)
总计	2(3.8) ^b	7(13.3)

^b $P < 0.01$ vs 保守组。

观察, 找准病灶后张开金属夹, 夹住病灶处, 加压, 收紧, 断离, 箍紧病灶处(必要时可以使用钛夹)观察出血情况。如果患者出血不严重, 按压止血, 如果患者的出血情况严重, 则送入止血药进行局部涂抹, 直至完全止血, 可以结束胃镜治疗操作。保守组治疗方法: 清洗口腔, 保证治疗过程中患者呼吸道顺畅, 呼吸困难时及时吸氧。使用静脉滴注的方法滴注40 mg奥美拉唑, 实际速度依照具体情况由护士控制。密切观察患者症状和指标, 根据情况可以重建1个以上静脉通道以保证患者足够的血容量, 并针对患者施行相应的输液治疗等。

1.2.3 观察指标: 对比胃镜组和保守组患者一般资料的差异, 其中包括性别、平均年龄、病程和术前平均出血量。对比胃镜组和保守组患者平均停止出血时间和止血成功率。对比胃镜组和保守组患者治疗效果, 其中判定原则是: 显效, 患者完全止血, 无疼痛感和不适感; 有效, 患者基本止血, 略有疼痛感且有减轻的趋势; 无效, 未完全止血, 患者疼痛明显, 需要改用其他方法治疗。对比胃镜组和保守组患者不良反

应的出现情况。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料之间比较采用 t 检验, 计数资料之间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者情况对比 胃镜组和保守组患者在性别、平均年龄、病程和术前平均出血量上相比较均无明显差异, 后三项之间的差异没有统计学意义($P > 0.05$), 胃镜组和保守组患者之间有可比性(表1)。与保守组相比, 胃镜组患者的止血时间显著较少, 两者间差异有统计学意义($P < 0.01$); 胃镜组的止血成功率比保守组要更高, 两者之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗效果及不良反应对比 胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 总有效率差异有显著统计学意义($P < 0.01$)(表2)。胃镜组患者发生不良反应的有2例, 而保守组有7例, 胃镜组不良反应发生率远低于保守组, 两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.355, P = 0.004$)(表2)。

3 讨论

消化性溃疡的发生与胃酸、胃蛋白酶有关, 应当避免空腹上班, 以免造成胃酸分泌过多引起溃疡, 尤其胃酸分泌过多者一定注意饮食的规律性^[7]。*H. pylori*感染是患者发生消化性溃疡的原因之一, 有效防止细菌感染, 能够在一定程度上治疗消化性溃疡并且防止其再发^[8]。有资料显示, 杜绝细菌感染能够让消化性溃疡复发的概率低到接近于零。但是杜绝细菌感染在实际操作中存在较大的困难, 研究^[9]发现使用胃镜介入治疗的效果比传统保守治疗的效果好上很多。从理论上分析, 传统保守治疗采用的是静脉滴注, 药物通过滴注进入血管分散到全身, 真正作用到病灶处的药物浓度并不高, 当

应用要点

胃镜介入是直接对病灶处实施精准治疗, 而不是保守治疗的静脉滴注使药物遍布全身, 因此使用胃镜介入治疗患者能够有更好的预后。胃镜介入治疗的手段符合直达病灶治疗疾病的理念, 这是一直以来治疗各种疾病最理想的方式, 也体现了现代医疗技术的高水平。随着科技的进步, 这种方式必然会应用到更多的疾病治疗中, 为更多患者带去福音。

名词解释

消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一多发病、常见病。溃疡的形成有各种因素, 其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素。

同行评价

本文收集108例消化性溃疡出血病例, 随机分为胃镜组和保守组, 探讨使用胃镜介入的方法治疗消化性溃疡在临床上的可行性以及其应用优势。病例数较多, 数据较为充分, 分析方法正确, 得出的结论对临床有一定的帮助意义。

药物浓度过高时, 对身体其他组织可能带来不良影响; 而胃镜介入治疗通过胃镜直达病灶, 直接在病灶处实施治疗, 效果自然明显^[10]。本研究通过对108例消化性溃疡患者使用不同方法治疗, 从临床上给予证明其可行性以及优势所在。

研究中将108例患者随机分为胃镜组和保守组, 两组患者在性别、平均年龄、病程和术前平均出血量上相比较均无明显差异, 后边三项之间的差异无统计学意义, 胃镜组和保守组患者之间有可比性, 说明研究的分组确实随机分配, 排除人为因素干扰, 因此可以说明其他结果真实可靠。胃镜组患者的止血时间显著小于保守组, 这是由于使用胃镜介入的方式作用在病灶处, 直接在出血处进行止血, 而保守治疗利用静脉滴注, 待药物到达体内, 引起一系列的反应, 从而达到止血目的; 正是因为作用方式的不同, 胃镜组的止血成功率高于保守组, 这也说明胃镜介入治疗的方法在治疗过程中显效快、效果好, 此方法比保守治疗更具先进性。从两组患者的治疗效果来看, 胃镜组患者的显效数和有效数均多于保守组, 显然证明胃镜组的疗效显著优于保守组。从不良反应来看, 胃镜组患者出现不良反应的人数远少于保守组, 这是由于胃镜介入是直接对病灶处实施精准治疗, 而不是保守治疗的静脉滴注使药物遍布全身, 因此使用胃镜介入治疗患者能够有更好的预后^[11]。胃镜介入治疗的手段符合直达病灶治疗疾病的理念, 这是一直以来治疗各种疾病最理想的方式, 也体现了现代医疗技术的高水平。随着科技的进步, 这种方式必然会应用到更多的疾病治疗中, 为更多患者带去福音^[12-15]。

胃镜介入治疗消化性溃疡有较强的临床可行性, 和传统保守治疗相比有很大的应用优势, 可以进一步临床推广应用。

参考文献

- 1 吴秀华, 段伟, 谈昀, 杨爱华, 李占宁, 顾勇, 安召永, 孟钢庆, 孙世斌. 战士与老年消化性溃疡患者胃镜特征对比及消化系统疾病一级预防效果分析. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 710-711
- 2 李英荃. 消化性溃疡266例胃镜探查及治疗分析. 中国医药导刊 2013; (9): 1453-1454
- 3 林琼, 王叶红, 金玉. 497例儿童消化性溃疡胃镜及临床分析. 中国医师杂志 2014; 16: 1270-1272
- 4 吾红光, 张兴, 邱慧卿, 汪文峰, 阎杭丽, 吴兆伟. 浙江衢州地区消化性溃疡1189例胃镜分析. 浙江临床医学 2015; 17: 849-850
- 5 张茂燕, 王震, 秦臻, 李传应, 胡艳, 吴成. 学龄前儿童消化性溃疡42例临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 333-334
- 6 陈国胜, 薛绮萍, 吴爱娟, 邵耘, 许海尘, 孙为豪. 老年消化性溃疡346例胃镜及临床特征. 江苏医药 2014; 40: 2147-2149
- 7 窦裁凤, 刘元元, 赵翀. 上消化道出血病因构成、出血量估计、病因趋势及相关因素. 中国老年学杂志 2014; 34: 1815-1816
- 8 滕志青, 王同莉. 胃镜介入治疗后联合常规三联疗法治疗消化性溃疡合并上消化道出血的临床价值研究. 吉林医学 2014; 35: 5209-5209
- 9 黄茂辉. 复方温胆汤治疗消化性溃疡临床研究. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 502-504
- 10 王东升, 吴丽波, 胡中桥. 幽门螺杆菌感染消化性溃疡治疗的疗效分析. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 921-923
- 11 胡严. 胃镜下注射去甲肾上腺素联合奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的临床研究. 临床医学工程 2014; 6: 372
- 12 沈国金. 消化性溃疡出血胃镜与内科治疗130例分析. 中国医药指南 2013; 11: 57-58
- 13 刘小卫. 质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血疗效分析. 当代医学 2012; 18: 61-62
- 14 付伟. 胃镜诊治急性消化道出血例分析. 中国医药指南 2012; 10: 241-242
- 15 张林, 林旭. 急诊内镜治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果观察. 中国当代医药 2013; 20: 47-48

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的评价作用

李明浩, 姜楠

李明浩, 姜楠, 延边大学附属医院核医学科 吉林省延吉市 133000

李明浩, 副主任医师, 主要从事核素治疗和显像的研究。

作者贡献分布: 本文主要由李明浩写作完成, 姜楠参与研究。

通讯作者: 李明浩, 副主任医师, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院核医学科。
liminghaohaohao@126.com
电话: 0433-2660084

收稿日期: 2016-01-19
修回日期: 2016-02-15
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-04-18

Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia

Ming-Hao Li, Nan Jiang

Ming-Hao Li, Nan Jiang, Department of Nuclear Medicine, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Ming-Hao Li, Associate Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Yanbian University Hospital, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. liminghaohaohao@126.com

Received: 2016-01-19
Revised: 2016-02-15
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To explore the factors influencing gastric

emptying in patients with functional dyspepsia by emission computed tomography (ECT).

METHODS: Seventy-two patients with functional dyspepsia were included in a study group (group A), 72 patients with delayed gastric emptying as revealed by ECT included in another study group (group B), and 72 healthy volunteer comprised a control group. Group A was tested by SPECT, and group B was treated with cisapride. T1/2, maximum gastric residual rate, and the areas of the entire stomach and different parts were compared. Clinical effects for group B were observed.

RESULTS: The T1/2 values in the proximal and distal stomach for group A were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The maximum gastric residual rates in proximal, distal stomach, and midgastric transverse band (MTB) were significantly higher in group A than in the control group ($P < 0.05$). The areas of proximal, distal stomach, MTB, and total gastrectomy were significantly higher in group A than in the control group ($P < 0.05$). After treatment with cisapride, T1/2 values were better than before treatment in group B ($P < 0.05$). Gastric residual rate was also better after treatment than before treatment ($P < 0.05$). The width of MTB after treatment was lower than that before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ECT can be used to assess factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia, and cisapride has good clinical effects in these patients.

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)引起的胃排空障碍对患者的生活质量有严重影响。其发病机制和胃动力障碍有直接关系。发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术是一种新型的技术,通过发射型计算机断层扫描仪,进行检测。

■同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

■ 研发前沿

放射性药物引入人体, 经代谢后在脏器内ECT外或病变部位和正常组织之间形成放射性浓度差异, 将探测到这些差异, 通过计算机处理再成像. ECT成像是一种具有较高特异性的功能显像和分子显像, 除显示结构外, 着重提供脏器与端正变组织的功能信息.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emission computed tomography; Functional dyspepsia; Influencing factor

Li MH, Jiang N. Emission computed tomography for evaluation of factors influencing gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1729-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1729>

摘要

目的: 探讨应用发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术对功能性消化不良胃排空的影响因素.

方法: 收集2012-06/2015-04延边大学附属医院收治的功能性消化不良胃排空患者的临床资料72例作为实验组A. 选取经ECT核素标记检测提示胃排空延迟者72例为实验组B. 选取同时期来延边大学附属医院进行健康体检的志愿者72例作为对照组. 对实验组A进行SPECT胃排空检测. 实验组B采取口服西沙比利治疗. 观察实验组A和对照组T1/2时间、最大残留率(maximum rate of residual, EAOM)、全胃及各分区面积, 观察实验组B治疗效果.

结果: 实验组A的T1/2在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组($P<0.05$). 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、中间横带(midgastric transverse band, MTB)区方面, 均显著高于对照组($P<0.05$). 实验组A在近端胃、远端胃、MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组($P<0.05$). 实验组B采取西沙比利治疗. 72例患者近胃端T1/2从 $69.24 \text{ min} \pm 9.33 \text{ min}$ 下降至 $48.55 \text{ min} \pm 8.64 \text{ min}$, 患者残留率从42.88%下降至29.99%, 治疗后效果优于治疗前, 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 患者服药前MTB宽度为 $3.33 \text{ cm} \pm 0.09 \text{ cm}$, 服药后MTB宽度为 $2.68 \text{ cm} \pm 0.09 \text{ cm}$, 治疗后MTB宽度低于治疗前, 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 应用ECT技术能够检测功能性消化不良胃排空的影响因素, 患者经西沙比利治疗后, 效果较好.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 发射型计算机断层扫描技术; 功能性消化不良; 影响因素

核心提示: 本文通过应用发射型计算机断层扫描(emission computed tomography)技术对影响功能性消化不良胃排空的因素进行分析, 结果显示, 实验组A T1/2在近端胃、远端胃方面显著长于对照组; 最大残留率(maximum rate of residual)在近端胃、远端胃、中间横带(midgastric transverse band, MTB)区方面显著高于对照组; 面积方面在近端胃、远端胃、MTB区、全胃均显著高于对照组.

李明浩, 姜楠. ECT胃排空测定技术对功能性消化不良胃排空患者临床评分和血浆酰基化ghrelin水平的影响评价作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1729-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1729>

0 引言

胃主要是靠压力的作用使得食物中液体成分得以排出, 然后固体成分逐步被消化成微粒, 利于幽门排出. 这一过程和中枢神经系统、自主神经系统、胃肠激素等有关^[1]. 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)引起的胃排空障碍对患者的生活质量有着严重影响. 其发病机制和胃动力障碍有直接关系. 发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)技术是一种新型的技术, 通过ECT, 进行检测. 放射性药物引入人体, 经代谢后在脏器内ECT外或病变部位和正常组织之间形成放射性浓度差异, 将探测到这些差异, 通过计算机处理再成像. ECT成像是一种具有较高特异性的功能显像和分子显像, 除显示结构外, 着重提供脏器与端正变组织的功能信息. 关于ECT技术用于胃排空方面的相关报道较少. 延边大学附属医院采取ECT技术对FD胃排空的影响因素进行分析. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2015-04延边大学附属医院收治的FD胃排空患者的临床资料72例作为实验组A. 选取经ECT核素标记检测提示胃排空延迟者72例为实验组B. 选取同时期来延边大学附属医院进行健康体检的志愿者72例作为对照组. 实验组A: 男40例, 女32例, 年龄为30-60岁, 平均年龄为 $47.95 \text{ 岁} \pm 6.77 \text{ 岁}$. 实验组

表 1 实验组A和对照组T1/2、临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平比较 ($n = 72$, mean \pm SD)

分组	近端胃(min)	远端胃(min)	临床症状评分(分)	血浆酰基化ghrelin水平
实验组A	63.02 \pm 9.66 ^a	73.82 \pm 11.53 ^a	10.97 \pm 3.88 ^a	18.97 \pm 3.44 ^a
对照组	39.37 \pm 7.89	40.49 \pm 8.66	2.94 \pm 1.04	15.77 \pm 2.77

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

B: 男39例, 女33例, 年龄为31-60岁, 平均年龄为48.22岁 \pm 6.54岁. 对照组: 男41例, 女31例, 年龄为29-60岁, 平均年龄为46.88岁 \pm 7.24岁. 经统计学分析, 3组的临床资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 SPECT胃排空检测: 研究对象进食油炒面60 g, 热卡约925.33 kJ, 经99mTC-DTPA标记, 剂量为37-74 mBq, 加水至300 mL调匀, 采取双探头SPECT, 被研究者取仰卧位, 从提取30 s作为开始计数值. 前30 min每5 min采集1帧, 以后每15 min采集1帧, 共采集90 min. 根据计算得出半排空时间(T1/2)、最大残留率(maximum rate of residual, EAOM)、面积、中间横带(midgastric transverse band, MTB)的宽度、面积. 实验组B: 口服西沙比利5 mg, 每天3次, 治疗4 wk. 检查患者胃排空情况.

1.2.2 观察指标: 观察实验组A和对照组T1/2时间; 观察实验组A和对照组EAOM; 观察实验组A和对照组全胃及各分区面积; 观察实验组B治疗效果.

临床症状评分: 根据上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀、早饱、反酸、嗝气、恶心、呕吐、食欲下降症状严重程度, 按0-3分进行临床症状评分. 0分无症状; 1分症状不明显, 需要提醒; 2分症状较明显, 但可耐受, 对正常工作和生活无影响; 3分症状明显, 影响正常工作和生活. 酶联免疫吸附法检测血浆酰基化ghrelin水平, 严格按照操作说明进行.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 治疗前后及组间比较用 t 检验, 计数资料以构成比表示, 用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组A和对照组T1/2、临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平比较 实验组A T1/2

在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组($P < 0.05$). 实验组A临床症状评分、血浆酰基化ghrelin水平显著高于对照组($P < 0.05$)(表1).

2.2 实验组A和对照组EAOM、全胃及各分区面积比较 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、MTB区方面, 均显著高于对照组($P < 0.05$)(表2). 实验组A在近端胃、远端胃、MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组($P < 0.05$)(表3).

2.3 实验组B治疗效果 实验组B采取西沙比利治疗. 72例患者近胃端T1/2从69.24 min \pm 9.33 min下降至48.55 min \pm 8.64 min, 患者残留率从42.88%下降至29.99%, 远端胃T1/2从55.26 min \pm 8.77 min下降至54.34 min \pm 8.69 min, 患者残留率从42.33%下降至39.77%, 患者服药前MTB宽度为3.33 cm \pm 0.09 cm, 服药后MTB宽度为2.68 cm \pm 0.09 cm, 治疗后各指标均优于治疗前($P < 0.05$).

3 讨论

部分研究认为, FD的发生和胃排空延迟有一定的联系^[2]. 多数研究认为, 胃排空检查的金标准是双核素固体、液体食物排空时间的测定, 可以了解机体固体和液体食物的排空情况^[3-7]. 该方法较为复杂, 临床难以普遍开展. 本文所采取的方法为半固体试餐法, 可以较好的体现全胃和其各个分区的排空情况, 检测结果较好.

机体正常胃排空的时候, 其近端和远端胃的功能有一定的区别. FD患者半固体食物的排空延迟和胃远端、胃近端有关系^[8-11]. 胃中间横带的作用研究尚不十分明确. 本文通过SPECT技术的使用, 得到较为准确的结果. 本文研究结果显示, 实验组A T1/2在近端胃、远端胃方面, 均显著长于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 实验组A EAOM在近端胃、远端胃、MTB区方面, 均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 实验组A在近端胃、远端胃、

■ 相关报道

FD的发病率较高, 在消化系统疾病中占20%以上. FD的发病机制和胃动力障碍有关系. FD的胃动力主要是观察胃在消化期和消化间期的运动是否正常. 胃排空检查方法是评价FD消化期功能的第一线检查方法.

同行评价
本文内容清晰, 结果可靠, 有较好的学术价值.

表 2 实验组A和对照组EAOM比较 (n = 72, mean ± SD, %)

分组	近端胃	远端胃	MTB区
实验组A	41.79 ± 6.55 ^a	57.65 ± 9.44 ^a	44.75 ± 9.56 ^a
对照组	20.91 ± 8.78	30.86 ± 9.25	28.59 ± 7.44

^aP<0.05 vs 对照组. EAOM: 最大残留率.

表 3 实验组A和对照组全胃及各分区面积比较 (n = 72, mean ± SD, cm²)

分组	近端胃	远端胃	MTB区	全胃
实验组A	839.56 ± 78.22 ^a	572.49 ± 64.43 ^a	275.88 ± 52.11 ^a	1689.88 ± 66.34 ^a
对照组	669.58 ± 77.24	465.88 ± 94.15	162.25 ± 41.22	1304.58 ± 94.33

^aP<0.05 vs 对照组. MTB: 中间横带.

MTB区、全胃的面积方面, 均显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05).

随着X线在临床的广泛应用, 常规钡餐透视不能够观察到MTB的存在. 分析其原因: 使用的钡剂是液性的非消化性物质, 无热量, 使得胃只有推进排空反应, 并没有表现出碾磨过程, 使得MTB未显示^[12,13]. 或者患者在进行钡餐检查时, 服用了发泡剂, 使得胃充气, MTB未表现出来^[14,15].

一般将消化不良分为FD和器质性消化不良^[16,17]. FD的发病率较高, 在消化系统疾病中占20%以上. FD的发病机制和胃动力障碍有关系. FD的胃动力主要是观察胃在消化期和消化间期的运动是否正常. 胃排空检查方法是评价FD消化期功能的第一线检查方法.

FD患者临床症状和胃内食物分布异常有关系, 通过采取西沙比利治疗后, 72例患者近胃端T1/2、患者残留率均下降, 治疗后效果优于治疗前, 治疗前后比较(P<0.05); 患者服药后MTB宽度低于治疗前(P<0.05). FD患者胃窦区食物储留和神经、体液等有关. MTB和近端胃、远端胃动力功能有密切的联系, 可以对胃内的食物分布起到调节的作用. FD患者此功能失调.

总之, 应用ECT技术能够检测FD胃排空的影响因素, 患者经西沙比利治疗后, 治疗效果较好.

4 参考文献

1 杨君. 胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大

鼠胃排空的影响. 湖南中医杂志 2015; 31: 166-168
2 刘文志, 李军艳. 调神健胃汤治疗功能性消化不良的作用机制研究. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 479-482
3 Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682 [PMID: 26167069 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7672]
4 姜开妍, 任路, 邓雪, 孙剑端, 付沈康, 李静. 试论功能性消化不良与肝郁相关性. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 91-93
5 贾小莹. 功能性消化不良的心理因素及心理护理研究进展. 全科护理 2015; 13: 400-401
6 Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, Controlled, Multi-center Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 414-422 [PMID: 26130637 DOI: 10.5056/jnm14117]
7 泮建文, 王永亮. 加味半夏泻心汤对功能性消化不良患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察. 中国现代医生 2015; 53: 108-111
8 罗晓华, 马宇, 姚反修. 老年功能性消化不良患者的SAS、SDS及SCL-90评分调查分析100例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 676-679
9 Park SY, Rew JS. Is lipase supplementation before a high fat meal helpful to patients with functional dyspepsia? *Gut Liver* 2015; 9: 433-434 [PMID: 26087858 DOI: 10.5009/gnl15206]
10 季芳, 王长洪, 刘宝军. 加味柴胡疏肝散治疗功能性消化不良合并抑郁症随机对照研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 95-99
11 Singh H, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulipride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: FC09-FC12 [PMID: 26023567 DOI: 10.7860/jcdr/2015/11613.5775]
12 吴河海, 张再鸿. 伊托必利在治疗慢性胃炎合并消化

- 不良症状中的临床疗效. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 218-220
- 13 邸岩, 夏志伟, 葛颖, 王琨, 徐志洁, 段丽萍. 功能性消化不良患者症状与病理生理改变的相关性. 解放军医学院学报 2015; 36: 208-211 242
- 14 郭璇, 颜丽花, 李田田, 王小娟, 徐寅, 谭华梁, 彭丽丽, 刘芸. 中医护理对功能性消化不良肝郁脾虚证脑肠肽CCK、5-HP的影响. 实用中西医结合临床 2015; 15: 82-84
- 15 何东凌, 顾红祥, 林春霞. 盐酸伊托必利片对功能性消化不良患者生化指标及胃电图和胃动力的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 123-125 129
- 16 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 186-189
- 17 郭秋霞, 彭娜, 吕飞, 姜齐宏. 黛力新对功能性消化不良患者治疗后焦虑和抑郁的改善作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 324-327

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

新疆维吾尔族人群胃癌与维生素D受体基因*Fok I* 多态性的相关性

方法, 毕兴, 高洁, 韩峰, 王海江

■背景资料

胃癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一, 目前研究表明维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)*Fok I* 酶切位点多态性与多种疾病的发生发展均存在关联, 但对于胃癌影响尚存争议, 同时维吾尔族人群*Fok I* 酶切位点多态性与D-二聚体之间的联系尚未报道。

方法, 王海江, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

毕兴, 新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

高洁, 新疆医科大学附属肿瘤医院体检科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

韩峰, 新疆医科大学附属肿瘤医院急诊科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

方法, 主治医师, 主要从事胃肠肿瘤的研究。

新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC2013105

作者贡献分布: 方法与毕兴对此文所作贡献均等; 此课题由方法、毕兴及王海江设计; 研究过程由方法、毕兴、高洁、韩峰及王海江操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由方法提供; 数据分析由方法、毕兴及高洁完成; 本论文写作由方法、毕兴、韩峰及王海江完成。

通讯作者: 王海江, 主任医师, 830011, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科。
whj1070842034@foxmail.com
电话: 0991-7819101

收稿日期: 2016-02-02
修回日期: 2016-02-26
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Association of *Fok I* polymorphism in vitamin D receptor gene with risk of gastric cancer in a Xinjiang Uygur population

Fa Fang, Xing Bi, Jie Gao, Feng Han, Hai-Jiang Wang

Fa Fang, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xing Bi, Department of Urinary Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jie Gao, Medical Examination Center, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Feng Han, Department of Emergency Medicine, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Research and Innovation Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC2013105

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Street, Xinshe District, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. whj1070842034@foxmail.com

Received: 2016-02-02
Revised: 2016-02-26
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate whether the *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with risk of gastric cancer.

METHODS: A total of 147 Uygur patients with gastric cancer (group A) were randomly selected from March 2013 to May 2015 in the Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, and 151 healthy Uygur people (group B) were used as controls. The *Fok I* polymorphism in the vitamin D receptor gene was determined by polymerase chain reaction-

■同行评议者

薛英威, 教授, 主任医师, 医学博士, 哈尔滨医科大学附属第三医院胃肠外科

为维吾尔族胃癌发生的保护因素. 同时在含有f等位基因(Ff、ff)的维吾尔族胃癌患者D-二聚体测定水平明显高于带有F等位基因(FF)的患者, f等位基因可能是调节D-二聚体水平的因素之一, 从而影响了维吾尔族胃癌患者的发生或预后. 最后, 维吾尔族胃癌患者预后由于种族差异可能存在一定的改变.

4 参考文献

- Heikkinen S, Väisänen S, Pehkonen P, Seuter S, Benes V, Carlberg C. Nuclear hormone 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 elicits a genome-wide shift in the locations of VDR chromatin occupancy. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9181-9193 [PMID: 21846776 DOI: 10.1093/nar/gkr654]
- 王立东, 宋昕. 环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响. 郑州大学学报: 医学版 2011; 46: 1-4
- Uysal AR, Sahin M, Gürsoy A, Güllü S. Vitamin D receptor gene polymorphism and osteoporosis in the Turkish population. *Genet Test* 2008; 12: 591-594 [PMID: 18976159 DOI: 10.1089/gte.2008.0052]
- 葛婕, 韩国荣. VDR基因多态性与HPV宫内传播的相关性研究. 中国妇幼健康研究 2010; 21: 26-29
- 白永恒, 陆红, 黄友泽, 梁勇, 张行, 刘乐平, 潘晓东, 陈必成. ESR α 和VDR基因多态性与乳腺癌易感性关系. 中国公共卫生 2010; 26: 1525-1527
- 李宝群, 刘杰, 程艳芬, 万丽娟, 刘刚. VDR起始密码子区突变功能与大肠肿瘤易患性的关系. 山东医药 2010; 50: 12-14
- Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 63-66 [PMID: 24055231 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.014]
- Xu Y, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Li R, Gao T, Song G, Wang S. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 4153-4169 [PMID: 24408013 DOI: 10.1007/s13277-013-1544-y]
- Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165-1179 [PMID: 9212063]
- Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1174-1177 [PMID: 16229232]
- Lee YH, Song GG. Vitamin D receptor FokI, BsmI, ApaI, and TaqI polymorphisms and the susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Neoplasma* 2014; 61: 607-616 [PMID: 25244980]
- Maalmi H, Sassi FH, Berraies A, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol* 2013; 74: 234-240 [PMID: 23200756 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.005]
- Meyer HJ, Wilke H. Treatment strategies in gastric cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 698-705; quiz 706 [PMID: 22114638 DOI: 10.3238/arztebl.2011.0698]
- Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, Dannecker C, Friese K, Jeschke U. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem Cytochem* 2012; 60: 121-129 [PMID: 22108646 DOI: 10.1369/002215541429155]
- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2566-2571 [PMID: 18086759]
- Hughes DJ, Hlavatá I, Soucek P, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Jenab M, Vodicka P. Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 149-154 [PMID: 20585998 DOI: 10.1007/s12029-010-9168-6]
- Mahmoudi T, Mohebbi SR, Pourhoseingholi MA, Fatemi SR, Zali MR. Vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with susceptibility to colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2008-2013 [PMID: 19795209 DOI: 10.1007/s10620-009-0989-8]
- Zhu B, Zhao HL, Ou C, Huang LS, Li PZ, Lao M. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014; 34: 458-462 [PMID: 24840095 DOI: 10.3109/10799893.2014.919592]
- Yuan LJ, Jin TB, Yin JK, Du XL, Wang Q, Dong R, Wang SZ, Cui Y, Chen C, Lu JG. Polymorphisms of tumor-related genes IL-10, PSCA, MTRR and NOC3L are associated with the risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e366-e372 [PMID: 22796266 DOI: 10.1016/j.canep.2012.05.016]
- Huang L, Yuan K, Liu J, Ren X, Dong X, Tian W, Jia Y. Polymorphisms of the TLR4 gene and risk of gastric cancer. *Gene* 2014; 537: 46-50 [PMID: 24365597 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.030]
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-1793 [PMID: 16298215]
- Park K, Woo M, Nam J, Kim JC. Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk. *Cancer Lett* 2006; 237: 199-206 [PMID: 16019132]
- Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011; 57: 1256-1262 [PMID: 21719689 DOI: 10.1373/clinchem.2011.166249]
- Tas F, Ciftci R, Kilic L, Serilmez M, Karabulut S, Duranyildiz D. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2013; 44: 285-292 [PMID: 23536321 DOI: 10.1007/s12029-013-9490-x]
- Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Han JY, Koh RY, Kim MC, Kim HJ. Plasma levels of

同行评价

本文提供了充足的有意义信息, 比较新颖性, 该手稿的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现

王夏婉, 高剑波, 柴亚如

王夏婉, 高剑波, 柴亚如, 郑州大学第一附属医院放射科
河南省郑州市 450052

王夏婉, 主要从事消化系统肿瘤影像诊断的研究。

作者贡献分布: 病例材料的收集、分析和文章起草由王夏婉完成; 文章修改由柴亚如完成; 文章审阅由高剑波完成。

通讯作者: 高剑波, 教授, 450052, 河南省郑州市中原区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。

cjr.gaojianbo@vip.163.com

电话: 0371-66976808

收稿日期: 2016-02-28

修回日期: 2016-03-13

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-18

CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children

Xia-Wan Wang, Jian-Bo Gao, Ya-Ru Chai

Xia-Wan Wang, Jian-Bo Gao, Ya-Ru Chai, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Professor, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2016-02-28

Revised: 2016-03-13

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the computed tomography (CT) imaging characteristics of hepatoblastomas (HBs) of different pathological types in children.

METHODS: CT findings of pathologically proved HB in 23 patients were retrospectively analyzed, with regards to the location, size, shape, density, enhancement pattern, presence or absence of calcification and metastasis. The results were compared with the pathological features.

RESULTS: All the 23 cases showed a nearly round or multilobular mass, the density was homogeneous, and irregular lower dense areas could be seen in the tumors. On dynamic CT scan, the solid parts of all the cases showed obvious, progressive, uneven enhancement. The pure epithelial type was identified in 15 cases, including 11 cases involving the right lobe, 2 cases involving the left lobe, and 2 cases involving both liver lobes. Tumors with a diameter ≥ 10 cm were observed in 4 (26.67%) cases, and calcification was observed in 4 (26.67%) cases. In the venous phase, the CT attenuation value of solid part was > 100 HU in 12 (80.0%) cases. Only 1 (6.67%) case showed omental metastasis. The mixed epithelial and mesenchymal types were identified in 8 cases, including 7 cases involving the right lobe and 1 case involving the left lobe. Tumors with a diameter ≥ 10 cm were observed in 8 (100%) cases, and calcification was observed in 6 (75.00%) cases. In the venous phase, the CT attenuation value of solid part was > 100 HU in 2 (25.00%) cases. Five (62.50%) cases showed liver, postcava, portal vein or pulmonary metastasis. There were significant differences in size, enhancement pattern, presence or absence of calcification and metastasis in different pathological types ($P < 0.05$).

■背景资料

肝母细胞瘤 (hepatoblastoma, HB) 是主要发生于小儿的胚胎性恶性肿瘤, 发病率占小儿原发性肝脏恶性肿瘤的首位, 约占小儿所有肝肿瘤的50%。不同临床分期及病理类型的HB, 其治疗方法、耐药机制和预后不尽相同, 是影响患儿预后的重要因素。

■同行评议者

黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

■ 研究前沿

计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描能够清楚显示肿瘤的发生部位、大小、与周围组织关系、有无转移等,在临床上广泛用于术前诊断。

CONCLUSION: The CT imaging features of HBs of different pathological types are different, which can reflect the pathological type to some extent.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoblastoma; Tomography; X-ray computed; Pathology

Wang XW, Gao JB, Chai YR. CT features of hepatoblastomas of different pathological types in children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1741-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1741>

摘要

目的: 探讨儿童不同病理类型肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)的计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现特点。

方法: 回顾性分析23例经手术或活检病理证实的儿童HB的CT图像特点,从肿瘤的发生部位、大小、形态、密度及实性成分强化特点、有无钙化、有无转移灶等方面进行分析,并与病理结果对照。

结果: 23例HB均表现为类圆形或不规则分叶状肿块,密度不均,内可见低密度坏死区,增强扫描实性成分可见明显渐进性强化。15例单纯上皮型HB中,发生于肝右叶者11例,肝左叶者2例,左右叶同时累及者2例;肿块直径 ≥ 10 cm者4例(26.67%);4例(26.67%)可见钙化;实性成分静脉期CT值 >100 HU者12例(80.00%);仅1例(6.67%)发生网膜转移。8例上皮和间叶混合型HB中,发生于肝右叶者7例,肝左叶者1例;直径 ≥ 10 cm者8例(100%);6例(75.00%)可见钙化;实性成分静脉期CT值 >100 HU者2例(25.00%);5例(62.50%)发生肝内、下腔静脉、门静脉或肺转移。不同病理类型HB在肿瘤大小、实性成分静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 不同病理类型HB的CT表现具有不同的特点,在一定程度上可初步反映其病理分型。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝母细胞瘤; 体层摄影术; X线计算机; 病理学

核心提示: 不同病理类型肝母细胞瘤的计算机断层扫描表现具有不同的特点,单纯上皮型肝母细胞瘤钙化率较低,静脉期实性成分密度偏高,且转移较少见;混合型肝母细胞瘤肿瘤体积巨大,多凸向肝外生长,且钙化和转移较为常见。这些征象可在一定程度上反映其病理类型,指导临床治疗并评估预后。

王夏婉, 高剑波, 柴亚如. 儿童不同病理类型肝母细胞瘤的CT表现. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1741-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1741.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1741>

0 引言

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是一种罕见的肝脏恶性肿瘤,占所有儿童恶性实体肿瘤的0.8%-2.0%^[1],是儿童期继神经母细胞瘤、肾母细胞瘤之后的最常见腹腔内恶性肿瘤,约占小儿所有肝肿瘤的50%^[2]。不同临床分期及病理类型的HB,其治疗方法、耐药机制和预后不尽相同,是影响患儿预后的重要因素^[3,4]。目前,不同病理类型HB的计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现特征尚无相关研究,现本文对23例儿童HB的CT表现特征进行回顾性分析并与病理结果相对照,分析其影像学表现的病理基础,以提高术前CT对儿童HB诊断及分型的准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2011-12/2015-11郑州大学第一附属医院经手术或活检病理证实的23例儿童HB患者资料,男15例,女8例,发病年龄2 mo-4岁,平均年龄19 mo,中位年龄24 mo。14例因腹部包块就诊,9例因腹痛、腹胀、呕吐、发热等就诊。血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性19例(400.0-1464.1 ng/mL)。

1.2 方法

1.2.1 检查方法: 23例患者均行腹部CT平扫加增强扫描。使用设备包括德国西门子公司SOMTOM Definition Flash双源CT,日本东芝公司Aquilion ONE CT及美国GE公司Discovery CT 750 HD,先行常规全腹平扫,扫描层厚和层距均为5 mm;然后以2.0 mL/s的速度注射碘对比剂(碘含量为300 g/L,优维显或欧乃派克,1.5 mL/kg)行双期增强扫描(动脉期

25-35 s, 静脉期65-75 s), 扫描范围同平扫. 不合作小儿扫描前30 min口服10%水合氯醛5-10 mg/kg. 并利用薄层进行多平面冠状位及矢状位重组(multi-planar reconstruction, MPR), 层厚3 mm, 层距3 mm. 病理采用大体标本观察及切片HE染色镜下观察, 不易确诊者行免疫组织化学标记.

1.2.2 图像分析: (1)CT图像主观评估: 由2名具有10年以上工作经验的放射科医生对图像进行阅片, 描述肿瘤的CT征象, 记录肿瘤的发生部位、形态、边界、有无包膜、密度特征(有无坏死、囊变和钙化灶)、各期实性成分CT值、肿瘤强化方式及程度、有无转移灶等. 两人意见出现分歧时协商解决; (2)CT图像客观评估: 所有图像测量均由同1名医生完成, 利用图像工作站自动联动功能保证测量时各期图像层面一致, 各期图像勾画ROI的大小和位置相同. 测量肿瘤的大小(横径×前后径), 肿瘤实性成分各期CT值.

1.2.3 病理评估: 由1名具有5年以上工作经验的病理科医生进行阅片, 光镜低倍镜下观察组织结构, 高倍镜下观察细胞形态特征. 有免疫组织化学染色的观察各指标阴阳性结果. 判断各个患者的诊断及病理分型.

统计学处理 使用SPSS19.0软件进行分析. 不同病理类型HB间各种CT征象的对比使用四格表Fisher's确切概率法. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 手术与病理 本组共23例HB患者, 肿瘤位于肝右叶者18例, 位于肝左叶者3例, 左右叶同时累及者2例. 直径范围从3-14 cm不等. 其中18例行肿瘤切除术; 1例肿瘤范围大, 行部分肝脏、腹膜、横膈及脾脏切除术; 4例未做手术, 仅行穿刺活检. 术中见肿瘤下级破裂、腹腔渗液黏连1例, 大网膜转移1例, 下腔静脉瘤栓1例. 病理结果: 单纯上皮型15例, 上皮及间叶混合型8例. 单纯上皮型肿瘤细胞完全由不同分化程度的上皮细胞组成; 混合型是由上皮细胞和间叶细胞以不同程度混合组成, 间叶成分主要为未成熟或成熟的纤维组织、骨样组织和软骨样组织, 大部分可见间质轻度黏液变性.

2.2 不同病理分型HB的CT表现 15例单纯上皮

型HB中, 男9例, 女6例; 发病年龄5 mo-4岁, 平均年龄21.5 mo, 中位年龄15 mo. 发生于肝右叶者11例, 肝左叶者2例, 左右叶同时累及者2例; 大小31 mm×32 mm-97 mm×127 mm, 其中直径 ≥ 10 cm者4例(26.67%); 边界清晰、包膜完整者9例(60.00%). CT征象为类圆形或不规则分叶状软组织肿块, 平扫肿瘤密度通常低于正常肝实质, CT值36-79 HU, 内可见散在裂隙状或不规则形液化坏死的低密度区; 4例(26.67%)可见斑片或点线状钙化; 增强扫描动脉期实性成分可见不均匀轻中度强化, CT值47-118 HU, 密度高于周围正常肝组织; 静脉期肿瘤实性成分持续强化, CT值78-138 HU, 但低于正常肝组织密度, 静脉期实性成分CT值 >100 HU者12例(80.00%); 仅1例(6.67%)发生腹腔大网膜转移(表1, 图1).

8例上皮及间叶混合型HB中, 男6例, 女2例; 发病年龄5 mo-2岁, 平均年龄15.6 mo, 中位年龄12.0 mo. 发生于肝右叶者7例, 肝左叶者1例; 大小70 mm×108 mm-97 mm×144 mm, 均凸向肝外生长, 直径 ≥ 10 cm者8例(100.00%); 边界清晰、包膜完整者2例(25.00%). CT征象也表现为类圆形或不规则分叶状肿块, 密度不均, 内可见多发不规则低密度囊变坏死区; 6例(75.00%)可见斑片状或结节状钙化; 增强后肿瘤实性成分也呈团块状或网格状较明显延迟强化, 静脉期CT值 >100 HU者2例(25.00%); 5例(62.50%)发生转移, 其中1例为下腔静脉并门静脉转移, 2例为肺转移, 2例为肝内转移(表2, 图2).

2.3 不同病理类型HB的CT表现统计学比较 不同病理类型HB在肿瘤大小、静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

3.1 临床与病理 HB是主要发生于小儿的胚胎性恶性肿瘤, 发病率占小儿原发肝脏恶性肿瘤的首位, 多见于3岁以下的男孩^[5], 极少见于成人^[6]. 临床多以肝大、腹部包块为主诉就诊, 晚期则有发热、纳差、体质量下降、贫血、黄疸、腹水等症状. 高达80%-90%的病例血清AFP升高, 且滴度常很高. AFP是诊断HB的明确肿瘤标志物, 且患儿在规律化疗后AFP明显下降甚至正常, 一定程度上可为早期诊断、术

■ 相关报道

对儿童HB的CT征象进行笼统描述及分析的文献已经很多, CT平扫为类圆形或不规则分叶状肿块, 密度不均, 内可见低密度坏死区及钙化, 增强扫描实性成分可见明显渐进性强化. 但是将儿童HB的CT表现与其病理结果、分型进行对照分析, 总结不同病理类型的HB的不同CT表现特征尚无报道.

■ 创新盘点

本文对不同病理分型的HB的CT表现特征进行了回顾性分析与总结, 分析其影像学表现的病理基础, 可以提高术前CT检查对儿童HB诊断及分型的准确性, 指导临床治疗并评估预后。

表 1 15例单纯上皮型肝母细胞瘤的CT表现

编号	性别	年龄	位置	大小(mm ²)	包膜	平扫、动脉期及静脉期CT值(HU)	囊变坏死	钙化	转移
1	女	15 mo	左右叶	81 × 95	有	44, 67, 123	有	有	无
2	男	9 mo	右叶	66 × 82	无	49, 76, 102	有	无	无
3	女	5 mo	左右叶	63 × 74	无	50, 70, 93	有	无	无
4	男	11 mo	右叶	93 × 95	有	49, 90, 121	有	有	无
5	男	15 mo	左叶	50 × 65	有	48, 75, 126	有	有	无
6	男	18 mo	右叶	83 × 95	有	50, 68, 103	有	无	无
7	男	2岁	右叶	75 × 93	有	54, 93, 131	有	无	无
8	女	1岁	右叶	75 × 104	有	52, 100, 132	有	无	无
9	男	8 mo	右叶	67 × 77	无	56, 118, 138	有	有	无
10	女	3岁	右叶	76 × 120	有	46, 53, 104	有	无	无
11	男	4岁	右叶	49 × 77	无	56, 98, 125	有	无	无
12	女	2岁	左叶	83 × 123	有	44, 58, 84	有	无	网膜
13	男	3岁	右叶	31 × 32	无	50, 69, 127	有	无	无
14	女	3岁	右叶	97 × 127	有	79, 103, 114	有	无	无
15	男	2岁	右叶	58 × 75	无	36, 47, 78	有	无	无

CT: 计算机断层扫描。

表 2 8例上皮及间叶混合型肝母细胞瘤的CT表现

编号	性别	年龄	位置	大小(mm ²)	包膜	平扫、动脉期及静脉期CT值(HU)	囊变坏死	钙化	转移
1	男	1岁	右叶	70 × 108	无	40, 66, 108	有	无	肺
2	女	2岁	右叶	71 × 110	无	65, 87, 97	有	有	下腔静脉、门静脉
3	男	5 mo	右叶	80 × 118	无	59, 67, 98	有	有	肝
4	男	1岁	右叶	86 × 132	无	47, 98, 131	有	有	无
5	男	22 mo	左叶	83 × 118	有	61, 74, 97	有	无	无
6	女	1岁	右叶	75 × 115	无	45, 72, 93	有	有	肺
7	男	18 mo	右叶	97 × 144	无	58, 63, 89	有	有	肝
8	男	20 mo	右叶	90 × 120	有	43, 70, 92	有	有	无

CT: 计算机断层扫描。

前化疗提供依据^[5]。杨维等^[7]研究认为术后血清AFP数值在4 wk内降至正常提示患者的预后良好, 而治疗前血清AFP水平与HB的预后无相关性。

镜下HB可分为单纯上皮型和上皮及间叶混合型。单纯上皮型由不同分化程度的上皮细胞组成; 上皮及间叶混合型以上皮和间叶细胞的不同程度混合为特征, 其间叶成分主要为未成熟或成熟的纤维组织、骨样组织和软骨样组织, 间质常常轻度黏液变性^[3]。Czauderna等^[8]与López-Terrada等^[9]回顾性分析认为不同病理类型的HB其治疗方法及预后不尽相同。而李长春等^[4]也认为确定HB的病理类型可为个体化化疗提供重要参考, 可最大效率杀伤肿瘤细

胞, 提高HB患儿的手术切除率和长期存活率。因此术前对HB的病理类型进行初步判断有助于指导临床治疗。

3.2 CT表现与病理分型相关性 以往研究^[5,10-15]均是对儿童HB的CT征象进行笼统描述及分析, 本研究是将儿童HB的CT表现与其病理结果、分型进行对照分析, 发现不同病理类型的HB某些CT表现具有不同特征且差异具有统计学意义($P<0.05$), 一定程度上能反映其病理类型。

综合以往文献及本研究结果表明, 不同病理类型HB在发病年龄、性别组成、肿瘤发生位置及有无包膜上的差异不具有统计学意义($P>0.05$), 均好发于2岁以下男孩, 且以单发于

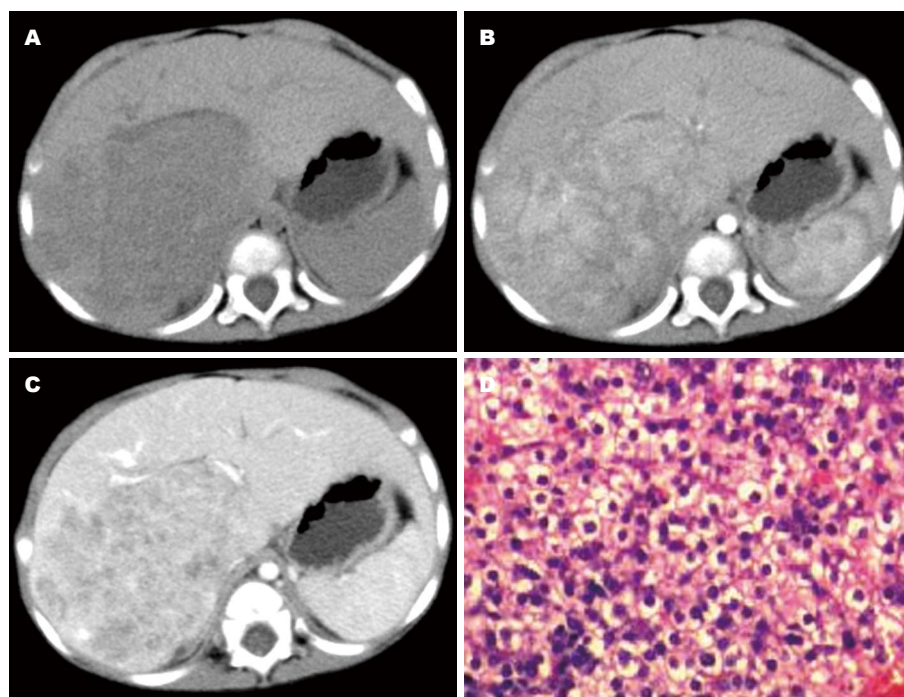


图1 女, 3岁, 单纯上皮型HB. A-C: 肝右叶类圆形肿块, 边界较清, 密度不均, 增强扫描实性成分明显渐增强化; D: 镜下见肿瘤细胞类似于胎儿肝细胞, 体积小, 胞界清晰, 异型性小; 间质血窦丰富, 可见散在髓外造血现象(HE × 400). HB: 肝母细胞瘤.

同行评价

本文对不同病理分型的HB的CT表现特征进行了分析与总结, 分析其影像学表现的病理基础, 将影像学与病理学有机结合, 提高了术前CT扫描对儿童HB诊断及分型的准确性, 具有较大的临床应用价值.

表3 不同病理类型HB的CT表现统计学比较

项目	上皮型HB	混合型HB	合计	P值
性别				0.657
男	9	6	15	
女	6	2	8	
年龄(岁)				0.176
≤2	8	7	15	
>2	7	1	8	
位置				0.257
左	4	1	5	
右	11	7	18	
大小(cm)				0.001
≤10	11	0	11	
>10	4	8	12	
静脉期CT值(HU)				0.023
≤100	3	6	9	
>100	12	2	14	
钙化				0.039
有	4	6	10	
无	11	2	13	
包膜				0.193
有	9	2	11	
无	6	6	12	
转移				0.009
有	1	5	6	
无	14	3	17	

HB: 肝母细胞瘤; CT: 计算机断层扫描.

肝右叶多见. 这是由于HB是一种肝脏母细胞来源的胚胎性肿瘤, 提示肿瘤在孕期已经存在. 张春芳等^[16]认为, 胎儿肝脏右叶由门静脉来源的含氧量较低的血供应, 在某些条件下含氧量低可能阻碍了胚胎肝母细胞的分化, 因此肝脏右叶更易发生HB. 本组23例HB中, 共有11例(11/23, 47.83%)可见包膜, 有研究^[17]认为HB的包膜是肿块推压邻近的肝实质形成的假包膜.

而本研究表明, 不同病理类型HB在肿瘤大小、静脉期CT值、有无钙化及有无转移等特征上的差异具有统计学意义($P<0.05$). 本研究显示: 混合型HB的肿瘤直径均>10 cm, 较单纯上皮型HB直径大. 这可能是由于单纯上皮型HB的肿瘤细胞可呈束状、小梁状或成片排列, 排列紧密, 而混合型HB所含成分复杂, 间质变性, 细胞无黏附, 排列较疏松, 因此肿瘤体积较前者大. 混合型HB较单纯上皮型HB钙化率更高. 这是由于混合型HB中的部分间叶组织会分化为骨样组织及成熟的骨和软骨, 因此在CT图像上可见高密度结节状的钙化灶影. 单纯上皮型HB实性成分静脉期CT值较混合型高. 这可能是由于单纯上皮型HB细胞间质血窦丰富及静脉参与有关; 而混合型HB实性成分复杂, 其内的间叶成分更容易发生囊

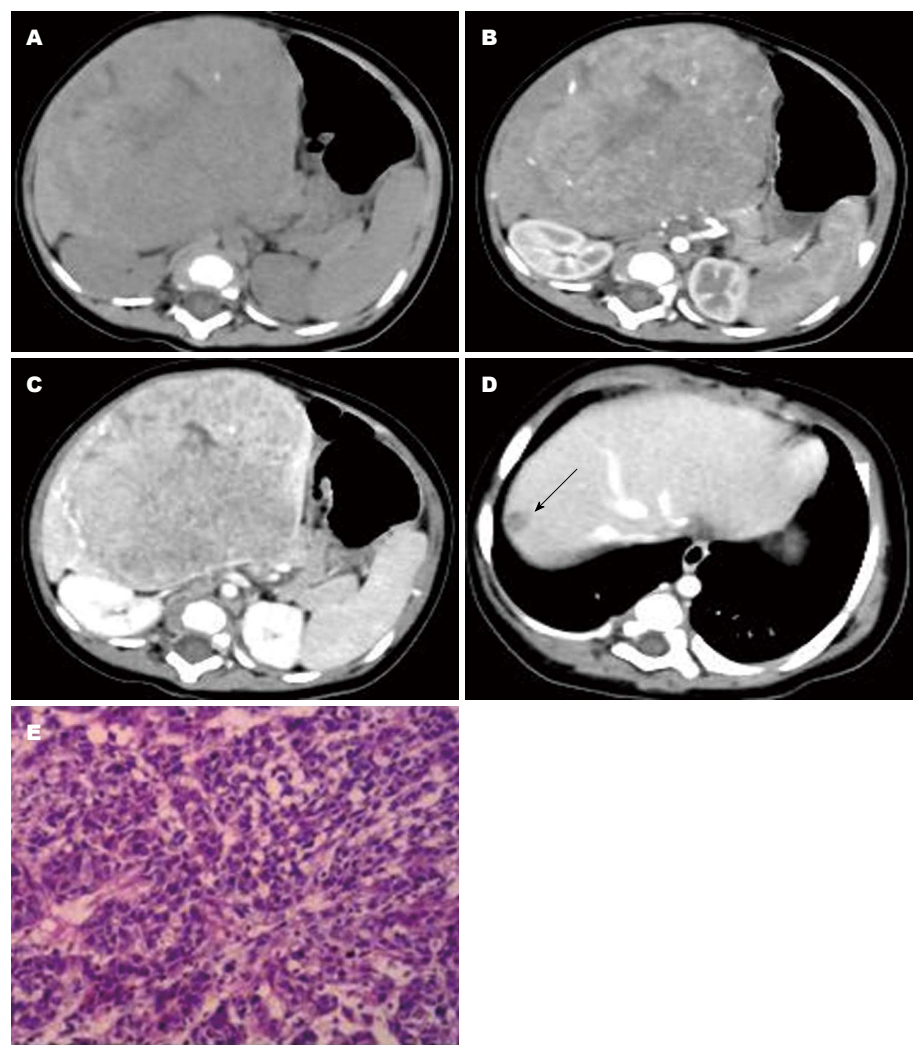


图 2 男, 5 mo, 混合型HB伴肝转移. A-C: 肝右叶类圆形肿块, 凸向肝外生长, 内见片状低密度坏死区及结节状高密度钙化灶, 实性成分明显渐进性强化, 静脉期肿瘤包膜清晰; D: 肝顶叶见片状低密度转移灶(箭头所示); E: 镜下可见上皮及间叶成分, 间质黏液变性(HE × 100). HB: 肝母细胞瘤.

变坏死, 因此低密度区更广泛, 且强化程度较前者低.

总之, 不同病理类型HB的CT表现具有不同的特点, 单纯上皮型HB钙化率较低, 静脉期实性成分密度偏高, 且转移较少见; 混合型HB肿瘤体积巨大, 多凸向肝外生长, 且钙化和转移较为常见. 这些征象可在一定程度上反映其病理类型, 指导临床治疗并评估预后.

4 参考文献

1 Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P, Dembowska-Bagińska B, Perek D, Teisseyre J, Kluge P, Kościeszka A, Lembas A, Markiewicz M. Changing treatment and outcome of children with hepatoblastoma: analysis of a single center experience over the last 20 years. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1331-1339 [PMID: 22813792 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.073]
2 Schoofs G, Braeye L, Vanheste R, Verswijvel

G, Debiec-Rychter M, Sciort R. Hepatic rhabdomyosarcoma in an adult: a rare primary malignant liver tumor. Case report and literature review. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 576-581 [PMID: 22319971]
3 马靖, 张忠德, 沈萍, 陈洁枫, 金晓婷, 殷敏智. 小儿肝母细胞瘤58例临床病理分析. *临床与实验病理学杂志* 2015; 31: 169-173
4 李长春, 金先庆, 王珊, 章均, 郭春宝. P-糖蛋白、多耐药相关蛋白1、肺耐药相关蛋白和胎盘型谷胱甘肽-S-转移酶在肝母细胞瘤中表达特点及临床意义. *中华小儿外科杂志* 2007; 28: 505-508
5 张谊, 张伟令, 黄东生, 洪亮, 王一卓, 刘爱萍, 李静, 周燕. 小儿肝母细胞瘤的综合诊断及治疗. *实用儿科临床杂志* 2010; 25: 1489-1491
6 李道胜, 班媛媛. 成人型肝母细胞瘤临床病理学观察. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 2913-2916
7 杨维, 王焕民, 秦红, 常晓峰, 韩伟, 成海燕, 祝秀丹. 血清甲胎蛋白水平与儿童肝母细胞瘤临床特征的关系. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 287-289
8 Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology,

- genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 19-28 [PMID: 24322718 DOI: 10.1097/MOP.000000000000046]
- 9 López-Terrada D, Zimmermann A. Current issues and controversies in the classification of pediatric hepatocellular tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 780-784 [PMID: 22648938 DOI: 10.1002/pbc.24214]
- 10 邵剑波, 胡道予, 夏黎明, 王承缘. 小儿恶性肝肿瘤的CT与MRI诊断—附45例分析. *肿瘤防治研究* 2005; 32: 777-781
- 11 唐光才, 欧光乾. 小儿肝母细胞瘤的CT诊断. *中国临床医学影像杂志* 2006; 17: 293-295
- 12 谢再汉, 黄丽嫦, 沈冰奇, 云永兴, 彭辉. 小儿肝母细胞瘤的CT诊断及临床应用价值. *中国CT和MRI杂志* 2012; 10: 56-59
- 13 王宏伟, 林爱军, 丁长伟. 小儿肝母细胞瘤的CT、MRI诊断及其临床应用价值. *中国医学影像学杂志* 2008; 16: 17-19
- 14 周莺, 顾晓红, 奚文华, 朱铭. 儿童肝脏肿瘤的CT诊断价值. *中国医学影像技术* 2007; 23: 1847-1849
- 15 廖庆厚, 吴仕强. 小儿肝母细胞瘤的CT表现及临床应用价值. *医学影像学杂志* 2009; 19: 177-179
- 16 张春芳, 刘毅, 王巧, 陈昊. 肝母细胞瘤临床病理分析. *临床儿科杂志* 2015; 33: 912-913
- 17 李杰, 陈静静, 李强, 毕卫群, 徐文坚. 肝母细胞瘤CT与彩色多普勒超声诊断价值比较. *中国临床医学影像杂志* 2015; 26: 88-90, 94

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳

■背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急危重症, 20世纪80年代的病死率高达55%。随着近年来对其病因、发病机制、病理生理进一步认识, 影像学诊断技术提高, 治疗理念改变, 监护手段应用, 治疗技术发展, 综合治疗体系建立, 疗效不断提高。

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

李钊, 主治医师, 主要从事胰腺炎防治研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460131
广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143
广西教育厅重点课题基金资助项目, No. 2013ZD051
百色市科学技术研究与技术开发计划基金资助项目, No. 百科技字[2014]9号

作者贡献分布: 本文资料收集整理与论文写作由李钊完成; 黄桂柳参与资料查找和部分写作修改; 黄赞松提出课题和临床研究设计与论文写作修改; 覃月秋参与部分写作修改和研究资金支持。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科。1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2016-02-02
修回日期: 2016-03-11
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-18

Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area

Zhao Li, Yue-Qiu Qin, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang

Zhao Li, Yue-Qiu Qin, Zan-Song Huang, Gui-Liu Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation in China, No. 81460131; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; the Key Education Department of

Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2013ZD051; the Scientific Research and Technological Development Program of Baise, No. [2014]9

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Institute of Digestive Disease, Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2016-02-02

Revised: 2016-03-11

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To investigate the changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis (SAP) during the past ten years in western Guangxi area, and to summarize experiences in the treatment of SAP.

METHODS: In this retrospective clinical trial, 1291 patients with acute pancreatitis (AP) were enrolled, in which 243 cases of SAP were divided into two groups for analyzing the changes of etiology, therapeutic regimens, complications and prognosis. Patients with SAP from January 2004 to December 2008 were recruited into group A and those from January 2009 to December 2013 were recruited into group B.

RESULTS: A total of 1291 AP patients were admitted during the 10 years. There were 589 cases in the previous five years, of which 16.5% (97 cases) had SAP and were included in group A. There were 702 cases in the latter five years, of which 20.8% (146 cases) had SAP and were included in group

■同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科

B. When comparing the etiology of SAP in the two groups, biliary tract diseases were found in 37.1% of patients in group A and 36.1% in group B; alcoholic factor was found in 24.7% and 27.6%; idiopathic factor in 21.6% and 17.7%; and hyperlipidemic factor in 11.3% and 14.3%. The effective rate was significantly higher (84.9% vs 74.2%) and the fatality rate was significantly lower (6.2% vs 15.8%) in group B than in group A ($P < 0.05$). The incidence rates of pancreatic pseudocyst and organ failure were significantly lower in group B than in group A (13.0% vs 23.7%, 21.9% vs 34.0%; $P < 0.05$).

CONCLUSION: The constituent ratio of SAP is rising in western Guangxi area in recent ten years, and biliary tract diseases are still the primary etiology of SAP. With the improvement of therapeutic regimens, the effective rate for SAP in western Guangxi is higher than before, and the incidence of complications and mortality rate decrease obviously.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Etiology; Clinical analysis; Fatality rates; Western Guangxi

Li Z, Qin YQ, Huang ZS, Huang GL. Changes of etiology and therapeutics for severe acute pancreatitis during past ten years in western Guangxi area. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1748-1753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1748>

摘要

目的: 探讨10年来桂西地区重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病因、治疗变迁及其对预后的影响、总结SAP的治疗经验。

方法: 采用回顾性临床研究方法, 将共收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者1291例中243例SAP分为两组, 2004-01/2008-12为A组, 2009-01/2013-12为B组, 分析两组SAP患者病因、治疗方案、并发症、预后的变化。

结果: 10年来共收治AP患者1291例, 前5年收治589例, 其中16.5%(97例)为SAP, 归为A组; 后5年收治702例, 其中20.8%(146例)为

SAP, 归为B组。SAP患者A、B组的病因分别是: 胆源性37.1%、36.1%, 酒精性24.7%、27.6%, 特发性21.6%、17.7%, 高脂血症性11.3%、14.3%。SAP患者A、B组的治疗有效率分别是74.2%和84.9%, 病死率分别是15.8%和6.2%, B组的治疗有效率提高、病死率下降($P < 0.05$), B组胰腺假性囊肿及器官衰竭的发生率(13.0%, 21.9%)较A组(23.7%, 34.0%)显著下降($P < 0.05$)。

结论: 10年来, 桂西地区SAP患病的构成比呈上升趋势, 胆道疾病仍为SAP的主要病因。随着治疗方法的进步, 桂西地区SAP的治疗有效率明显提高, 其并发症发生率、病死率明显下降。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 病因; 疗效分析; 病死率; 桂西地区

核心提示: 本文通过对桂西地区重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)近十年来病因及治疗演变情况的研究, 发现胆道疾病一直都是桂西地区SAP的主要病因, 随着内镜介入治疗、肠内营养的应用、早期重症监护病房强化治疗及改善胰腺微循环障碍、早期应用血液净化等治疗, 桂西地区SAP临床治疗水平不断提高。

李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳. 桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1748-1753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1748.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1748>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急危重症, 发病急, 病情凶险, 治疗棘手的内外科急症, 常并发严重的多器官功能损害, 病死率高, 20世纪80年代的病死率高达55%^[1]。SAP的治疗存在极大的难度。随着近年来对SAP病因、发病机制及病理生理的进一步认识, 影像学诊断技术的提高, 治疗理念的改变, 监护手段的应用, 治疗技术的发展, 综合治疗体系的建立, 疗效不断提高。国内外报道^[2,3]病死率在5.9%-22.7%。本文回顾性调查分析桂西地区两所三甲医院即右江民族医学院附属医院和百色市人民医院收治的SAP患者资料, 对SAP的病因, 治疗方法和临床疗效

■ 研究前沿

SAP的病因复杂、由于存在不同病因, 不同病期及不同机体反应, 对疾病认识的角度不同, 就会采取不同的治疗方案有针对性进行治疗, 因此针对SAP的治疗方案一直处在探索和发展之中。

■ 相关报道

有研究报道, SAP 的治疗存在极大的难度, 其治疗策略备受关注, 国内外都制定了指南、规范及方案, SAP 治疗策略的认识和选择将明显地影响 SAP 患者的预后。

进行分析, 总结SAP的治疗经验, 为SAP的治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集桂西地区右江民族医学院附属医院和百色市人民医院于2004-01-01/2013-12-31共收治的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者1291例, 其中243例SAP。SAP病例均符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组提出的SAP诊断标准^[4], 具备急性胰腺炎临床表现及生化改变, 同时符合下列条件之一: 器官功能衰竭; 胰腺局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); Ranson评分 ≥ 3 分; 急性生理与慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分 ≥ 8 分; CT分级为D、E级。

1.2 方法

1.2.1 对比研究: 将243例SAP分为两组, 2004-01-01/2008-12-31病例为A组, 2009-01-01/2013-12-31的病例为B组。采用回顾性临床研究方法, 所有符合研究入组的病例均详细记录并分析两组患者病因、治疗方案、并发症、预后等方面的变化。

1.2.2 预后评价: 治愈: 临床体征消失, 无不适感, 血尿淀粉酶及其他相关生化指标保持在正常范围内, 影像学复查确认胰腺正常; 好转: 临床体征明显改善, 无明显不适感, 相关生化指标处于恢复状态, 或影像学发现胰腺较前好转, 可有假性囊肿与积液, 但无脓肿; 未愈: 仍有阳性临床体征, 有严重不适感, 相关生化指标明显异常, 病情无好转或进一步恶化; 死亡: 患者死亡。治疗有效率 = (治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$ 。无效率 = (未愈+死亡)/总例数 $\times 100\%$ 。

统计学处理 SPSS17.0软件系统进行数据统计分析。所有计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 10年来共收治AP患者1291例, 前5年收治589例AP, 其中97例(16.5%)为SAP, 即A组, 男性62例, 女性35例, 平均发病年龄47.75岁 \pm 14.50岁(25-85岁), 发病时间2.35

d \pm 2.49 d(5 h-14 d)。后5年收治702例AP, 其中146例(20.8%)为SAP, 即B组, 男性99例, 女性47例, 平均发病年龄46.0岁 \pm 13.72岁(20-82岁), 发病时间3.04 d \pm 3.25 d(2 h-20 d)。两组患者一般资料比较无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 病因 A组患者病因: 胆源性占37.1%(35例), 酒精性占24.7%(24例), 特发性占21.6%(21例), 高脂血症者占11.3%(11例), 其他占3.1%(3例), 暴饮暴食占2.1%(3例)。B组患者病因: 胆源性占36.1%(53例), 酒精性占27.6%(40例), 特发性占17.7%(26例), 高脂血症者占14.3%(21例), 其他占1.9%(3例), 暴饮暴食占4.7%(4例)。两组患者病因构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 治疗方案 治疗措施包括: 重症监护病房(intensive care unit, ICU)监护、液体治疗、抗感染、呼吸循环支持、抑制胰酶活性及分泌、血液净化、营养支持等非手术治疗及手术治疗。两组全部都采用液体治疗、抗感染、呼吸循环支持、抑制胰酶活性及分泌。两组分别有26.8%(26例)和19.2%(28例)患者进行外科手术。A组中应用ICU治疗者占25.8%(25例)、改善微循环治疗者占62.9%(61例)、应用血流净化者占16.5%(16例), B组中应用ICU治疗者占38.4%(56例)、改善微循环治疗者占82.9%(121例)、应用血流净化者占28.1%(41例)、应用肠内营养占24.7%(36例)及经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗占5.6%(8例)。5种治疗方法使用率的比较, 差异有统计学意义(χ^2 值分别是4.152、3.977、28.077、12.387、4.358, $P < 0.05$)。

2.4 患病构成比、治疗有效率、病死率、并发症 10年来, 两组SAP患病构成比分别是16.5%和20.8%。两组治疗有效率分别是74.2%和84.9%, 病死率分别是15.8%和6.2%, B组SAP构成比上升、有效率提高、病死率下降, 两组比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别是3.928、4.281、5.662, $P < 0.05$)。A组患者发生的并发症中, 有23例(23.7%)胰腺假性囊肿, 4例(4.1%)胰腺脓肿, 33例(34%)发生器官衰竭, 主要是呼吸系统、肝脏、肾脏。B组患者发生的并发症中, 有19例(13%)胰腺假性囊肿, 7例(4.8%)胰腺脓肿, 32例(21.9%)发生器官衰竭, B组胰腺假性囊肿及器官衰竭的发生率较A组显著下降,

差异有统计学意义(χ^2 值分别是4.665和4.356, $P<0.05$).

3 讨论

3.1 桂西地区SAP病因10年变迁 从我们的病例资料分析中发现,十年来桂西地区SAP病因构成无明显改变. SAP仍以胆道疾病为首,其他依次为酒精性、特发性、高脂血症、其他(包括肿瘤、妊娠等)、暴饮暴食. 程吉云等^[5]在对桂西地区652例急性胰腺炎病因与预后分析中显示总体病因构成:胆源性AP占46.0%,其余依次为酒精性占19.2%,特发性占17.9%,高脂血症性占8.9%. 桂西地区AP和SAP的病因构成大致相同. 因此需要加强对胆道疾病的重视与治疗,尤其不能忽视胆道小结石及泥沙样结石. 桂西地区为少数民族聚居地区,有饮酒的习惯,随着桂西地区生活水平提高、饮食结构改变,成人饮酒量增加^[6],酒精性和高三酰甘油血症已经成为SAP的常见原因,本研究中A组酒精性和高脂血症性分别是24例(24.7%)和11例(11.3%),B组分别是40例(27.6%)和21例(14.3%),差异无统计学意义,但提示比例呈上升趋势,故倡导健康生活方式和饮食结构,控制体质量,适当参加体力活动或运动,戒烟,减少酒精量摄入,定期检测血脂具有重要意义. 目前推荐血三酰甘油控制在5.65 mmol/L以下可预防胰腺炎复发^[7]. 随着病因的深入研究,经ERCP、超声内镜等技术的应用,可以发现部分特发性的病因,如胰腺分裂、Oddi括约肌功能障碍、微小结石^[8]. 桂西地区引进ERCP、超声内镜技术比较晚,开展检查例数较少,尚未开展胆液或十二指肠液检查,仍对部分特发性的病因诊断不明.

3.2 桂西地区SAP治疗10年变迁 SAP的病因复杂、由于存在不同病因,不同病期及不同机体反应,对疾病认识的角度不同,就会采取不同的治疗方案有针对性进行治疗,因此针对SAP的治疗方案一直处在探索和发展之中^[9]. 十年来,桂西地区SAP的患病构成比呈上升趋势,两组患病构成比分别是16.5%和20.8%,结合病因,考虑可能与生活、饮食习惯及环境改变有关. 而随着各种SAP诊治指南的制定与发布,治疗技术的发展,采取多学科、个体化、非手术治疗为主的综合治疗,治疗水平不断提高. 本研究中,两组的手术率仅为26.8%和

19.2%,而B组患者治疗有效率较A组高,并发症发生率及病死率均较A组低,其主要原因考虑与B组患者采取内镜介入治疗、肠内营养的应用、更注重早期ICU强化治疗及改善胰腺微循环障碍、更多早期应用血液净化等措施有关.

3.2.1 更重视早期ICU强化治疗: SAP的急性反应期以全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)为主要表现,并产生多种并发症,且进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),构成第一个死亡高峰^[10]. ICU内具有良好的监测设备、液体复苏疗法、器官功能支持手段,可以进行强化治疗. 研究^[11]认为:入院24 h内APACHE II评分 >10 分,高龄、肥胖[体质量指数(body mass index, BMI) >30 kg/m²],需持续液体复苏、胰腺坏死面积 $>1/3$ 者,都应考虑进入ICU治疗. 本研究中,A组中应用ICU治疗25例(25.8%),B组56例(38.4%). SAP病情复杂,临床医生对APACHE II评分重视不够,对进入ICU治疗的适应症把握不够,患者及家属对费用的考虑,致使一些患者不能及时进入ICU治疗. 研究^[12]发现,SAP病死率与APACHE II评分和入住ICU前的天数相关,APACHE II评分超过24.5分、入住ICU前住院时间超过2.5 d都是对不良预后的敏感预测因子. 在B组中,正确评估病情,将更多有适应症的患者及时送入ICU治疗,提高治疗有效率,降低病死率.

3.2.2 内镜介入治疗的应用: 内镜介入治疗具有微创,对血流动力学无影响,并发症少,病死率低等特点^[13]. 2009年以来,桂西地区开展ERCP微创治疗SAP. 总计8例,有1例有假性囊肿的并发症,有2例经ERCP治疗病情平稳后行胆囊切除术,全部康复出院,无1例死亡,提示ERCP治疗有效. 当SAP合并梗阻性黄疸,影像学提示胆道梗阻,可以考虑ERCP,联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)和/或内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)解除胆道梗阻,缓解或阻止病情进一步发展,使患者渡过急性反应期,避免急诊开腹手术或为手术创造条件.

3.2.3 肠内营养的应用: SAP机体存在超高代谢反应和应激反应,逐渐出现负氮平衡、免疫功

■创新盘点

先前有较多的研究报道了各地区SAP的病例分析,而迄今,对各地尤其是桂西地区SAP病因及治疗的演变情况的研究甚少. 本研究客观地反映了桂西地区近十年来SAP的病因及治疗的演变情况.

■应用要点

本研究结果具有较好的临床价值, 总结桂西地区SAP的治疗经验, 为SAP的治疗提供参考。

能减退, 增加感染率和病死率。营养支持是必需的, 但很多临床医生对早期经胃肠道营养存在较大顾虑, 更愿意采用肠外营养(parenteral nutrition, PN), 并被广泛应用于SAP的治疗, 本研究中, 两组患者全部采用禁食及PN, 而长期PN容易导致肠道屏障功能受损、肠道细菌移位、导管相关性感染等。肠内营养(enteral nutrition, EN)改善营养状况, 减少肠道菌群和内毒素易位, 减少肠源性感染和MODS的发生率。B组中, 开展肠内营养治疗SAP, 总计36例(24.7%), 其中治愈33例, 1例死亡, 2例未愈, 提示治疗有效。虽有研究^[14]证实SAP早期实施EN安全可耐受, 可显著降低并发症及病死率。但本研究发现, 临床医生考虑较早给予EN(48 h内), 会增加胰腺负担, 使病情恶化, 都是采用延迟EN, 即先使用PN, 当胃肠功能基本恢复后(一般都在72 h之后), 安置鼻空肠营养管, 再予EN治疗。

3.2.4 更注重改善胰腺微循环障碍: 炎症介质诱发和加重微循环障碍, 导致胰腺及胰腺外器官缺血缺氧和缺血再灌注损伤^[15]。改善微循环, 可以减轻胰腺缺血坏死, 降低SAP的病死率^[16]。本研究中, A组应用改善胰腺微循环治疗61例(62.9%), B组121例(82.9%), 治疗药物主要是低分子右旋糖酐、前列地尔、中药丹参、丹红、丹参川芎嗪、参芎葡萄糖等。中药在改善SAP微循环障碍的应用中已取得重大进展, 能有效降低并发症发生率及病死率^[17]。临床医生已将改善微循环障碍作为SAP的常规治疗应用于大部分患者, 降低病死率。

3.2.5 更多的早期应用血液净化: 连续性血液净化(continuous blood purification, CBP)清除炎症介质和内毒素, 阻断炎症细胞因子连锁反应, 恢复血流动力学稳定, 阻断SIRS、MODS发生, 降低病死率^[18]。本研究中, A组应用CBP治疗16例(16.5%), B组是41例(28.1%), CBP治疗有其适应症, 临床医生将更多的有指征的患者在早期(48-72 h)予CBP治疗, 改善患者的预后。但CBP有出血, 感染, 营养丢失等不良反应, 如何在临床实践中更好地应用这一疗法, 还有待于继续探索。

总之, 10年来桂西地区SAP的患病构成比呈上升趋势, 胆道疾病仍主要病因, SAP的临床治疗应采取多学科、个体化, 非手术治疗为主的综合治疗, 随着内镜介入治疗、肠内营养

的应用、早期ICU强化治疗及改善胰腺微循环障碍、早期应用血液净化等治疗, 桂西地区SAP的诊治有了明显进步, 取得了改善患者的预后, 提高SAP的治疗有效率, 病死率下降的好成绩。

4 参考文献

- McCarthy MC, Dickerman RM. Surgical management of severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1982; 117: 476-480 [PMID: 7065894]
- Fernandes SR, Carvalho J, Santos P, Moura CM, Antunes T, Velosa J. Atlanta, revised Atlanta, and Determinant-based classification-application in a cohort of Portuguese patients with acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 20-24 [PMID: 26545083 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000514]
- 许爱平, 李淑德. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 213-216
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 62-64
- 程吉云, 黄赞松, 黄培宁, 余贤恩, 罗瑕. 桂西地区652例急性胰腺炎病因与预后分析. *西南国防医药* 2015; 25: 1167-1170
- Tang YL, Xiang XJ, Wang XY, Cubells JF, Babor TF, Hao W. Alcohol and alcohol-related harm in China: policy changes needed. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 270-276 [PMID: 23599550 DOI: 10.2471/BLT.12.107318]
- 芦波, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 590-592
- Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1023-1026 [PMID: 18286682]
- 程吉云, 黄赞松. 重症急性胰腺炎治疗研究进展. *医药前沿* 2015; 5: 5-6
- 林胜阳, 高翔, 林勇. 重症急性胰腺炎早期ICU治疗. *昆明医科大学学报* 2015; 36: 111-113
- 孙备, 徐守平, 姜洪池. 对暴发性急性胰腺炎治疗的若干认识. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 223-225
- Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, Palibrk I, Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas* 2009; 38: 122-125 [PMID: 18797421 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a392f]
- 孙备, 贾光. 暴发性胰腺炎的微创治疗. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 232-234
- Fang JC, Delege MH. Enteral feeding in the critically ill: the role of the gastroenterologist. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1032-1037; quiz 1038 [PMID: 21468014 DOI: 10.1038/ajg.2011.77]
- Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 351-357 [PMID: 19666402]
- 张喜平, 李志军. 改善微循环障碍药物在治疗急性胰腺炎中的应用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1867-1871
- Zhang XP, Shi Y, Zhang L. Progress in the study

of therapeutic effects of traditional Chinese medicine and extracts in treating severe acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8: 704-714 [PMID: 17993723]

- 18 Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Kazaka I. Early continuous veno-

venous haemofiltration in the management of severe acute pancreatitis complicated with intra-abdominal hypertension: retrospective review of 10 years' experience. *Ann Intensive Care* 2012; 2 Suppl 1: S21 [PMID: 23281603 DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S21]

同行评价

本文结果能反映桂西地区近10年来病因和治疗的演变、讨论上条理清楚, 结论对临床上具有较好的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥

■背景资料

随着人口老龄化及生活方式的改变, 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患病率不断上升。除心血管疾病及2型糖尿病, MS还是消化道多种疾病的危险因素。但MS与小肠黏膜损伤的研究相对较少, 且多侧重于基础研究。

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

钟豪杰, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由钟豪杰、吴礼浩及何兴祥设计; 资料收集、数据分析由钟豪杰与陈美慧完成; 论文写作由钟豪杰与陈羽完成; 校审由吴礼浩与何兴祥完成。

通讯作者: 何兴祥, 教授, 510080, 广东省广州市越秀区农林下路19号, 广东药学院附属第一医院消化内科。
hexingxiangtongxun@126.com
电话: 020-61321457

收稿日期: 2016-02-27
修回日期: 2016-03-17
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-04-18

Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury

Hao-Jie Zhong, Li-Hao Wu, Yu Chen, Mei-Hui Chen, Xing-Xiang He

Hao-Jie Zhong, Li-Hao Wu, Yu Chen, Mei-Hui Chen, Xing-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xing-Xiang He, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, 19 Nonglinxia Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. hexingxiangtongxun@126.com

Received: 2016-02-27
Revised: 2016-03-17
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-04-18

■同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

Abstract

AIM: To investigate the relationship between metabolic syndrome and small intestinal mucosal injury.

METHODS: Medical data of inpatients who underwent capsule endoscopy at Guangdong Pharmaceutical University from August 2011 to October 2015 were analyzed retrospectively. Different types of mucosal injuries, Lewis score and degree of severity were compared between patients with metabolic syndrome and those without. The effect of different components of metabolic syndrome on small intestinal mucosal injury and the relation between insulin resistance and Lewis score were assessed.

RESULTS: Medical data of 179 patients could be used for analysis. Thirty-four patients with metabolic syndrome were included in a metabolic syndrome group, and 145 patients without metabolic syndrome were included in a control group. The prevalence of villous edema was significantly higher in the metabolic syndrome group (70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.001$), but the incidence of ulcers showed no significant difference (8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$). In the metabolic syndrome group, Lewis score was also significantly higher (76.62 ± 81.55 vs 43.59 ± 86.96 , $t = -2.016$, $P < 0.001$). The Lewis score of patients with hyperglycemia was 34.242 ± 17.263 , which was higher than that of patients without hyperglycemia ($t = 1.984$, $P = 0.048$). A higher homeostasis model assessment of insulin resistance value was associated with a higher Lewis score ($B = 8.173$, $t = 2.173$, $P = 0.032$).

CONCLUSION: Metabolic syndrome may be a risk factor for small intestinal mucosal injury. Hyperglycemia may be the most effective component of metabolic syndrome for inducing small intestinal mucosal injury.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolic syndrome; Small intestinal mucosa; Capsule endoscopy

Zhong HJ, Wu LH, Chen Y, Chen MH, He XX. Metabolic syndrome is associated with more serious small intestinal mucosal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1754-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1754>

摘要

目的: 探讨代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与小肠黏膜损伤的关系。

方法: 按入排标准回顾性收录自2011-08/2015-10于广东药学院附属第一医院住院行胶囊内镜检查者的临床资料。比较MS组与对照组(无MS任一组分)患者小肠黏膜不同病变的发生率、Lewis评分、小肠损伤严重程度, MS不同组分与小肠黏膜损伤的情况以及胰岛素抵抗与小肠黏膜损伤的相关性。

结果: 收录343例患者的临床资料, 最终179例患者的资料可用于分析。其中诊断为MS者34例, 对照组者145例。MS组小肠绒毛水肿发生率显著高于对照组(70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10, P < 0.001$), 但两组溃疡发生率则无统计学差异(8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$)。MS组Lewis评分也显著高于对照组(76.62分 ± 81.55分 vs 43.59分 ± 86.96分, $t = -2.016, P < 0.001$)。高血糖患者Lewis评分比无高血糖患者高34.242分 ± 17.263分, 结果有统计学意义($t = 1.984, P = 0.048$)。此外, 胰岛素抵抗指数越高, 小肠Lewis评分越高($B = 8.173, t = 2.173, P = 0.032$)。

结论: MS可能为小肠黏膜损伤的危险因素, 而高血糖则可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢综合征; 小肠黏膜; 胶囊内镜

核心提示: 本文发现代谢综合征(metabolic syndrome, MS)可能为小肠黏膜损伤的危险因素, 而高血糖可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。此外, 胰岛素抵抗越严重, 小肠损伤越严重。因此, 控制血糖及改善胰岛素抵抗或有助于MS患者小肠黏膜损伤的治疗。

钟豪杰, 吴礼浩, 陈羽, 陈美慧, 何兴祥. 代谢综合征与小肠黏膜损伤的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1754-1759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1754.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1754>

0 引言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以肥胖、高血糖、血脂异常以及高血压等为特点的临床症候群。随着中国人群生活结构及生活方式的改变, 我国MS的患病率已由2002年的5.4%上升至2010年的21.3%^[1]。MS不仅是心血管疾病及2型糖尿病的危险因素^[2], 也是多种消化道疾病的危险因素^[3,4]。大量临床及基础研究提示MS及其组分可引起肠道微生态失衡^[5]、血管病变^[6]、血液高凝状态^[7]、炎症因子释放^[8]等病理生理学改变, 这些改变均可诱发肠黏膜炎症。

小肠疾病因发生率较低、诊断难度较大等原因未得到足够的重视。但是, 小肠黏膜损伤可导致糜烂、溃疡、出血, 甚至穿孔等严重后果。小肠黏膜损伤的危险因素, 如长期服用非甾体类药物、肝硬化并门脉高压等, 在国内外已被广泛报道^[9,10]。但是, MS与内镜下小肠黏膜损伤的关系仍未见报道。因此, 我们使用胶囊内镜探讨MS与小肠黏膜损伤的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 患者的纳入标准: 自2011-08/2015-10于广东药学院附属第一医院因不明原因的消化道出血、腹痛、腹泻、消瘦等行胶囊内镜检查的住院患者。排除标准: (1)被诊断为恶性肿瘤; (2)近期服用非甾体类药物; (3)克罗恩病; (4)胃肠道感染, 如急性胃肠炎、肠结核、肠道寄生虫等; (5)小肠梗阻及其他原发性小肠疾病; (6)严重心、肺、肝、肾疾病; (7)病历资料不齐全。

1.2 方法 回顾性地收集患者性别、年龄、体

■ 研究前沿

基础研究提示MS可引起肠道微生态失衡、血管病变、血液高凝状态、炎症因子释放等病理生理学改变。以上改变均可诱发肠黏膜的炎症及损伤。但内镜下能否通过肉眼观察到明显的肠黏膜损伤则仍未见报道。

■ 相关报道

高血糖, 作为MS的组分之一, 可引起肠道中产丁酸盐细菌的减少及条件致病菌的增多, 导致肠道屏障功能受损及内毒素入血, 最终可诱发肠黏膜损伤。

■ 创新盘点

MS与小肠黏膜损伤相关的研究多侧重于基础方面。本研究使用胶囊内镜通过肉眼观察证实两者在临床上确实存在一定的相关性, 对临床实践具有一定的指导意义。

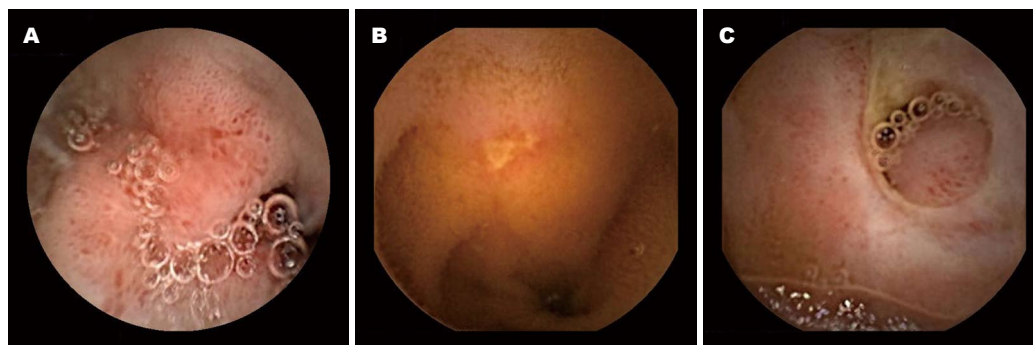


图1 不同类型的小肠黏膜损伤。A: 绒毛水肿; B: 溃疡; C: 狭窄。

质量指数(body mass index, BMI)、烟酒史、高血压病史、糖尿病病史、血糖、血脂、空腹胰岛素、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况及胶囊内镜结果等资料。稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)计算方式如下: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素}}{22.5}$ [11]。

使用Lewis评分对小肠黏膜损伤进行评价。小肠黏膜损伤主要指小肠黏膜的炎性改变, 包括绒毛水肿、溃疡及狭窄(图1) [12]。依据胶囊内镜通过小肠的时间将小肠平均分为3段。小肠黏膜损伤总分等于损伤最严重的肠段得分加狭窄得分, 并依据总分将小肠损伤分为不明显、轻度、中重度3个严重程度。

MS诊断依据2004年中华医学会的标准, 具体如下: (1) $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$; (2) 空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和/或 2 h PG $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 和/或已确诊为糖尿病并治疗者; (3) SBP/DBP $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, 和/或已确诊为高血压并治疗者; (4) 空腹血甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, 和/或空腹LDL-C $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男) 或 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女); (5) 具备以上4项组分成分中的3项或全部者 [13]。

统计学处理 使用SPSS19.0进行统计分析。连续变量用mean \pm SD表示, 分类变量用频数(百分比)表示。服从正态分布的两组均值的比较使用独立样本 t 检验, 不服从正态分布的两组连续变量的比较使用Mann-Whitney U 检验。两组二项分类的比较使用四格表卡方检验或Fisher确切概率法。MS各组分对小肠黏膜损伤的影响及胰岛素抵抗指数对小肠黏膜损伤的影响使用多元线性回归进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入343例患者, 最终179例患者的资料可用于分析。其中MS组(符合MS诊断标准者)34例, 对照组(无MS诊断标准中任一组分者)145例。两组患者的一般资料如表1。

2.2 MS与小肠黏膜损伤 表2可见MS组小肠绒毛水肿发生率显著高于对照组(70.6% vs 33.1%, $\chi^2 = 16.10$, $P < 0.001$), 小肠溃疡发生率也高于对照组, 但无统计学差异(8.8% vs 4.8%, $P = 0.404$)。纳入患者的小肠均未见明显狭窄。MS组小肠Lewis评分也显著高于对照组(76.62分 \pm 81.55分 vs 43.59分 \pm 86.96分, $t = -2.016$, $P < 0.001$), 但两组患者的小肠损伤严重程度无统计学差异($P = 0.116$)。

2.3 MS不同组分与小肠黏膜损伤 使用多元线性回归分析MS各组分及年龄对小肠黏膜损伤的影响, 结果提示高血糖者小肠Lewis评分比无高血糖者高34.242分, 差异有统计学意义($t = 1.984$, $P = 0.048$), 其他组分及年龄对小肠黏膜损伤的影响则无统计学意义(表3)。

2.4 胰岛素抵抗与小肠黏膜损伤 从病历资料中可计算得到111例患者的胰岛素抵抗指数。使用多元线性回归分析胰岛素抵抗对小肠黏膜损伤的影响, 并对高血糖引起小肠黏膜损伤的影响进行校正。结果提示胰岛素抵抗指数越高, 小肠Lewis评分越高($B = 8.173$, $t = 2.173$, $P = 0.032$)。

3 讨论

本研究发现MS患者小肠绒毛水肿发生率及小肠Lewis评分明显高于对照组, 提示MS可能为小肠黏膜损伤的危险因素。而高血糖可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。

近年的临床与基础研究提示MS可能通

表 1 对照组与MS组的一般资料

项目	对照组(<i>n</i> = 145)	MS组(<i>n</i> = 34)	<i>P</i> 值
男性[<i>n</i> (%)]	67(46.2)	21(61.8)	0.102
年龄(岁)	51.57 ± 13.87	68.68 ± 13.063	<0.001
幽门螺杆菌感染[<i>n</i> (%)]	95(65.5)	20(58.8)	0.464
吸烟[<i>n</i> (%)]	23(15.9)	7(20.6)	0.507
饮酒[<i>n</i> (%)]	10(6.9)	5(14.7)	0.167

MS: 代谢综合征.

应用要点

本文提示控制血糖或许有助于合并高血糖的MS患者小肠黏膜损伤的治疗. 此外, 运动、减肥等改善胰岛素抵抗的方式可能也有助于MS患者小肠黏膜损伤的治疗.

表 2 对照组与MS组小肠黏膜损伤情况

项目	对照组(<i>n</i> = 145)	MS组(<i>n</i> = 34)	<i>P</i> 值
小肠绒毛水肿[<i>n</i> (%)]	48(33.1)	24(70.6)	<0.001
小肠溃疡[<i>n</i> (%)]	7(4.8)	3(8.8)	0.404
Lewis评分(分)	43.59 ± 86.96	76.62 ± 81.55	<0.001
严重程度[<i>n</i> (%)]			0.116
不明显	133(91.7)	28(82.4)	
轻度	12(8.3)	6(17.6)	

MS: 代谢综合征.

表 3 MS各组分对小肠黏膜损伤的影响

因素	<i>B</i>	标准误	<i>P</i> 值
年龄(岁)	0.560	0.450	0.214
高血糖	34.242	17.263	0.048
高血压	5.189	14.376	0.718
血脂异常	13.339	13.069	0.308
肥胖	-4.900	14.602	0.737

MS: 代谢综合征.

过以下机制引起小肠黏膜损伤: (1)MS及其组分通过引起肠道微生态失衡导致小肠黏膜损伤. Le Chatelier等^[5]发现肥胖者肠道微生态紊乱, 表现为有助于抗炎的细菌, 如*Akkermansia muciniphila*含量减少, 而弯曲杆菌、志贺菌等致病菌含量则增加. 肠道菌群改变的同时, 对肠道黏膜屏障有持续保护作用及抗氧化作用的丁酸盐分泌也减少. 糖尿病患者肠道也发现类似改变^[14]. 此外, 糖尿病可通过影响内源性大麻素系统及肠黏膜屏障的紧密连接蛋白等导致肠道通透性增强^[15]. 同时, Sato等^[16]发现糖尿病患者血液中可检出肠道细菌, 并且其含量远高于对照组. 该结果提示糖尿病患者存在肠道菌群移位. MS患者肠道微生态失衡、肠道通

透性改变, 引起肠道菌群移位、内毒素进入血液, 最终可导致小肠黏膜炎症及损伤; (2)MS及其组分通过引起血管病变、微循环障碍导致小肠黏膜损伤. MS患者脂联素浓度显著下降, 血管处于氧化应激状态, 最终可致血管损伤^[17]. 同时, MS患者肾素-血管紧张素系统处于激活状态, 该状态引起血管紧张素II浓度升高、血管壁炎症及动脉硬化^[6]. 此外, MS患者通过脂肪细胞产生、释放细胞因子及脂肪因子, 扰乱凝血/抗凝系统、影响血小板功能, 导致血液处于高凝状态^[18]. 血管损伤、动脉粥样硬化、血液高凝状态均可引起小肠微循环障碍, 最终发展为小肠黏膜损伤. 上述研究为MS及高血糖引起小肠黏膜损伤提供了一定的理论依据.

虽然MS患者有更高的小肠绒毛水肿发生率及Lewis评分, 但两组间小肠溃疡的发生率及损伤严重程度的比例并无统计学差异. 其可能的原因如下: (1)小肠的血管呈网状分布、交通支发达, 即使部分血管发生损伤或闭塞, 其交通支仍可进行代偿, 不至于在短期内引起小肠黏膜严重损伤; (2)糖尿病、高血压的血管病变多发生于发病10年以后^[19]. 但本研究中MS患者糖尿病平均病史约为4.71年, 高血压病平

■名词解释

胰岛素抵抗指数: 是目前广泛应用于临床评价患者胰岛素抵抗水平的常用指标。正常个体的胰岛素抵抗指数为1。随着胰岛素抵抗水平的升高, 胰岛素抵抗指数将高于1。

均病史约为8.48年。因此, 由微循环障碍引起的较严重的小肠黏膜损伤可能仍未出现; (3)较小的样本量及潜在风险因素的存在也可能对结果产生影响。

有趣的是, 我们发现胰岛素抵抗越严重的MS患者小肠Lewis评分越高。有研究显示胰岛素抵抗的患者血循环中的连蛋白(zonulin)显著增加, 并由此导致肠黏膜通透性增加^[20]。如上所述, 肠黏膜通透性增加可通过菌群移位及内毒素入血引起肠道炎症。该研究为本研究的结论提供了一定的理论依据。

考虑到*H. pylori*可引起上段小肠, 尤其是十二指肠的损伤, 因此我们对患者*H. pylori*感染情况也进行比较。此外, 因患者年龄差异较显著, 可能对结果产生影响, 我们使用多元线性回归分析了年龄对小肠Lewis评分的影响。但是, 本研究仍存在一定的局限性: (1)由于本研究样本量较小, 可能因此而未能揭示MS与小肠溃疡、小肠损伤严重程度关系; (2)由于纳入的均为住院患者, 而住院患者的病情相对严重, 因此可能存在一定的选择偏倚; (3)肠道清洁度可直接影响小肠病变的检出率, 但本研究并未进行评价。此外, 可能存在其他未知的混杂因素对结果产生影响。因此, 该结论仍有待进一步被证实。

总之, MS可引起小肠黏膜损伤, 而高血糖则可能是MS引起小肠黏膜损伤最重要的组分。因此, 当MS患者, 尤其是有高血糖的MS患者, 出现不明原因的腹痛、腹泻、大便潜血阳性等表现, 且行胃镜、结肠镜检查后未发现可解释病情的原因时, 建议使用胶囊内镜等检查明确是否存在小肠黏膜损伤。此外, 控制血糖或有助于合并高血糖的MS患者小肠黏膜损伤的治疗。

4 参考文献

- 1 Xi B, He D, Hu Y, Zhou D. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009. *Prev Med* 2013; 57: 867-871 [PMID: 24103567 DOI: 10.1016/j.ypmed.2013.09.023]
- 2 Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162 [PMID: 24711954 DOI: 10.1155/2014/943162]
- 3 Lin Y, Ness-Jensen E, Hveem K, Lagergren J, Lu Y. Metabolic syndrome and esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1825-1834 [PMID: 26450604 DOI: 10.1007/s10552-015-0675-4]

- 4 Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: a novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett* 2013; 334: 56-61 [PMID: 23085010 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.012]
- 5 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- 6 de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2010; 100: 525-534 [PMID: 20381510 DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.03.018]
- 7 Kok MG, Meijers JC, Pinto-Sietsma SJ. Individuals with coronary artery disease at a young age and features of the metabolic syndrome have an increased prothrombotic potential. *Thromb Haemost* 2014; 111: 458-464 [PMID: 24306178 DOI: 10.1160/TH13-07-0587]
- 8 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005; 13: 322-327 [PMID: 16708441 DOI: 10.1161/circulationaha.105.169405]
- 9 Matsushita Y, Narahara Y, Fujimori S, Kanazawa H, Itokawa N, Fukuda T, Takahashi Y, Kondo C, Kidokoro H, Atsukawa M, Nakatsuka K, Sakamoto C. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on changes in the small bowel mucosa of cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol* 2013; 48: 633-639 [PMID: 22968470 DOI: 10.1007/s00535-012-0660-6]
- 10 Caunedo-Alvarez A, Gómez-Rodríguez BJ, Romero-Vázquez J, Argüelles-Arias F, Romero-Castro R, García-Montes JM, Pellicer-Bautista FJ, Herrerías-Gutiérrez JM. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 80-85 [PMID: 20361843 DOI: 10.4321/S1130-01082010000200002]
- 11 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419 [PMID: 3899825 DOI: 10.1007/BF00280883]
- 12 Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol*

- Ther* 2008; 27: 146-154 [PMID: 17956598 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03556.x]
- 13 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中国糖尿病杂志* 2004; 12: 156-161
 - 14 Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
 - 15 Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 559-563 [PMID: 24236770 DOI: 10.1111/dme.12360]
 - 16 Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H, Abe H, Komiya K, Kawaguchi M, Shimizu T, Ogiwara T, Tamura Y, Sakurai Y, Yamamoto R, Mita T, Fujitani Y, Fukuda H, Nomoto K, Takahashi T, Asahara T, Hirose T, Nagata S, Yamashiro Y, Watada H. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2343-2350 [PMID: 24824547 DOI: 10.2337/dc13-2817]
 - 17 Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 1129-1135 [PMID: 21876963]
 - 18 Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012: 525374 [PMID: 24278711 DOI: 10.6064/2012/525374]
 - 19 Shen Y, Lu L, Ding FH, Sun Z, Zhang RY, Zhang Q, Yang ZK, Hu J, Chen QJ, Shen WF. Association of increased serum glycosylated albumin levels with low coronary collateralization in type 2 diabetic patients with stable angina and chronic total occlusion. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 165 [PMID: 24209601 DOI: 10.1186/1475-2840-12-165]
 - 20 Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7: e37160 [PMID: 22629362 DOI: 10.1371/journal.pone.0037160]

同行评价

随我国人口老龄化和经济发展, MS的患病率上升, 本文研究分析有助于临床医生认识MS患者的临床特点, 具有一定的实用性和重要意义, 从内镜方向研究发现MS的患者存在小肠黏膜损伤及其可能的机制, 有新颖性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙

■背景资料

肠内营养是对急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘等患者进行营养支持的重要方法, 早期营养支持对于此类患者的恢复可以起到极大的促进作用。三腔空肠喂养管在肠内营养的同时进行胃肠减压, 弥补了传统鼻胃管出现的胃潴留误吸等不足。

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙, 浙江省德清县人民医院外科 浙江省德清县 313200

苏峥嵘, 住院医师, 主要从事胃肠外科方面的工作研究。

作者贡献分布: 本课题由戴树龙设计; 研究过程由苏峥嵘与李斐完成; 数据分析由李斐完成; 论文写作由苏峥嵘完成; 戴树龙审校。

通讯作者: 戴树龙, 住院医师, 313200, 浙江省德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院普外科。
809221698@qq.com
电话: 0572-8063250

收稿日期: 2016-01-22
修回日期: 2016-03-09
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography

Zheng-Rong Su, Fei Li, Shu-Long Dai

Zheng-Rong Su, Fei Li, Shu-Long Dai, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, Deqing 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Shu-Long Dai, Resident Physician, Department of General Surgery, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Deqing 313200, Zhejiang Province, China. 809221698@qq.com

Received: 2016-01-22
Revised: 2016-03-09
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical feasibility and

effectiveness of placing three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography (DSA).

METHODS: One hundred patients who were diagnosed with severe acute pancreatitis, gastroparesis or anastomotic fistula after digestive tract operation were randomly divided into a three lumen gastrojejunal tube (study) group and a nasogastric tube combined with nasointestinal tube (control) group. The indwelling time, volume of drainage, tube blocking rate, adverse reaction rate and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: All patients of both groups were catheterized successfully under DSA. Compared with the control group, the three lumen gastrojejunal tube group had significantly shorter indwelling time ($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$), larger volume of drainage ($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$), lower tube blocking rate (0 vs 12%, $P < 0.05$), fewer adverse reaction rate (6% vs 24%, $P < 0.05$) and higher nursing satisfaction (98% vs 80%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Placing three lumen gastrojejunal tube under DSA has a high successful rate and can improve the prognosis of patients who need enteral nutrition.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Three lumen gastrojejunal tube; Enteral nutrition; Severe acute pancreatitis

■同行评议者

褚海波, 主任医师, 中国人民解放军第89医院普外中心; 孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

Su ZR, Li F, Dai SL. Placement of three lumen gastrojejunal tube under digital subtraction angiography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1760>

摘要

目的: 探讨数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下置入三腔空肠喂养管的可行性及其疗效。

方法: 对浙江省德清县人民医院近年来100例急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘的患者于DSA下分别置入三腔空肠喂养管(实验组)及鼻胃管加鼻空肠营养管(对照组), 并给予肠内营养支持。对比两组患者在置管时间、负压引流量、堵管发生率、不适反应的发生及护理满意度等方面的差异。

结果: 本研究DSA下一次性置管成功率100%; 与对照组相比, 三腔空肠喂养管组置管时间短($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$)、日均引流量多($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$)、堵管率低(0 vs 12% , $P < 0.05$)、耐受不良率低(6% vs 24% , $P < 0.05$)、患者满意度高(98% vs 80% , $P < 0.01$)。

结论: 于DSA下置入三腔空肠喂养管成功率高, 可明显提高需要肠内营养支持患者的预后, 值得在临床中推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 三腔空肠喂养管; 肠内营养; 重症胰腺炎

核心提示: 本研究在数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管, 一次性置管成功率100%, 置管后患者出现鼻咽部不适及刺激性咳嗽等不适反应的概率小, 可显著改善急性胰腺炎、上消化道术后胃瘫等重症患者的临床预后, 值得在临床中推广应用。

苏峥嵘, 李斐, 戴树龙. 数字减影血管造影下置入三腔空肠喂养管的临床应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1760-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1760.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1760>

0 引言

肠内营养是对急性重症胰腺炎、消化道术后胃

瘫及上消化道术后吻合口瘘等患者进行营养支持的重要方法^[1], 早期营养支持对于此类患者的恢复可以起到极大的促进作用^[2]. 三腔空肠喂养管在肠内营养的同时进行胃肠减压, 弥补了传统鼻胃管出现的胃潴留误吸等不足^[3]. 本研究选取浙江省德清县人民医院100例患者于数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下分别置入三腔喂养管及鼻胃管加鼻空肠营养管, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-01/2015-12德清县人民医院收治的100例患者, 包括急性重症胰腺炎50例, 消化道术后胃瘫30例, 上消化道术后吻合口瘘20例. 按照随机对照原则分为三腔空肠喂养管组(A组)和鼻胃管加鼻空肠营养管组(B组). A组男27例, 女23例, 平均年龄 $50.46 \text{ 岁} \pm 5.48 \text{ 岁}$. B组男28例, 女22例, 平均年龄 $51.58 \text{ 岁} \pm 6.32 \text{ 岁}$. 两组患者在年龄、性别及病种上无明显统计学差异($P > 0.05$). DSA机的型号: Philips, Integris Allura. 三腔空肠喂养管, 德国费寿尤斯卡比公司制造, 内置有导丝, 管总长度为150 cm, 小肠喂养腔长度为150 cm(末端至空肠, 管径2.9 mm), 负压吸引腔长度为95 cm(末端至胃, 管径5.3 mm)及压力调节腔(末端至胃). 鼻空肠营养管为Kangaroo肠内营养管(内置有导丝, 总长度为140 cm)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 三腔空肠喂养管: 患者取仰卧位躺于DSA操作床上, 置管前用1%地卡因行鼻咽部麻醉, 用石蜡油润滑导管, 选择合适的鼻腔在DSA监视下将导丝导管插至胃内, 经导管注入碘伏醇造影, 沿着胃十二指肠转动导丝并将其插入空肠约20 cm处, 保留导丝退出导管后将小肠喂养管置入空肠, 再将负压吸引管头端置入胃窦部, 便置管成功, 妥善固定。

鼻胃管加鼻空肠管: 患者取仰卧位躺于DSA操作床上, 置管前用1%地卡因行鼻咽部麻醉, 用石蜡油润滑导管, 取患者一侧鼻腔, 在DSA监视下将导丝导管插至胃内, 经导管注入碘伏醇造影, 沿着胃十二指肠转动导丝并将其插入空肠约20 cm处, 保留导丝退出导管后将小肠喂养管置入空肠; 再取另一侧鼻腔, 利用同样的方法将鼻胃管置入胃内后妥善固定。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者在置管时间、负

■ 研究前沿

目前对于急性胰腺炎、消化道术后胃瘫及上消化道术后吻合口瘘等类似的患者, 临床上常通过胃镜下置管, 置管时间长、失败率高; 同时, 与置入双管相比, 置入三腔空肠喂养管可明显降低患者的不良反

应发生率。

■ 相关报道

马传荣等介绍了三腔空肠喂养管在急性胰腺炎患者中的应用, 此外宋来昌等介绍了数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下置入肠内营养管的技巧。

■创新盘点

本次研究对100例重症患者于DSA下分别置入三腔空肠喂养管及鼻胃管加鼻空肠营养管, 结果表明三腔空肠喂养管的引流效果佳, 不适反应少, 患者满意度高, 值得在临床中推广应用。

压引流量、堵管发生率、不适反应的发生及护理满意度等方面的指标。

统计学处理 数据采用SPSS19.0统计软件进行处理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 统计学检验采用 t 检验, 计数资料的比较用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况比较 两组患者在DSA下均顺利置管成功, 经治疗后顺利出院, 无死亡病例。与对照组相比, 三腔空肠喂养管组置管时间明显缩短($17.0 \text{ min} \pm 8.2 \text{ min}$ vs $26.9 \text{ min} \pm 9.8 \text{ min}$, $P < 0.05$); 三腔空肠喂养管组的日均负压引流量明显多于对照组($276 \text{ mL} \pm 43 \text{ mL}$ vs $216 \text{ mL} \pm 34 \text{ mL}$, $P < 0.05$)。

2.2 两组不良反应比较 三腔空肠喂养管组发生堵管0例, 而对照组6例发生堵管($P < 0.05$); 三腔空肠喂养管组有1例发生鼻咽部不适, 2例发生刺激性咳嗽, 共3例发生耐受不良; 对照组6例诉鼻咽部不适, 2例诉局部红肿, 4例诉刺激性咳嗽, 共12例发生耐受不良, 与对照组相比, 三腔空肠喂养管组耐受不良总发生率低(6% vs 24% , $P < 0.05$)。

2.3 两组护理满意度比较 后期随访结果表明三腔空肠喂养管组患者对护理非常满意47例, 一般满意2例, 不满意1例; 而对照组非常满意38例, 一般满意2例, 不满意10例。与对照组相比, 三腔空肠喂养管组总满意度高(98% vs 80% , $P < 0.01$)。

3 讨论

急性重症胰腺炎、消化道术后胃瘫及吻合口瘘等患者需要限制经口进食, 但是良好的营养支持对于患者的恢复尤为重要^[4]。长期的肠外营养不仅增加了患者的经济负担, 还易诱发导管性脓毒血症、机体代谢障碍及肠道菌群移位等并发症^[5,6], 因此在患者肠道功能存在的情况下应尽量应用肠内营养。本研究于DSA下置入肠内营养管, 在技术上克服了床旁置管的盲目性, 以及胃镜下无法通过等缺陷^[7]; 与X线透视下置管相比, DSA下置管还具有辐射剂量小、影像更清晰、导丝转动方向更随意等明显优势^[8]。三腔空肠喂养管吸引腔的侧孔多, 不易堵管, 并且可以有效地防止空肠管逆蠕动至胃内^[9]; 此外, 鼻胃管加鼻空肠管同时占据了患

者的双侧鼻管, 局部压迫症状明显, 也影响了患者的吸氧及活动^[10]。本次研究结果表明DSA下借助导丝的帮助置管成功率为100%, 明显优于胃镜及X线下置管, 值得在临床中推广应用。与鼻胃管加鼻空肠营养管组相比, 三腔空肠喂养管只需置入一根营养管, 因此置管时间明显缩短($P < 0.05$); 同时, 三腔空肠喂养管侧孔多, 因此日均引流量显著多于对照组($P < 0.05$); 此外, 置入双管后占用了患者的双侧鼻腔, 发生鼻咽部不适及刺激性咳嗽等耐受不良的几率明显增加($P < 0.05$), 显著增加了患者的不适感, 而三腔空肠喂养管置入后对患者的通气影响较小, 因此患者对护理的满意度也明显提高($P < 0.05$)。

由于此类患者病情重、住院时间长, 因此优质的病区护理对于患者的预后显得尤为重要。(1)首先, 此类患者常伴有很大的心理压力, 情绪低落, 及时给予良好的心理疏导可以明显提高患者的治疗效果^[11]。管床护士应详细向患者及家属交代置管的目的、治疗效果、不适反应以及肠内营养的重要性, 告知具体的注意事项, 让患者家属能够积极配合医护人员, 并注意预防堵管、脱管的发生^[12,13]; 此外, 还需对患者进行合理的心理疏导, 树立其战胜疾病的信心。本研究50例治疗组患者仅1例对护理不满意, 其护理满意度明显高于对照组;(2)病区需对管床护士进行严格的培训, 要求能熟知三腔空肠喂养管的结构与功能, 明确三个接头的不同作用, 并做好护理标识, 杜绝由于管道连接错误所导致的不良事件的发生。护理人员需正确使用三腔喂养管的负压调节孔, 压力过小则起不到该有的吸引效果, 压力过大则易造成胃黏膜的损伤及管腔堵塞^[14]。护理人员还应每日定期查看管腔是否通畅, 固定是否牢固, 坚决避免由于护理不当而造成脱管、堵管的发生;(3)肠内营养的选择是影响患者预后的另一关键要素, 置管成功后可先用糖盐水500 mL静滴明确患者对于肠内营养的耐受性, 接着可改用百普力或能全力等予以肠内营养支持, 在4-5 d后达到1500-2000 mL/d以上即可停用肠外营养。待患者病情稳定后也可辅以米粥、菜汤等流质于管内滴入, 但在肠饲后需及时用生理盐水冲洗, 避免堵管而增加患者的重复置管率^[15]。本实验组50例重症患者, 经过三腔喂养管的肠内营养支持及精心护理后均顺利出院。因此我

■应用要点

DSA下置入三腔空肠喂养管具有一定的优势, 但其相关费用略高于胃镜下置管, 同时对介入科的设备及医师操作水平具有一定的要求, 因此在临床中需结合患者的经济情况及医院的相关配备情况而定。

们认为于DSA下置入三腔空肠喂养管进行肠内营养支持, 辅以精心的护理, 不仅可提高患者的生存质量, 还可明显降低患者的经济负担, 值得在临床中推广应用。

4 参考文献

- 1 Chow R, Bruera E, Chiu L, Chow S, Chiu N, Lam H, McDonald R, DeAngelis C, Vuong S, Ganesh V, Chow E. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2016; 5: 30-41 [PMID: 26841813 DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01]
- 2 Szabo FK, Fei L, Cruz LA, Abu-El-Haija M. Early Enteral Nutrition and Aggressive Fluid Resuscitation are Associated with Improved Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. *J Pediatr* 2015; 167: 397-402.e1 [PMID: 26210842 DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.030]
- 3 景峰, 钟鸣, 夏怡, 陈尔真. 三腔鼻空肠喂养管在重症胰腺炎病人肠内营养中的应用与护理. *肠内与肠外营养* 2011; 18: 251-252
- 4 Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16101-16105 [PMID: 25473161 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101]
- 5 Tillman EM, Ireton-Jones C. To eat or not to eat: A commentary on eating issues that affect home parenteral nutrition and home enteral nutrition consumers. *Nutr Clin Pract* 2016 Feb 17. [Epub ahead of print] [PMID: 26888856]
- 6 Rajabi Mashhadi MT, Bagheri R, Ghayour-Mobarhan M, Zilaei M, Rezaei R, Maddah G, Majidi MR, Bahadornia M. Early Post Operative Enteral Versus Parenteral Feeding after Esophageal Cancer Surgery. *Iran J Otorhinolaryngol* 2015; 27: 331-336 [PMID: 26568935]
- 7 宋来昌, 王文辉, 李奋强, 苏东君, 李博. DSA影响监视下鼻肠营养管置入的技术与技巧. *介入放射学杂志* 2009; 18: 940-942
- 8 李德春, 李瑞红, 吴萍, 王守军. X线下置入鼻空肠三腔营养管的临床应用. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 534
- 9 马传荣. 鼻空肠三腔喂养管在重症胰腺炎患者中的应用与护理. *护士进修杂志* 2013; 15: 1387-1389
- 10 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 产松苗, 陈国胜, 颜芳, 张有珍, 吴自英, 刘顺英. 胃镜辅助放置鼻胃管和空肠营养管. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 655-658
- 11 Kemp K, Griffiths J, Lovell K. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6240-6249 [PMID: 23180944 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6240]
- 12 Paccagnella A, Marcon ML, Baruffi C, Giometto M, Mauri A, Vigo C, Scantamburlo A, Sambado L, Sambataro M, Trevisiol E, Zanin D, Salvat Heras H, DE Marco MC. Enteral nutrition at home and in nursing homes: an 11-year (2002-2012) epidemiological analysis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 1-10 [PMID: 26887795]
- 13 Colaço AD, Nascimento ER. [Nursing intervention bundle for enteral nutrition in intensive care: a collective construction]. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48: 844-850 [PMID: 25493488]
- 14 陆安清, 李卡, 蒋理立. 三腔鼻空肠喂养管在胃癌患者术后早期肠内营养中的应用和护理. *华西医学* 2014; 3: 523-525
- 15 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1525-1530

■名词解释

三腔空肠喂养管: 是指集小肠喂养腔、负压吸引腔及压力调节腔为一体的肠内营养管, 具有肠内营养和胃内负压吸引双重功能, 其中小肠喂养管常置于距屈氏韧带20 cm的空肠内, 而后二者置于胃内。

■同行评价

本文通过对100例需要肠内营养的患者行DSA下置入三腔空肠喂养管, 观察其引流效果及患者耐受情况, 判断DSA下置入三腔空肠喂养管的可行性及其疗效, 有一定的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶

■背景资料

天津海滨人民医院在大港油田建立了大肠癌防治体系, 以降低大肠癌的发病率, 但结肠镜检查时肠道准备的质量严重影响着检测效果。为寻找一种快速清洁肠道, 患者乐于接受, 息肉检出率高的最佳肠道准备方案, 本文作者设计了在结肠镜检查前应用聚乙二醇电解质联合二甲基硅油散进行肠道准备的对照试验, 探讨其临床效果。

李雪妍, 高卫真, 天津医科大学药理学系 天津市 300070

李雪妍, 天津海滨人民医院药剂科 天津市 300280

钱晶瑶, 天津海滨人民医院消化内科 天津市 300280

李雪妍, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究。

作者贡献分布: 李雪妍主要负责研究过程、数据处理及撰写论文; 钱晶瑶负责课题研究过程与操作完成; 研究所用数据资料由钱晶瑶提供; 高卫真进行课题设计与论文审阅。

通讯作者: 高卫真, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学药理学系. 1054452395@qq.com

收稿日期: 2016-02-18

修回日期: 2016-03-11

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-04-18

Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy

Xue-Yan Li, Wei-Zhen Gao, Jing-Yao Qian

Xue-Yan Li, Wei-Zhen Gao, Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Xue-Yan Li, Department of Pharmacy, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

Jing-Yao Qian, Department of Gastroenterology, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

Correspondence to: Wei-Zhen Gao, Professor, Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. 1054452395@qq.com

Received: 2016-02-18

Revised: 2016-03-11

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-04-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy and find the most efficacious and well-tolerated bowel preparation measure to improve the success rate of colonoscopy.

METHODS: Four hundred patients undergoing colonoscopic examination at Department of Gastroenterology of our hospital from May 2014 to May 2015 were randomly divided into an observation group and a control group, with 200 cases in each group. The control group was given oral polyethylene glycol electrolyte powder alone, and the observation group was additionally given dimethicone on the basis of oral polyethylene glycol electrolyte powder. Intestinal cleanliness was scored with the Boston bowel preparation scale (BBPS). Intraluminal gas bubbles were graded in different bowel sections. The degree of tolerance to abdominal distension and abdominal pain, and polyp detection rate were compared and analyzed. The time for colonoscope to reach the ileocecal junction was monitored.

RESULTS: There was no significant difference between the two groups in terms of intestinal cleanliness ($P > 0.05$). The intestinal bubble score, the degree of tolerance to abdominal

■同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普通外科

distension and abdominal pain, and the colonoscopic polyp detection rate of the observation group were significantly superior to those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time for colonoscope to reach the ileocecal junction between the two groups.

CONCLUSION: Polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder can improve intestinal cleanliness, reduce pain, improve tolerance, and increase the polyp detection rate. Colonic preparation can be safely and effectively improved by taking dimethicone before colonoscopic examination.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Compound polyethylene glycol electrolyte powder; Dimethicone

Li XY, Gao WZ, Qian JY. Use of polyethylene glycol electrolyte powder combined with dimethicone powder in bowel preparation for colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1764-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1764.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1764>

摘要

目的: 观察聚乙二醇电解质联合口服二甲基硅油用于结肠镜检查肠道准备的临床效果, 以寻找一种最有效和耐受性良好的肠道准备方法, 提高肠镜检查的成功率。

方法: 选择2014-05/2015-05在天津海滨人民医院消化内科进行结肠镜检查的患者共400例, 随机分成对照组和观察组, 每组患者200例。对照组口服聚乙二醇电解质; 观察组在对照组的基础上加服二甲基硅油散。利用Boston肠道准备度量表(Boston Bowel Preparation scale, BBPS)对肠道清洁度进行评分; 对各肠段的气泡量进行盲法评价; 比较两组患者腹痛腹胀的耐受性及息肉检出率; 记录结肠镜到达回盲部所用时间。

结果: (1)两组肠道清洁度比较, 无显著性差异($P>0.05$); (2)与对照组相比, 观察组的气泡量、患者耐受情况均优于对照组, 与对照组中喷洒二甲基硅油散溶液前和喷洒二甲基硅油散溶液后分别相比, 观察组的息肉检出率均较高(33.50% vs 24.50%, $P<0.05$)、

(33.50% vs 32.50%, $P<0.05$), 差异有统计学意义; (3)结肠镜到达回盲部的时间, 两组比较无统计学意义。

结论: 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油可改善肠道清洁程度, 减轻患者腹部疼痛感, 提高耐受性, 提高息肉的检出率, 结肠镜检查前加服二甲基硅油能安全有效地改善肠道准备效果。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 聚乙二醇电解质; 二甲基硅油

核心提示: 聚乙二醇电解质散联合口服二甲基硅油应用于结肠镜检查, 相比于镜检过程中祛泡, 具有效果显著, 可视度高, 退镜时间缩短, 减少患者检查时的痛苦, 易耐受的特点, 有利于提高结肠镜检查舒适度, 是一种结肠镜检查前安全、有效的肠道准备方法。

李雪妍, 高卫真, 钱晶瑶. 聚乙二醇电解质联合二甲基硅油对结肠镜检查肠道准备的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(11): 1764-1769 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1764.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1764>

0 引言

结肠镜检查是用于检测息肉和筛查结直肠癌最有效的诊断方式, 在大肠癌普查中已成为世界公认的“金标准”^[1], 尽管科技和意识提高了, 但漏检率并没有随着时间的推移而下降^[2]. 有文献报道^[3]息肉漏检率高达25%, 腺瘤(20%)和性腺瘤(11%). 检查时肠黏膜表面的可视程度已被证明严重影响息肉的检测效果^[4], 充分的肠道准备对于检查的顺利完成至关重要^[5]. 最理想的肠道准备应安全, 能快速清洁肠道, 患者乐于接受, 息肉检出率高^[6]. 为寻找出一种最佳肠道准备方案, 本研究设计了在结肠镜检查前应用聚乙二醇电解质联合二甲基硅油散进行肠道准备的对照试验, 探讨其临床效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-05/2015-05在天津海滨人民医院消化内科进行结肠镜检查的400例患者, 随机分成对照组和观察组, 每组200例。纳

■应用要点

有研究表明, 腺瘤性息肉的癌变率最高, 直径>2 cm的腺瘤性息肉其癌变率可高达60%以上。据估计, 从息肉发展为癌变是一个非常漫长的过程, 时间约为5-15年。癌症的早期诊断对其潜在治愈可能性有很大影响。因此, 有效检出成为侵袭性癌症之前的良性息肉是降低大肠癌发病率的关键。

同行评价

本文准确反映了研究工作的科学问题, 科学结论较明确, 实验证据充足, 具有反映实验结果的图片资料. 讨论条理分明, 有系统的理论分析和有价值的科学结论.

表 1 两组患者一般资料及肠道清洁度比较 (n = 200)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别			0.0404	0.7254
男	112	109		
女	88	91		
年龄(岁)	51.45 ± 14.05	50.38 ± 15.42	0.8406	0.4686
肠道清洁度评分(分)				
左侧结肠	2.49 ± 0.61	2.42 ± 0.58	1.1761	0.2396
横结肠	2.03 ± 0.44	2.08 ± 0.46	1.1108	0.2673
右侧结肠	1.66 ± 0.56	1.71 ± 0.59	0.8693	0.3852
总分(分)	6.19 ± 1.03	6.20 ± 1.03	0.0971	0.9227

入标准: 符合结肠镜检查适应证者, 性别不限, 年龄18-70岁, 患者均知情同意. 排除标准: (1) 消化道手术史和有不全性肠梗阻患者; (2) 严重心、肝、肺、肾功能不全者; (3) 孕妇、哺乳期妇女; (4) 明显精神症状患者及不能配合相关检查者; (5) 电解质紊乱及高血压没有得到控制(舒张压>100 mmHg)者. 结肠镜检查由同一内镜医师进行操作, 并由此医师盲评肠道准备的临床效果. 两组患者性别、年龄的统计数据差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 检查前1 d患者中餐、晚餐低渣半流质饮食, 检查当天至检查结束禁食. 将聚乙二醇电解质散137.12 g溶于2000 mL温水中配成溶液. 对照组检查前8 h口服聚乙二醇电解质溶液1000 mL, 检查前6 h时再口服1000 mL, 在20 min内饮完, 结肠镜术中根据情况追加调配好的二甲基硅油. 观察组在对照组的基础上检查前4 h再加口服二甲基硅油(自贡鸿鹤制药有限公司生产, 200 mg溶于50 mL水中).

1.2.2 观察标准: (1) 清洁度效果判定标准 本研究依据最新的评价方法-Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation scale, BBPS)^[7]. 结肠分为左侧结肠、横结肠和右侧结肠, 单盲法进行清洁度分级, 0分: 肠道准备差, 结肠段大量固体粪质残留未清除, 不可进镜; 1分: 准备一般, 部分的结肠黏膜可见, 但其他部分残留的粪质和不透明的液体使结肠段难以观察; 2分: 肠道准备良好, 遗留轻微的粪质和/或不透明的液体, 结肠段黏膜清晰可见, 不影响观察; 3分: 肠道准备优, 结肠段无残留粪质或不透明的液体, 整个黏膜清晰可见. 各肠段以0-3分评分,

总计9分; (2) 肠道内气泡量评分^[8]: 医师在退镜检查时对结肠的五个部位: 乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠、盲肠的气泡情况进行单盲评分: 0分: 肠道内无或少许散在的气泡; 1分: 气泡至少覆盖半周肠道; 2分: 气泡覆盖肠道全周; 3分: 气泡充满整个肠道. 1分以上为严重气泡难以观察, 1分及以下肠道轻度气泡, 易于观察(图1); (3) 腹痛评分: 在患者结肠镜检查结束后, 对患者的腹痛程度进行评定和统计. 采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)^[9], 即将10 cm的标尺平均分成10份, 每1 cm代表1分, 0-3分: 轻度疼痛; 4-7分: 中度疼痛; 8-10分: 重度疼痛. 患者耐受情况: 将耐受性分为: 可以耐受: 轻度腹痛腹胀但患者仍能忍受; 不可耐受: 严重腹胀腹痛, 使患者不能继续检查; (4) 检出率和达盲时间(即结肠镜检查到达回盲部的时间): 息肉检出率 = (结肠镜检出息肉例数/结肠镜总检查例数) × 100%. 达盲时间: 记录结肠镜从插入肛门到肠镜检查端进入回盲部所用时间.

统计学处理 所有数据采用SPSS19.0统计软件进行数据处理, 计量资料数据以mean ± SD表示, 两组间比较采用t检验; 计数资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肠道清洁度比较 从结果可见, 各部分肠道及总体清洁度评分无显著性差异, 表明两组的肠道清洁效果相近, 与药物的选择无关(表1).

2.2 肠道内气泡情况分析 1分及以下的患者对照组占64.%, 而观察组为100%, 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 87.8049, P = 0.0000$). 说明加

表 2 两组肠道气泡比较 ($n = 200$)

气泡量评分	观察组	对照组
0分		
乙状结肠	195	60
降结肠	195	45
横结肠	195	45
升结肠	195	50
盲肠	190	80
1分		
乙状结肠	5	105
降结肠	5	85
横结肠	5	45
升结肠	5	80
盲肠	10	45
2分		
乙状结肠	0	30
降结肠	0	30
横结肠	0	40
升结肠	0	35
盲肠	0	60
3分		
乙状结肠	0	5
降结肠	0	40
横结肠	0	70
升结肠	0	35
盲肠	0	15

服二甲硅油散后能更好地消除气泡, 使结肠镜检查时肠道的视野更加清晰, 提高可见度, 更容易发现较小的病灶(表2)。

2.3 腹痛评分比较 两组分别采用VAS评分法对腹痛程度进行评分。观察组200例患者的腹痛评分为3.52分 \pm 1.41分, 对照组200例患者腹痛评分为4.35分 \pm 1.23分($t = 6.2733$, $P = 0.0000$), 组间差异有统计学意义。两组患者用药后耐受性比较如表3。耐受性差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明观察组患者耐受性高于对照组。

2.4 检出率及达盲时间比较 观察组的息肉检出率达33.50%, 显著优于对照组退镜过程喷洒二甲基硅油散溶液前的24.50%, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明加服二甲加硅油后检出率明显提高(表3)。对照组气泡评分在2分以上的病例部位, 退镜过程中喷洒二甲基硅油散溶液祛泡, 检出率为32.50%(图2)。虽对照组的达盲时间略长于观察组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 饮食结构的改变, 油区居民大肠癌的发病率呈逐年上升趋势。大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 在消化系肿瘤中较常见, 其缺乏特异性症状和体征, 一旦确诊常属中晚期, 位于癌症死亡因素第2位^[10]。正常大肠发生病变时, 结肠黏膜表皮向腔内隆起的赘生物形成息肉, 结肠息肉的癌变率与息肉的组织类型、大小及上皮异型增生有关。最近的研究^[11]表明, 腺瘤性息肉的癌变率最高, 直径>2 cm的腺瘤性息肉其癌变率可高达60%以上。据估计, 从息肉发展为癌变是一个非常漫长的过程, 时间约为5-15年。癌症的早期诊断对其潜在治愈可能性有很大影响。因此, 有效检出成为侵袭性癌症之前的良性息肉是降低大肠癌发病率的关键^[12]。天津海滨人民医院在大港油田地区建立了大肠癌防治体系, 为油区居民开展免费大肠癌早期筛查。早诊断、早发现、早治疗, 降低大肠癌的发病率, 改善油区居民的健康状况。

精准的结肠镜检查是顺利完成筛查的关键。但肠道内气泡和上消化道黏液可导致内镜视野模糊, 严重影响内镜医师观察。调查显示, 结肠镜检查前20%-40%患者清洁不足^[13], 造成早期或细微的病变漏诊、误诊的潜在风险^[14]。另外, 患者还需忍受检查的痛苦。为探索一种肠道清洁效果佳, 患者耐受性好的肠道准备方式, 设计了此试验: 在常规口服复方聚乙二醇电解质基础上加服二甲基硅油祛泡剂, 对其肠道准备的效果进行分析探讨。

贾兴元等^[15]对临床上常用的多种药物进行肠道准备效果的对照研究结果显示, 聚乙二醇电解质散效果最好, 其安全性已被证实。因为安全问题常规不建议使用磷酸钠制剂, 特别是对肾功能不全的患者^[16]。复方聚乙二醇电解质散属于容积型泻药, 主要活性成分聚乙二醇是长链型高分子聚合物, 其在消化道内不被吸收和代谢, 通过增加粪便含水量增加粪便体积、刺激肠壁、促进肠蠕动, 达到清洁肠道的作用。而且聚乙二醇4000在消化道内不影响水溶性维生素的吸收和电解质的代谢, 其中的无机盐成分辅以服用的适量水分, 可保证肠腔与体液间的水电解质交换平衡, 一般不引起水电解质失衡^[15], 安全性好, 可做为孕妇和婴幼儿

表 3 两组患者耐受性、息肉检出率及结肠镜达盲时间的比较

分组	可以耐受(n)	不可以耐受(n)	息肉检出率(n(%))	达盲时间(min)
观察组	175	25	67(33.50)	5.2 ± 1.4
对照组	147	53	/	5.4 ± 1.6
喷洒二甲基硅油散溶液前	/	/	49(24.50)	/
喷洒二甲基硅油散溶液后	/	/	65(32.50)	/
χ^2/t 值	/	11.6101	3.9339	1.3304
P值	/	0.0007	0.0473	0.1834

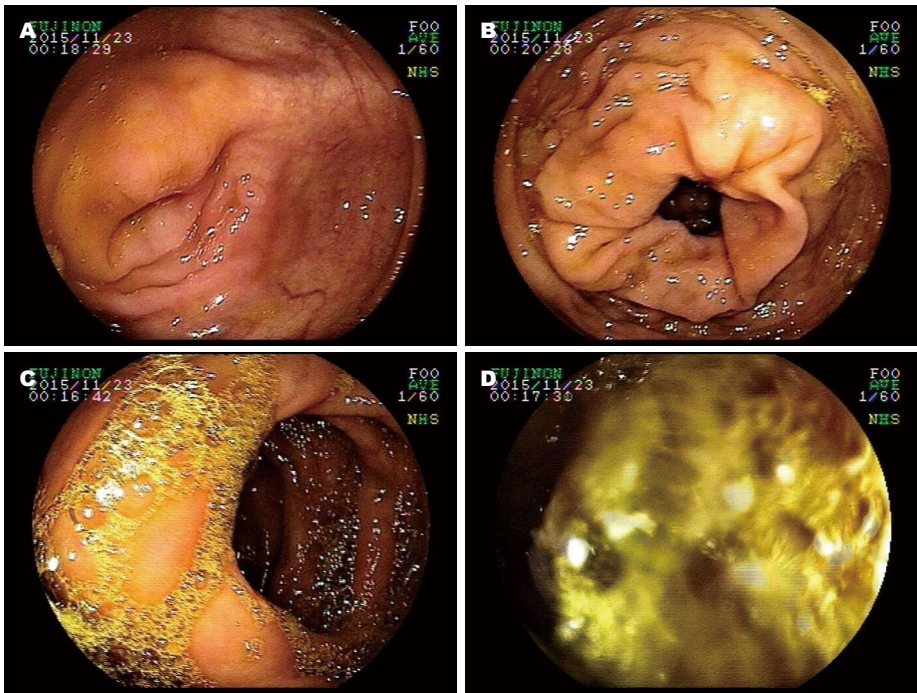


图 1 肠道内气泡量评分标准. A: 0分; B: 1分; C: 2分; D: 3分.

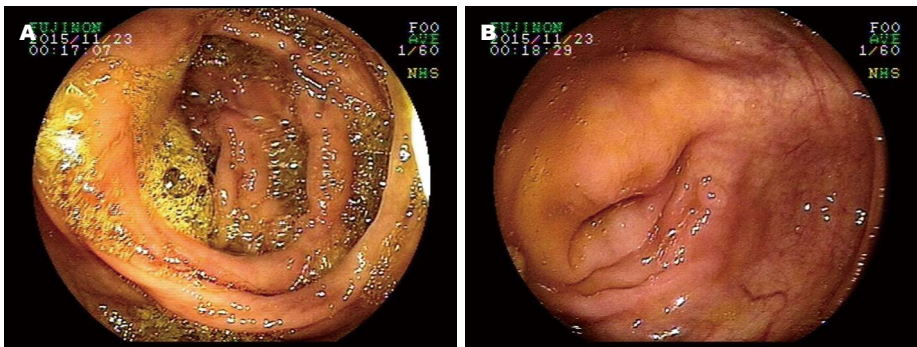


图 2 对照组退镜过程中喷洒二甲基硅油散溶液前后比较. A: 祛泡前回盲部泡沫丰富, 未见息肉; B: 祛泡后清晰可见阑尾开口, 并且附近可见直径约0.1 cm的息肉.

肠道准备的首选用药^[16].

二甲基硅油已被证明是一种有效的祛泡剂^[17], 作为祛泡剂的主要成分, 具有较低的表面张力、能去除泡沫、热稳定性好、不溶于水且不溶于油及高沸点矿物油的特点, 对多数

介质具有优异的祛泡性能^[18]. 已有文献报道二甲基硅油用于结肠镜检查前的肠道准备, 多采用二甲基硅油术中随时喷洒局部用药进行祛泡, 本研究将二甲基硅油用药途径改为术前准备时口服预防性给药, 由于二甲基硅油在小肠

中不被吸收, 对小肠运行没有影响。

本研究结果显示, 观察组与对照组在肠道清洁度方面无显著差异, 说明加服二甲基硅油对肠道的清洁无影响。加服二甲硅油散后, 肠道祛泡效果显著优于对照组。

本研究观察组患者对检查的耐受性也明显高于对照组, 可能因为观察组术前口服二甲基硅油祛泡, 因此结肠镜检查过程中视野较清晰, 退镜时间较短, 相对而言, 减轻了患者腹痛的主观感觉。而对照组于结肠镜检查过程中视直肠内气泡量, 需要术中现场配置二甲基硅油溶液, 并于退镜过程中多次追加喷洒祛泡来保持肠镜观察视野, 因此整体退镜时间延长, 故腹胀、腹痛症状较观察组明显, 患者依从性稍差。口服较局部用药均匀, 使消泡效果更加完全, 去除肠腔内的泡沫和黏液, 使视野明显清晰, 由数据可见, 口服二甲基硅油后对较小病变的检出率明显高于对照组。但观察组与对照组的达盲时间并无明显差别, 说明气泡的存在不足以影响检查的顺利进行, 达盲时间与医生内镜检查操作技术的娴熟有关。

总之, 聚乙二醇电解质散联合口服二甲基硅油应用于结肠镜检查, 相比于镜检过程中祛泡, 具有效果显著, 可视度高, 退镜时间缩短, 减少患者检查时的痛苦, 易耐受的特点, 有利于提高结肠镜检查舒适度, 是一种结肠镜检查前安全、有效的肠道准备方法, 值得在临床推广应用。

4 参考文献

- 1 李卫辉. 肠镜检查前后的护理体会. 吉林医学 2011; 32: 7626
- 2 Pullens HJ, Leenders M, Schipper ME, van Oijen MG, Siersema PD. No decrease in the rate of early or missed colorectal cancers after colonoscopy with polypectomy over a 10-year period: a population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 140-147 [PMID: 24815328 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.032]
- 3 Leufkens AM, van Oijen MG, Vleggaar FP, Siersema PD. Factors influencing the miss rate of polyps in a back-to-back colonoscopy study. *Endoscopy* 2012; 44: 470-475 [PMID: 22441756 DOI: 10.1055/s-0031-1291666]
- 4 Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1197-1203 [PMID: 22381531 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.005]
- 5 Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012; 44: 957-968 [PMID: 22987217 DOI: 10.1055/s-0032-1325686]
- 6 沈阳, 何小军, 吕仁更, 章由贤. 复方泛影葡胺用于肠道准备的可行性分析. 实用医学杂志 2013; 29: 2068-2069
- 7 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 8 Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 77-82 [PMID: 18005366 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01633.x]
- 9 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS). 疼痛学杂志 1994; (4): 153
- 10 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]
- 11 Vormbrock K, Mönkemüller K. Difficult colon polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 269-280 [PMID: 22816006 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.269]
- 12 Rees CJ, Bevan R. The National Health Service Bowel Cancer Screening Program: the early years. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 421-437 [PMID: 23899282 DOI: 10.1586/17474124.2013.811045]
- 13 Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1207-1214 [PMID: 21481857 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.051]
- 14 郭明浩. 结肠灌洗法在结肠镜检查前肠道准备中的应用. 中国医药导报 2014; 11: 28-31
- 15 贾兴元, 郭德祥. 结肠镜检查前不同方法肠道准备的效果对照研究. 中国肛肠病杂志 2014; 34: 48-49
- 16 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 17 王秀娟, 刘希双, 刘华, 赵文君, 尹晓燕, 鞠辉. 二甲硅油散在结肠镜术前肠道准备中的应用. 青岛大学医学院学报 2012; 48: 165-166
- 18 严慧, 刁勇. 二甲基硅油及其衍生物在消泡剂领域的研究进展. 精细与专用化学品 2010; 18: 19-23

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



肠易激综合征与糖尿病的相关性

陶文华, 严晋, 卜平

背景资料

目前慢性非传染性疾病已成为威胁我国居民健康的主要疾病。糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。2型糖尿病在全世界具有较高的发病率和死亡率, 因此, 及早发现新的糖尿病风险因素, 预防糖尿病极其重要。

陶文华, 严晋, 卜平, 扬州大学医学院江苏省中西医结合老年病防治重点实验室 江苏省扬州市 225001

作者贡献分布: 此课题由卜平与陶文华设计; 临床问卷和数据调查由陶文华与严晋操作完成; 论文写作由陶文华完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院江苏省中西医结合老年病防治重点实验室。
boping@yzu.edu.cn
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2016-02-20
修回日期: 2016-03-09
接受日期: 2016-03-13
在线出版日期: 2016-04-18

Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes

Wen-Hua Tao, Jin Yan, Ping Bo

Wen-Hua Tao, Jin Yan, Ping Bo, Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Jiangsu Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Senile Diseases, Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2016-02-20
Revised: 2016-03-09
Accepted: 2016-03-13
Published online: 2016-04-18

同行评议者

王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

Abstract

AIM: To compare the incidence of diabetes in irritable bowel syndrome (IBS) cases and matched controls.

METHODS: A total of 201 patients with IBS and 220 matched healthy controls were included in this study. Type 2 diabetes was considered an exclusion criterion in both groups. Fasting blood glucose, blood glucose at 2 h after an oral tolerance test with 75 g glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride levels were examined.

RESULTS: TC, HDL-C, and LDL-C levels were found to be elevated in the IBS group compared with the control group (TC: $4.44 \text{ mmol/L} \pm 0.87 \text{ mmol/L}$ vs $3.64 \text{ mmol/L} \pm 0.9 \text{ mmol/L}$; HDL-C: $1.51 \text{ mmol/L} \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ vs $0.93 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$; LDL-C: $3.02 \text{ mmol/L} \pm 0.19 \text{ mmol/L}$ vs $2.5 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$), although there were no significant differences in triglyceride levels between the two groups. The incidence of diabetes was significantly higher in the IBS group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Diabetes is significantly more frequent in the IBS group than in the control group. Thus, IBS may indirectly indicate a higher risk of diabetes mellitus.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Irritable bowel syndrome; Risk factor

Tao WH, Yan J, Bo P. Correlation between irritable bowel syndrome and diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1770-1774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp> DOI: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp>

dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1770

摘要

目的: 比较肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者与对照者糖尿病的发生情况。

方法: 随机选择在扬州大学医学院附属医院消化内科就诊的201例IBS患者及220例健康体检者。2型糖尿病作为两组的排除诊断标准。采用酶联免疫法测空腹血糖、2 h血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)和甘油三酯(triacylglycerol, TG)。

结果: 与对照组相比, IBS组患者糖尿病发生率明显增多, TC($4.44 \text{ mmol/L} \pm 0.87 \text{ mmol/L}$ vs $3.64 \text{ mmol/L} \pm 0.9 \text{ mmol/L}$)、HDL-C($1.51 \text{ mmol/L} \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ vs $0.93 \text{ mmol/L} \pm 0.13 \text{ mmol/L}$)、LDL-C($3.02 \text{ mmol/L} \pm 0.19 \text{ mmol/L}$ vs $2.50 \text{ mmol/L} \pm 0.15 \text{ mmol/L}$)水平升高($P < 0.05$), TG无明显差异($P > 0.05$)。年龄、糖尿病家族史、体质指数(肥胖指标), 差异均无统计学差异($P > 0.05$)。

结论: 排除糖尿病其他高风险因素, IBS组糖尿病发生率明显增多, IBS可能是糖尿病发病的一项高风险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 糖尿病; 肠易激综合征; 风险因素

核心提示: 排除糖尿病家族史, 包括: 肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病史、多囊卵巢综合征及高脂血症等高风险因素, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)组糖尿病发生率明显增高, IBS可能是糖尿病发病的一项高风险因素。

陶文华, 严晋, 卜平. 肠易激综合征与糖尿病的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1770-1774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1770.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1770>

0 引言

目前慢性非传染性疾病已成为威胁我国居民健康的主要疾病^[1]。糖尿病是一组以高血糖为

特征的代谢性疾病。高血糖是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损。糖尿病高风险因素包括家族史、肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病、多囊卵巢综合征、血脂异常^[2]。2型糖尿病在全世界具有较高的发病率和死亡率。因此, 及早发现新的糖尿病风险因素, 预防糖尿病极其重要。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病, 临床表现为腹痛、腹部不适及排便习惯改变, 目前在全球发病率非常高, 是消化科门诊中很常见的疾患^[3-5]。Gulcan等^[6]研究发现IBS患者中糖尿病前期发生率明显高于健康对照组。本研究旨在比较分析IBS伴有糖尿病患者的发生和流行, 及早发现和预防糖尿病。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-05/2015-05扬州大学医学院附属苏北人民医院、扬州市人民医院等扬州地区5家医院门诊病例。共201例IBS患者, 年龄18-60岁。所有患者均常规抽血检测血液生化, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、抗-丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、抗-人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)检查均为阴性; 粪便常规检查及培养和菌群分析未见异常; 肠道内镜检查未见异常。健康对照选自上述医院的健康体检者, 共220例。对照组入组条件: (1)无胃肠道症状和胃肠疾病; (2)排便习惯正常; (3)无腹部手术史; (4)无免疫性疾病、感染病史及近期服用药物史; (5)结肠镜检查肠黏膜无异常; (6)年龄、性别等一般资料与IBS组相匹配, 具有可比性。排除糖尿病高风险因素患者。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 249例IBS患者采用文献^[7]的诊断标准: 反复发作的腹痛或腹部不适至少6 mo, 最近3 mo内每月发作至少3 d伴有以下2项或2项以上: (1)排便后症状改善; (2)发作时伴有排便频率的改变; (3)发作时伴有粪便性状(外观)改变。其中除糖尿病高风险因素(糖尿病家族史、肥胖、妊娠其糖尿病、多囊卵巢综合征和高血压)及资料不完善的患者, 最终入组201例(80.7%)接受调查。2型糖尿病采用2006年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

■ 研究前沿

本研究采用问卷调查的形式对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)及对照组进行流行病学调查, 检测两组血糖、血脂情况, 比较分析IBS伴有糖尿病患者的发生和流行, 发现糖尿病高风险因素, 及早预防糖尿病。

■ 相关报道

Gulcan等研究发现美国IBS患者中糖尿病前期发生率明显高于健康对照组, 推测IBS可能是糖尿病前期的一种高风险因素。

■ 创新亮点

本文首次对国内IBS患者(排除糖尿病高风险因素,如家族史、年龄、高脂血症等)及对照体检组进行的血糖及血脂进行比较分析,发现IBS组糖尿病发病率明显高于对照组,提示IBS可能是糖尿病的高发因素之一。

表 1 扬州地区IBS患者及健康体检者人口特征、血糖状况和血脂水平

人口特征	IBS组(n = 201)	健康对照组(n = 220)	P值
年龄(岁)	40.7 ± 6.2	39.2 ± 7.3	>0.05
性别(男/女)	73/128	92/128	>0.05
体质量指数	24.6 ± 2.1	24.8 ± 2.3	>0.05
FBG(mmol/L)	5.88 ± 0.62	5.02 ± 0.57	<0.05
2 h PBG(mmol/L)	6.84 ± 1.15	5.4 ± 1.06	<0.05
糖尿病[n(%)]			<0.05
是	78(38.8)	35(15.9)	
否	123(61.2)	185(84.1)	
TC(mmol/L)	4.44 ± 0.87	3.64 ± 0.90	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.51 ± 0.16	0.93 ± 0.13	<0.05
LDL-C(mmol/L)	3.02 ± 0.19	2.50 ± 0.15	<0.05
TG(mmol/L)	1.20 ± 0.06	1.25 ± 0.03	>0.05

FBG: 空腹血糖; 2 h PBG: 餐后2小时血糖; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; TG: 甘油三酯。

糖尿病诊断标准^[8]: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L或餐后2 h血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 h PBG)≥11.1 mmol/L。

1.2.2 调查: 调查员为经过统一培训的消化内科研究生, 对符合IBS的患者进行调查问卷。调查问卷内容包括一般人口学特征、慢性病史、家族史、生活方式等。实验室检查包括FPG、2 h PBG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)。于早晨空腹抽取肘静脉血, 送至苏北人民医院生化室进行测定。

统计学处理 采用EpiData3.1软件录入数据, 采用SPSS17.0软件分析数据。IBS患者及健康体检者人口特征(年龄、体质量指数)采用独立样本t检验, 人口特征(性别)采用χ²检验。血糖及血脂采用方差分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 扬州市201例IBS患者中女性128例(63.7%), 男性73例(36.3%), 平均年龄40.7岁±6.2岁, 体质量指数24.6 kg/m²±2.1 kg/m², 220例健康体检组中女性128例(58.2%), 男性92例(41.8%), 平均年龄39.2岁±7.3岁, 体质量指数24.8 kg/m²±2.3 kg/m²。IBS患者与健康对照组相比, 性别、年

龄、体质量指数无明显差异(表1)。

2.2 病例组与对照组血糖情况 IBS组平均血糖5.88 mmol/L±1.62 mmol/L, 2 h PBG: 6.84 mmol/L±3.15 mmol/L, 其中伴有糖尿病78例, 对照组平均血糖5.02 mmol/L±0.57 mmol/L, 2 h PBG: 5.4 mmol/L±1.06 mmol/L, 其中伴有糖尿病35例, IBS组糖尿病发病明显增高, 有统计学差异(P<0.05, 表1)。

2.3 病例组与对照组血脂情况 与对照组相比, IBS组TC、HDL-C、LDL-C水平明显升高, 具有统计学意义。TG未见明显变化, 无统计学意义(表1)。

3 讨论

糖尿病是一种代谢性疾病, 在全国14个省市进行的糖尿病流行病学调查显示, 20岁以上的成年人糖尿病患病率9.7%^[9], 已成为威胁我国人民健康的主要疾病。糖尿病是危及健康状况的重要疾病, 具有较高的全球发病率和死亡率。因此, 及时发现糖尿病危险因素, 对积极预防糖尿病极其重要。IBS是消化道功能性疾患, 随着社会的发展, 工作生活节奏加快, 该病发病率呈上升趋势, 全球患病率为1.1%-35.5%^[10]。国内一项关于中国IBS流行病学调查现状分析显示, 国内普通人群IBS患病率为0.82%-5.67%。临床流行病学提示消化专科门诊中IBS的发病率为34.3%。由于D-IBS发病机制的多因素性、复杂性, 导致其难以治愈、症状长期存在或反

■ 应用要点

本研究在排除糖尿病其他高风险因素的前提下, 发现IBS可能是糖尿病的高风险因素, 临床上积极发现及治疗肠易激综合征, 可能是预防糖尿病的手段之一。

复发。患者频繁就医,严重影响患者生活质量和身心健康。

2型糖尿病发病危险因素包括糖尿病家族史、肥胖、年龄、种族、糖尿病前期、妊娠期糖尿病病史、多囊卵巢综合征、及高脂血症(低水平HDL-C、高水平TC占主导作用)^[2,11]。Afshin等^[12]报道随着年龄(>45岁)和体质指数增加,患2型糖尿病的风险明显增加。de Wilde等^[13]研究显示,与健康对照组相比,2型糖尿病患者更容易伴有多囊卵巢综合征或妊娠期糖尿病。同时Alexander等^[14]报道,高血压及高脂血症(低水平HDL-C、高水平TC)也是糖尿病高风险因素,同时也是代谢综合征的高风险因素。Foley等^[15]在一项大型流行病学调查显示,有糖尿病家族史更易患糖尿病。Gulcan等^[6]报道与健康对照组相比,IBS组糖尿病前期发生率明显增高,IBS可能是糖尿病高风险因素。肠易激综合征患者伴有胃肠动力改变,可能会引起餐后血糖调节异常引发糖尿病^[16]。

本研究临床搜集资料中糖尿病高风险因素高血压,糖尿病家族史多囊卵巢综合征及妊娠期糖尿病患者已排除。与对照组相比,糖尿病高风险因素,包括年龄,体质指数(肥胖指标),均无统计学差异。研究结果显示,在血脂各项参考值范围之内,IBS组TC、HDL-C及LDL-C明显增高,具有统计学意义($P<0.05$),TC、HDL-C及LDL-C升高的原因可能为便秘型肠易激综合征亚型部分患者体质指数偏高,体质指数偏重或肥胖可引起TC、HDL-C及LDL-C总体水平较正常值偏高,但未达到高脂血症诊断标准。同时我们发现,IBS患者中FBG,2h PBG明显高于健康对照组,糖尿病发病率明显高于对照组,因此,我们认为IBS可能是2型糖尿病的高风险因素。

4 参考文献

- 1 丁素琴, 杨学军, 邢丽丽, 潘京海. 北京市东城区成年人慢性病患现状及其危险因素分析. 中国健康教育 2012; 28: 188-190
- 2 Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL. 哈里森内科学(第15版). 北京: 人民卫生出版社 2003; 2109-2137
- 3 Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-2131 [PMID: 12454866 DOI: 10.1053/gast.2002.37095]
- 4 Lee EH, Kwon O, Hahm KB, Kim W, Kim

- JL, Cheung DY, Kim YJ, Kim JH, Park JJ, Joo MK. Irritable bowel syndrome-specific health-related quality of life instrument: development and psychometric evaluation. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 22 [PMID: 26882900 DOI: 10.1186/s12955-016-0423-9]
- 5 周建宁, 侯晓华, 刘南植, 朱尤庆, 罗和生, 许桦林. 武汉地区消化内科就诊患者肠易激综合征的发病情况. *胃肠病学* 2006; 15: 356-358
- 6 Gulcan E, Taser F, Toker A, Korkmaz U, Alcelik A. Increased frequency of prediabetes in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Med Sci* 2009; 338: 116-119 [PMID: 19561452 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31819f7587]
- 7 Rome Foundation. Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 307-312 [PMID: 17203570]
- 8 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 北京: 北京大学出版社, 2011: 54-109
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 10 Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin AP, Kang JY, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26818616 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240]
- 11 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- 12 Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, Singh G, Yakoob MY, Abdollahi M, Al-Hooti S, Farzadfar F, Houshiar-Rad A, Hwalla N, Koksai E, Musaiger A, Pekcan G, Sibai AM, Zaghoul S, Danaei G, Ezzati M, Mozaffarian D. The impact of dietary habits and metabolic risk factors on cardiovascular and diabetes mortality in countries of the Middle East and North Africa in 2010: a comparative risk assessment analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006385 [PMID: 25995236 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006385]
- 13 de Wilde MA, Goverde AJ, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Franx A, Fauser BC, Koster MP. Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. *Hum Reprod* 2015; 30: 1447-1453 [PMID: 25840428 DOI: 10.1093/humrep/dev072]
- 14 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214 [PMID: 12716754 DOI: 10.2337/diabetes.52.5.1210]
- 15 Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, Galletly CA. Effect of

■名词解释

IBS: 是一组持续或间歇发作,以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。

■同行评价

本文通过对IBS患者及对照体检者的血脂和血糖进行对比分析, 结合当前有关IBS和糖尿病的研究进展情况, 认为IBS可能是2型糖尿病的高风险因素。本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映本领域临床和基础研究的先进水平。

age, family history of diabetes, and antipsychotic drug treatment on risk of diabetes in people with psychosis: a population-based cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 1092-1098 [PMID: 26477242 DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00276-X]

16 Hou NN, Wang CX, Luo R, Jia HW, Qiu MC. [Relationship between gastrointestinal dyskinesia and gastrointestinal neurons in diabetic mellitus: experiment with rats]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2007; 87: 3016-3018 [PMID: 18261339]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

胃镜检查右位胃2例并文献复习

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科 江苏省南京市 211102

尹方媛, 东南大学医学院附属南京同仁医院胃镜室 江苏省南京市 211102

王盛根, 主任医师, 主要从事消化内镜基础和临床以及幽门螺杆菌相关性疾病的研究。

作者贡献分布: 王盛根完成课题的设计、胃镜检查及论文写作; 杨春与常春霞负责胃镜检查; 李兰花、王利丽、李文伦及李宇负责数据收集和分析; 尹方媛负责胃镜检查配合。

通讯作者: 王盛根, 主任医师, 211102, 江苏省南京市江宁经济技术开发区吉印大道2007号, 东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科。wcm0605@163.com

收稿日期: 2016-01-27

修回日期: 2016-03-01

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-18

Detection of dextrogastric by gastroscopy: Report of two cases and literature review

Sheng-Gen Wang, Chun Yang, Chun-Xia Chang, Lan-Hua Li, Li-Li Wang, Wen-Lun Li, Yu Li, Fang-Yuan Yin

Sheng-Gen Wang, Chun Yang, Chun-Xia Chang, Lan-Hua Li, Li-Li Wang, Wen-Lun Li, Yu Li, Department of Gastroenterology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China

Fang-Yuan Yin, Department of Gastroendoscopy, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Gen Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to Southeast University School of

Medicine, 2007 Jiyin Street, Jiangning Economic and Technological Development Zone, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China. wcm0605@163.com

Received: 2016-01-27

Revised: 2016-03-01

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-18

Abstract

To summarize the characteristics of gastroscopic manifestations of dextrogastric, two patients with dextrogastric who underwent gastroscopy were analyzed retrospectively and a literature review was performed. The two patients underwent successful gastroscopy in the left lateral decubitus position, and the gastroscopic detection was more difficult than that for normal stomach. Several important characteristics of gastroscopic manifestations were found: (1) The gastric fundus was found on the right of the cardia when the gastroscope arrived the cardia; (2) The folds of the greater curvature run contrary to the normal direction; (3) There were lakes of mucin in the gastric antrum but not in the gastric fundus. These characteristics can be used to diagnose dextrogastric by gastroscopy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroscopy; Dextrogastric; Slime lake

Wang SG, Yang C, Chang CX, Li LH, Wang LL, Li WL, Li Y, Yin FY. Detection of dextrogastric by gastroscopy: Report of two cases and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1775-1778 URL:

背景资料

有关右位胃胃镜检查征象, 虽有一些特点可循, 如: 内镜到达贲门后, 见胃底位于贲门右侧以及胃体大弯皱襞走行向左等。这些特点虽对胃镜诊断有一定价值, 但往往难以引起胃镜检查者的注意。

同行评议者

龙云, 主治医师, 昆明医科大学附属医院延安医院老年病科; 刘晨, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

■ 研发前沿

右位胃临床较为罕见, 临床对其诊断主要依赖于X线影像学等检查。胃镜检查征象上虽有些特点有助于诊断, 但往往不足以引起内镜医师的高度重视。是否有更有意义的胃镜征象有待医者进一步探索。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1775>

摘要

总结右位胃胃镜检查征象的特点, 对2例右位胃患者的胃镜检查进行回顾并结合文献进行分析。结果发现2例右位胃患者在常规左侧卧位下均能完成胃镜检查, 但较正常胃镜检查更难。在胃镜征象上有一些重要特点: (1)内镜到达贲门后, 见胃底位于贲门右侧; (2)胃体大弯皱襞走行方向与正常相反; (3)胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖。其中第3个特点可作为常规体位胃镜检查时右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃镜检查; 右位胃; 黏液湖

核心提示: 脏器转位在胃镜检查时偶可遇到, 但由于临床极少遇见此病, 在实际检查中可能有一定的漏诊。本文2例右位胃患者胃镜检查中发现, 常规左侧卧位下胃镜检查时胃底无黏液湖, 而胃窦有黏液湖。此特点可作为右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

王盛根, 杨春, 常春霞, 李兰花, 王利丽, 李文伦, 李宇, 尹方媛. 胃镜检查右位胃2例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(11): 1775-1778 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1775.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i11.1775>

0 引言

关于内脏转位患者胃镜检查征象的特点目前报道还比较少见, 既往对其胃镜检查的特点缺乏认识, 在实际检查中可能有一定的漏诊。东南大学医学院附属南京同仁医院自2007-07/2015-07行胃镜检查共34103例, 发现右位胃2例共3次, 在常规体位胃镜检查中发现一个对诊断有价值的特点: 胃底洁净无黏液湖而胃窦有黏液湖。这一特点目前罕见报道。

1 病例报告

病例1: 患者, 男, 73岁, 因上腹胀3 mo于2015-04-03入东南大学医学院附属南京同仁医院消化内科门诊。体检: 血压正常, 神志清, 精神可。腹平软, 无压痛和反跳痛, 肝脾肋下未

触及。胃镜检查: 食管-贲门: 未见异常。胃底: 黏液湖无(图1A); 皱襞变平, 血管可见; 黏膜色泽正常。胃体: 皱襞光滑, 向左走行, 黏膜红白相间, 以红为主。胃角: 形态正常, 光滑, 弧度存在。胃窦: 黏膜充血水肿, 见散在潮红斑和点状糜烂; 大弯侧有大量黄色黏液湖(图1B)。幽门: 圆, 开闭一般。十二指肠: 球部远端散在片状溃疡灶, 约0.5 cm×1.3 cm范围, 覆黄苔, 边缘充血水肿; 降部未见异常。胃镜诊断: 十二指肠球部溃疡(A1); 胆汁反流性胃炎; 右位胃。胃镜检查后追问病史, 患者诉30余岁时发现“全内脏反转”, 且诉3年前曾在东南大学医学院附属南京同仁医院行胃镜检查, 当时检查“时间较长, 难做”。经胃镜工作站查阅既往胃镜检查日期为2012-07-07, 胃镜诊断: 慢性浅表-萎缩性胃炎伴糜烂; 阅胃镜图片可见胃体皱襞走行向左, 胃底无黏液湖(图1C)而胃窦有少量黏液湖(图1D)。

病例2: 患者, 女, 53岁, 因上腹不适半年于2015-07-11入东南大学医学院附属南京同仁医院门诊。21岁时体检发现“心脏反转、全内脏反转”。体检: 血压正常, 心尖搏动位于胸骨右侧第4肋间隙。腹平软, 无压痛和反跳痛, 肝脾肋下未触及。胃镜检查: 食管-贲门未见异常。胃底: 穹隆部位于贲门右侧; 黏液湖缺乏; 皱襞呈脑回状, 血管未见; 黏膜色泽正常。胃体: 皱襞光滑, 向左走行, 黏膜红白相间, 以红为主。胃角: 弧度存在, 黏膜色泽正常。胃窦: 黏膜充血水肿, 见散在潮红斑和点状糜烂; 大弯侧有少量混浊黏液湖。幽门、十二指肠球部和降部黏膜未见明显异常。胃镜诊断: 慢性浅表性胃炎; 胃结构变形(右位胃)。

2 讨论

脏器转位是由于胚胎发育6-8 wk时脏器旋转的过程发生障碍, 导致脏器异位, 临床较为罕见, 胃镜检查时偶可遇到。郑瑞祥等^[1]和陈碧华等^[2]分别在6600例和8680例胃镜检查者中遇2例右位胃。我们在东南大学医学院附属南京同仁医院8年间34103例胃镜检查中, 仅发现2例。由于临床极少遇见此病, 既往对其胃镜检查的特点缺乏认识, 在实际检查中可能有一定的漏诊。如本文例1患者实际在东南大学医学院附属南京同仁医院先后共检查2次胃镜, 仅在末次得出正确诊断。在临床上, 仔细询问病

■ 相关报道

有关右位胃胃镜检查征象, 有报道发现内镜到达贲门后见胃底位于贲门右侧以及胃体大弯皱襞向左走行等特点。

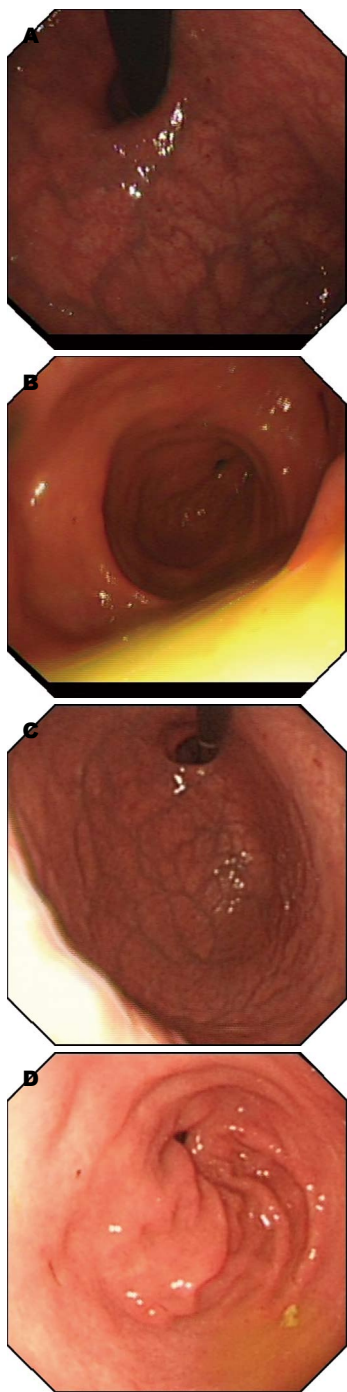


图1 病例1胃镜检查。A: 第2次检查胃底洁净无黏液湖; B: 第2次检查胃窦大弯侧有大量黄色黏液; C: 第1次检查胃底洁净无黏液湖; D: 第1次检查胃窦大弯侧有少量淡黄色黏液。

史和体格检查以及相关影像学等辅助检查, 对此病的诊断具有重要意义。在胃镜检查时, 一些胃镜下特点, 尤其在缺乏相关病史等依据时, 对此病的诊断也有重要价值。首先, 常规胃镜插入时常有一定困难。困难的环节在于胃镜由胃底插入胃体的过程。其原因在于胃轴的走向与正常相反。本文患者检查时所采取的体

位均为常规的左侧卧位。当胃镜镜端越过贲门后, 由胃底向胃体插入时, 按常规循顺时针向右, 发现胃镜难以进入胃体以至胃窦。经仔细暴露胃腔后可发现胃底位于右侧, 胃体大弯侧皱襞向左走行, 与正常相反。为适应这种变化, 在胃镜越过贲门后逆时针方向旋转镜身, 循腔进镜方顺利插入胃体。患者左侧卧位时胃镜检查虽有一定困难, 但按此要领, 我们在不改变体位下能够完成检查。田高超等^[3]及陈淑佳等^[4]分别报道6例和2例右位胃, 均可在此体位下完成检查。但另有报道需改变体位方能完成。郑瑞祥等^[1]和陈碧华等^[2]在所遇2例右位胃患者常规胃镜检查时反复多次进镜困难, 改为坐位后得以成功。而卓玛措^[5]报道2例右位胃, 经改右侧卧位检查得以顺利进行。对已确诊为内脏反转移位的患者, 有认为应采用右侧卧位进行检查^[2]。

在胃镜下所见征象上也有一些特点。上述提到的胃体大弯皱襞走行方向与正常相反即为特点之一。在所见报道^[1-5]中均提到一个共同的征象, 即右位胃患者常规体位时胃体大弯侧皱襞向左走行。因而, 这一征象可以作为右位胃患者胃镜表现的一个特点, 也可作为右位胃患者胃镜诊断的一个依据。另一征象是, 内镜到达贲门后, 见胃弯隆位于贲门右侧^[2]或大部分位于贲门右侧^[1]。我们亦有类似发现。但正常胃时胃镜下所见似乎也有一部分胃弯隆位于贲门右侧, 因而这一征象对右位胃患者胃镜诊断虽有一定价值, 但缺乏特异性。值得注意的是, 我们在本文2例患者3次胃镜检查中还发现另外一个更有价值的特点, 即: 胃底洁净无黏液湖而胃窦有黏液湖(图1), 这与正常相反。在本文例1患者末次胃镜检查时, 胃体大弯皱襞走行方向与正常相反的发现引起了我们对本病的初步警觉, 而胃底无黏液湖相反胃窦有黏液湖的现象则进一步加深了这种警觉。后一种现象的原因是, 右位胃患者在左侧卧位时胃底在上而胃窦在下, 由于重力的作用, 黏液湖自然停留于在低处的胃窦。为此, 我们认为, 常规体位进行胃镜检查时, 发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的现象, 可以作为右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

3 参考文献

- 1 郑瑞祥, 段豪. 胃镜检查右位胃2例. 中华消化内镜

■创新亮点

本文通过对2例右位胃患者3次胃镜检查的征象进行回顾分析, 除发现一些与文献报道相似的特点, 还发现一个更有价值的特点, 即: 常规左侧卧位下胃镜检查时胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖。此特点可作为常规体位胃镜检查时右位胃胃镜诊断的一个可靠依据。

■应用要点

在常规体位进行胃镜检查中, 当临床缺乏脏器转位或右位胃的病史、体格检查、尤其影像学等检查的相关依据时, 如发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的征象, 可作为胃镜下诊断右位胃的一个可靠依据。这一特点有助于提高胃镜医师对右位胃的认识, 进而提高对右位胃的诊断率。

同行评价

常规体位胃镜检查时, 如发现胃底无黏液湖而胃窦有黏液湖的征象, 可作为胃镜下诊断右位胃的一个可靠依据. 这一发现对胃镜医师在右位胃的诊断实践中有一定的指导意义.

- 杂志 2004; 21: 253
- 2 陈碧华, 孙龙宜, 卢宇. 胃内窥镜检查右位胃2例. 咸宁学院学报(医学版) 2006; 20: 484
- 3 田高超, 王秋梅, 张美丽, 马发科. 胃反位胃镜检查体会. 医学综述 2007; 13: 78-79
- 4 陈淑佳, 李鹏, 赵淑磊, 于中麟, 张澍田. 全内脏转位1例患者的胃镜检查. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 875转封三
- 5 卓玛措. 2例胃反位胃镜检查体会. 临床医药实验杂志 2007; 16: 1034-1035

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

脾脏多发脉管瘤1例

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福, 湖南省人民医院肝胆外科
湖南省长沙市 410005

谢阳云, 住院医师, 主要从事肝胆胰疾病临床诊治方向的研究。

作者贡献分布: 谢阳云、邹方、李国光及陈梅福对此文贡献均等; 此课题由谢阳云、陈梅福及李国光设计; 手术主要由陈梅福、李国光及谢阳云完成; 资料搜集和论文写作主要由谢阳云与邹方完成; 文章校编由陈梅福指导完成。

通讯作者: 陈梅福, 教授, 主任医师, 410005, 湖南省长沙市解放西路61号, 湖南省人民医院肝胆外科. xyy100200@163.com
电话: 0731-83928033

收稿日期: 2016-02-03

修回日期: 2016-03-02

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-04-18

One case of multiple vascular tumors of the spleen

Yang-Yun Xie, Fang Zou, Guo-Guang Li, Mei-Fu Chen

Yang-Yun Xie, Fang Zou, Guo-Guang Li, Mei-Fu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Hu'nan People's Hospital, Changsha 410005, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Mei-Fu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Hu'nan People's Hospital, 61 Jiefang Western Road, Changsha 410005, Hu'nan Province, China. xyy100200@163.com

Received: 2016-02-03

Revised: 2016-03-02

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-18

Abstract

Multiple vascular tumors of the spleen is a rare clinical condition. Since this condition

has no specific clinical manifestations, MRI is the preferred imaging examination. However, there is still certain difficulty in the diagnosis, and a clear diagnosis often relies on pathology. Surgery is the primary therapeutic option for multiple vascular tumors of the spleen.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Spleen; Multiple vascular tumors; Magnetic resonance imaging; Pathology; Surgical resection

Xie YY, Zou F, Li GG, Chen MF. One case of multiple vascular tumors of the spleen. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(11): 1779-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1779>

摘要

脾脏多发性脉管瘤极其少见, 通常无明显症状。核磁共振成像为首选影像学检查, 但诊断上仍存在一定难度, 最终病理切片才能明确诊断。手术治疗为脾多发性脉管瘤的首选治疗方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脾脏; 多发性脉管瘤; 核磁共振成像; 病理; 手术切除

核心提示: 原发性脾脏肿瘤是临床少见肿瘤之一, 脾脏多发性脉管瘤更为少见, 临床诊断往往存在一定难度, 手术切除为首选治疗方式。

谢阳云, 邹方, 李国光, 陈梅福. 脾脏多发脉管瘤1例. 世界华

背景资料

国内外有关于脾脉管瘤的报道不多, 临床以单纯血管瘤或单纯淋巴管瘤多见, 而多发性脉管瘤极其少见。关于脾脏多发性脉管瘤, 目前并无特异性检查手段, 难与其他疾病相鉴别, 因此研究热点和重点将是诊断标准和治疗效果评估体系的确立。

同行评议者

王卫东, 主任医师, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区

创新盘点

本文患者术前诊断上存在一定难度, 关于肿瘤的来源, 为排除嗜铬细胞瘤可能, 查明特异性指标“尿液香草扁桃酸”为阴性后, 最终考虑脾脏来源。并对比多项检查手段, 明确核磁共振成像诊断对于临床的指导意义优于计算机断层扫描。最终诊断的确立来源于病理结果, 特别是免疫表型D2-40、CD31、CD34检查阳性。

人消化杂志 2016; 24(11): 1779-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1779.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i11.1779>

0 引言

脉管瘤是起源于血管和淋巴管的良性肿瘤^[1], 原发于脾脏的不多见, 有文献统计, 脾脉管瘤仅占脾脏原发良性肿瘤的1.5%^[2], 多为先天性, 国内外有关于脾脉管瘤的报道不多。临床以单纯血管瘤或单纯淋巴管瘤多见, 而多发性脉管瘤极其少见^[3,4], 有文献报道^[5]多发性脉管瘤只占脾脏肿瘤的1.5%。原发性脾脏肿瘤是临床少见肿瘤之一, 脾脏多发性脉管瘤更为少见, 现报道1例脾脏多发性脉管瘤, 资料如下。

1 病例报告

患者, 女, 39岁。主诉: 体检发现脾脏占位3 mo余。既往史: 2002年行了“剖腹产术”, 平素偶有心悸等症状, 能进行中等体力活动。无肝炎病史, 否认外伤和输血史。体查: 心率113次/min, 腹平坦, 无胃肠形及蠕动波, 无腹壁静脉曲张。全腹无压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, Murphy征阴性, McBurney点无压痛, 双侧腰背部无抬举痛, 全腹未扪及包块, 脾肋下可及, 距左侧肋缘下(2 cm)可触及肿大之脾脏, 边缘圆钝, 质软。肝未触及。肝脾、双肾区无叩击痛。移动性浊音阴性。无胃振水音。听诊肠鸣音未见异常。入院辅查: 外院计算机断层扫描(computed tomography, CT): 脾门区占位性病变合并有脾脏侵犯。入院诊断: (1)脾占位性病变: 脾淋巴管瘤? 脾肉瘤? 血管瘤? (2)窦性心动过速。

入院后完善相关检查: 血常规, 肝肾功能, 电解质, 凝血功能等均正常, 肿瘤标志物(12套)正常。胸片提示: 双肺无实变, 心膈正常。B超提示: 脾门区多个低回声包块, 考虑占位性病变。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示: 脾内占位性病灶(图1)。考虑: 多发巨大脾血管瘤, 并局部血管瘤内少量出血、梗塞及血栓形成? 肉瘤不排除? 因患者合并有心率快, 偶尔引起心悸等症状, 不排除非典型嗜铬细胞瘤等可能, 查尿液香草扁桃酸, 尿液香草扁桃酸5.34 mg/24 h, 结合患者并无嗜铬细胞瘤的三联征表现, 基本排除嗜铬细胞瘤, 考虑占位为脾

脏来源。

术前诊断考虑为: 脾脏占位性病变: 血管内皮瘤, 纤维肉瘤? 因脾脏高度肿大, 有自发破裂的风险, 且不能完全排除恶变, 有全脾切除手术指征。因瘤体巨大, 且血运丰富, 有粗大血管与周围组织相连, 腹腔镜操作有难度, 遂予以2015-10-22在全麻下行开腹脾切除术。

术中见脾脏肿大, 约15 cm³×10 cm³×10 cm³, 其上极可见一直径约10 cm³×9 cm³×10 cm³不规则肿块, 质地坚硬, 与脾脏相连, 与胃、左肾界限尚清。结扎脾动脉后, 可见脾脏和肿块缩小。手术过程顺利, 术中出血约50 mL, 标本为脾脏和肿块, 切开肿块后, 为实性肿块, 质硬, 其中央区域内可见蚕豆大小钙化灶(图2A), 当时考虑血管内皮瘤可能。术后病理结果提示: (脾脏)多发性脉管瘤(淋巴管瘤和血管瘤混合), 伴出血、血栓形成、玻璃样变及小灶钙化, 灶状区域细胞增生活跃(图2B)。免疫组织化学及特殊染色结果: CD34(+), CD31(+), F8(+), Ki-67散在(+), CD68(+), CD8散在(+), SMA(+), D2-40(+), VG(+).

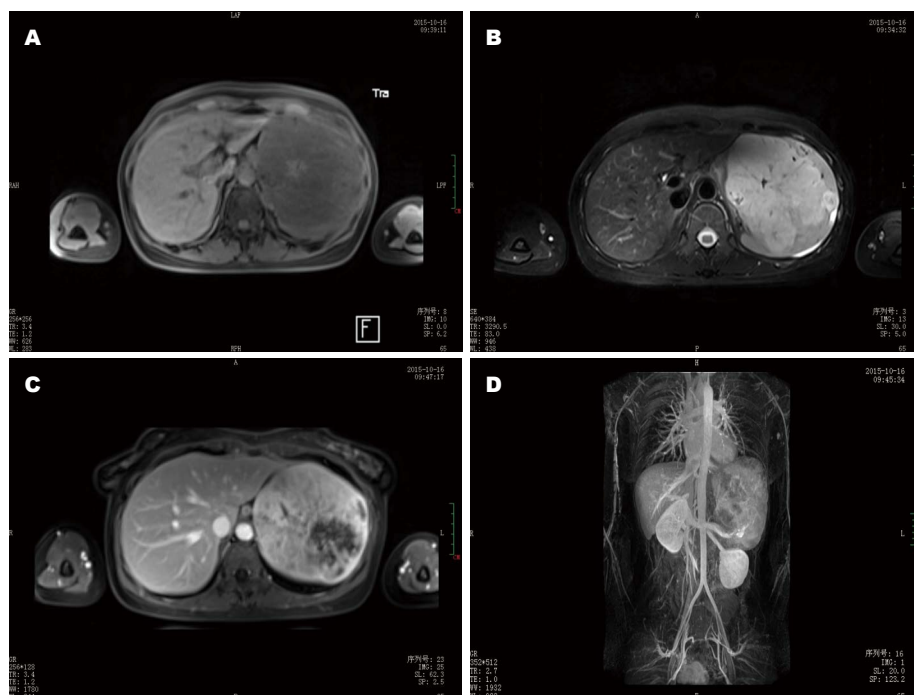
术后未发生腹腔出血、胰漏, 创伤性胰腺炎, 门静脉系栓塞等严重并发症。2015-12-03患者门诊随访: 患者无腹痛腹胀, 发热等不适。查腹部B超提示: 肝胆胰未见明显异常, 门静脉内未见血栓。

2 讨论

与其他脾脏良性肿瘤相似, 脾脏多发脉管瘤通常无明显症状^[5], 常在体检时或因其他原因行影像学检查时意外发现。本例患者无左上腹或左腰背部不适等压迫症状, 血常规和肿瘤标志物均未见明显异常。影像学特点主要表现为: 多发弥漫性类圆形低密度灶, 密度不均, 病灶边缘根据血管和淋巴管成分的多少而定^[6], 血管成分多则边界不清楚, 不均匀强化, 淋巴管成分多则密度低, 边界较清楚。镜下肿瘤由扩大的淋巴管和血管组成, 管腔大小不等, 管壁薄, 由纤维组织构成, 管腔内可见出血、血栓形成、玻璃样变及小灶钙化, 灶状区域细胞增生活跃。本病因缺乏特征性的临床表现及影像学表现, 易误诊漏诊。MRI诊断对于临床的指导意义优于CT, 被认为是最有价值的检查方法^[7]。本例患者术前根据CT和MRI结果, 初步诊断为

应用要点

脾脏多发性脉管瘤1例报道的意义在于为临床诊治少见病、疑难病例提供指导, 并最终为相关荟萃分析提供病例资料。



名词解释

脾脏多发脉管瘤: 原发于脾脏的良性肿瘤, 多为先天性, 组织成分为淋巴管瘤和血管瘤混合。

图 1 患者磁共振成像检测图. A, B: 脾内可见多发长T1稍长T2占位性病灶, 以上前为甚, 最大截面约为12 cm × 11 cm, 轮廓欠规整, 病灶内局部可见小点状稍短T1长T2混杂短T2改变, 邻近器官明显受压移位; C: 增强扫描大部分可见明显强化, 内局部未见强化; D: 平衡期、延迟期继续强化, 并可见粗大血管与占位性病灶相连。

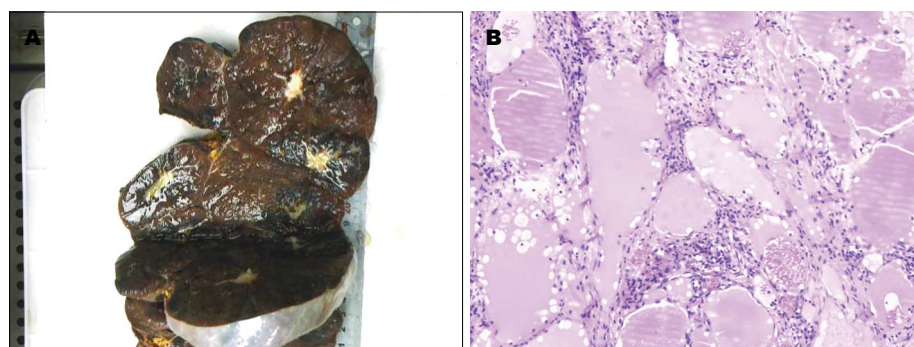


图 2 患者肿块标本和脾脏肿瘤. A: 肿块标本剖面图; B: 脾脏肿瘤HE染色(×100)。

脾脏血管瘤, 不排除来源于肾上腺肿瘤可能。术中见肿块呈实性, 质硬, 当时考虑不排除肉瘤可能。可见诊断上存在一定难度, 鉴别诊断常常较为困难, 本病例的确诊主要依靠病理诊断, 其中免疫组织化学的免疫表型D2-40、CD31、CD34检查阳性, 对脾脏多发性脉管瘤诊断有较高价值^[8]。

关于脾脏多发性脉管瘤的治疗, 脉管瘤虽然是良性肿瘤, 但这些病灶有潜在的增殖和局部侵犯的可能, 本例患者镜下病理未见局部侵犯。根据本例患者及其搜索文献报道的情况来讲, 由于脾脏的良恶性肿瘤临床鉴别较为困难, 首选手术切除^[9]。手术切缘的干净及术后定期

复查, 必要时辅以辅助治疗。

参考文献

- 杨连粤, 吕新生, 黄耿文. 原发性脾脏肿瘤的诊断与治疗. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 331-333
- 郑裕隆, 赵乾元. 原发性脾脏肿瘤785例综合分析. 中国现代医学杂志 1998; 8: 59
- 卢兆德, 赵其莲. B超诊断脾血管淋巴管瘤1例. 医用放射技术杂志 2003; 6: 77
- 徐晓武, 杨小敏, 倪仲琳. 脾脏多发性脉管瘤1例. 现代中西医结合杂志 2008; 17: 5677
- 王小岩. 脾脏血管淋巴管瘤3例. 广东医学 2004; 25: 661
- 郭学军, 刘鹏程, 王成林, 赵艳, 冯飞, 赵洋. 淋巴管瘤的影像学诊断与病理相关性分析. 临床放射学杂志 2006; 25: 1059-1062
- Tekşam M, Ozyer U, McKinney A, Kirbaş I. MR imaging and ultrasound of fetal cervical cystic

■同行评价

本文报道的脾脏
多发性脉管瘤罕
见, 值得发表。

lymphangioma: utility in antepartum treatment
planning. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 87-89 [PMID:
15957094]

8 张熔熔, 万佳艺. D2-40, CD31, CD34在脾脏脉管

瘤中的表达及意义. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18:
88-90

9 焦学龙, 郑毅雄, 林汉庭, 徐少明. 脾血管淋巴管瘤7
例并文献复习. *实用肿瘤杂志* 2008; 23: 172-174

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45.6岁 ± 24 岁, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

安增梅 副主任医师
上海市第二人民医院内分泌科

陈绍勤 副教授 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈思曾 教授 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程明亮 教授 博士生导师
贵州医科大学附属医院感染科

程树群 教授
第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁震 副主任医师
武汉协和医院消化内科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

杜潇 副教授
四川大学华西医院胃肠外科

杜雅莉 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

志谢

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

卢根娣 教授
上海长征医院

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

袁红霞 研究员
天津中医药大学

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

诸葛宇征 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 4 月 28 日 第 24 卷 第 12 期 (Volume 24 Number 12)



12/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年4月28日 第24卷 第12期 (总第524期)

述评

- 1783 胃癌影像学的研究进展

蔡嵘, 任刚

- 1791 使用超细内镜直接经口胆道检查与治疗新进展

石定, 吴冬

基础研究

- 1797 肝再生磷酸酶3对SGC7901细胞迁移侵袭及RhoC表达的影响

章宗帅, 何守搞

- 1806 TNF-
- α
- 激活大鼠胆管上皮细胞Jagged-1的表达并诱导其上皮-间质转化

李潼, 郭兵, 高杨, 于奇宏, 李锦锦, 鲜文静, 蒋帅, 郑启昌, 张勇

临床研究

- 1812 IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及其临床意义

徐峰, 于莹, 杨永红, 刘华, 王娟

文献综述

- 1819 胃食管反流病中医治疗经验小结

管华全, 谭峰, 李飞, 樊巧玲

- 1824 乙型肝炎病毒共价闭环状DNA在慢性乙型肝炎治疗中的分子生物学研究进展

李保胜, 孙殿兴

- 1832 慢性乙型肝炎抗病毒免疫治疗的新策略

周佩, 钟晓祝, 廖慧华

- 1840 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展

陈锋, 严常开

- 1846 母乳微生物种类和来源及其对新生子代作用的研究进展

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云

研究快报

- 1853 肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4在大鼠幽门结扎性肝损伤中的表达变化

王欢, 佟山, 红梅, 徐艳华, 巴图德力根, 韩志强, 图拉, 巴根那

- 1860 维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响
杨晟, 林军

临床经验

- 1866 EOX与FOLFIRI方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较
李建旺, 黄春珍, 元建华, 陈琼慧
- 1874 健康体检人群Fibrotouch受控衰减参数的相关影响因素
宋玉君, 常晓, 李晓宇, 张鹏, 田宇彬
- 1880 乌鲁木齐市社区居民非酒精性脂肪肝流行现状调查
宋江美, 咸亚静, 莫合德斯·斯依提, 林素兰
- 1885 不同病程的慢性乙型肝炎病毒感染者外周血中调节性T细胞和自然杀伤细胞的表达及相关性
张晓慧, 姜金丽, 段钟平, 陈煜
- 1891 肝移植围术期输血对术后并发症发生的影响
王淑英, 雷光林, 孙佳轶, 刘佳, 刘志国
- 1898 水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效
蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚
- 1903 肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎危险因素Meta分析
申红霞, 姜小平, 裴新伟, 郑晓, 杜文婷, 赵贝贝, 王文娟
- 1910 腹腔镜肝切除治疗肝癌合并肝硬化的短期疗效
王琦, 段键, 林杰, 黄汉飞, 徐王刚, 夏志超, 张伟鑫, 曾仲
- 1916 氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁的肠易激综合征患者的疗效评估
韩静, 孙光斌, 张宝芹, 王柏清, 李甜甜
- 1921 急诊PCI术后消化道出血的相关因素
徐意, 楼玉凤
- 1926 腹腔镜超声在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗中的应用
高楠, 牟培源, 白媛媛, 周宁新
- 1931 *MDR1* G2677T基因多态性在预测紫杉醇为主的化疗方案治疗晚期消化系难治性恶性肿瘤疗效中的价值
汪铁军, 谢中华, 郑元秀, 黄芳芳, 沈靖

病例报告

- 1938 原发性胆汁性肝硬化合并肺间质病变1例
龙历, 吴亚云

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1805 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1831 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1852 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1859 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1865 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1873 《世界华人消化杂志》栏目设置
1902 《世界华人消化杂志》正文要求
1930 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 任刚, 主任医师, 硕士生导师, 医学博士, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科. 主要从事胃肿瘤及儿童腹部肿瘤影像学及相关基础研究. 目前担任中国研究型医院学会放射学专业委员会会员, 中国教育部科技评价与评审信息系统评审专家, 上海市学位委员会论文评审专家和上海市科学技术专家库成员. 担任《世界华人消化杂志》等4本期刊的编委及审稿专家. 以第一作者发表SCI论文4篇(总IF = 8.7), 以第一作者或通讯作者发表统计源期刊论文60篇, 以负责人完成省部级及局级课题3项, 参编专业著作4本.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 12 April 28, 2016

EDITORIAL

1783 Advances in imaging of gastric cancer

Cai R, Ren G

1791 Advances in direct peroral cholangioscopy using an ultrathin endoscope

Shi D, Wu D

BASIC RESEARCH

1797 Influence of phosphatase of regenerating liver 3 on cell migration, invasion and expression of RhoC in SGC7901 cells

Qin ZS, He SG

1806 Tumor necrosis factor-alpha up-regulates expression of Jagged-1 and induces epithelial-mesenchymal transition in rat cholangiocytes *in vitro*

Li T, Guo B, Gao Y, Yu QH, Li JJ, Xian WJ, Jiang S, Zheng QC, Zhang Y

CLINICAL RESEARCH

1812 Clinical significance of IL-28B expression in HBV related hepatocellular carcinoma

Xu F, Yu Y, Yang YH, Liu H, Wang J

REVIEW

1819 Treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine

Guan HQ, Tan F, Li F, Fan QL

1824 Role of covalently closed circular DNA in treatment of chronic hepatitis B

Li BS, Sun DX

1832 New immunotherapy strategies for antiviral treatment of chronic hepatitis B

Zhou P, Zhong XZ, Liao HH

1840 Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis

Chen F, Yan CK

1846 Species and origin of microorganisms in breast milk and their effects on infants

Li SQ, Ma SQ, Yu KF, Zhu WY

RAPID COMMUNICATION

1853 Expression of MRP3 and MRP4 in pyloric ligation induced hepatic injury in rats

Wang H, Tong S, Hong M, Xu YH, Batudeligen, Han ZQ, Tula, Bagenna

- 1860 Effect of vitamin D₃ derivative MART-10 on cell growth and expression of survivin mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells

Yang S, Lin J

CLINICAL PRACTICE

- 1866 Comparison of efficacy of modified EOX and FOLFIRI regimens in treatment of metastatic gastric cancer

Li JW, Huang CZ, Yuan JH, Chen QH

- 1874 Factors influencing controlled attenuation parameter measured by Fibrotouch in healthy individuals

Song YJ, Chang X, Li XY, Zhang P, Tian ZB

- 1880 Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in community residents in Urumqi city

Song JM, Xian YJ, Mohedesi-Siyiti, Lin SL

- 1885 Expression of regulatory T cells and natural killer cells in peripheral blood of patients in different stages of chronic hepatitis B virus infection

Zhang XH, Lou JL, Duan ZP, Chen Y

- 1891 Effect of perioperative blood transfusion on postoperative complications after liver transplantation

Wang SY, Lei GL, Sun JY, Liu J, Liu ZG

- 1898 Clinical efficacy of silybin combined with entecavir for treatment of patients with post-hepatitis cirrhosis

Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG

- 1903 Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Shen HX, Lou XP, Chang XW, Zheng X, Du WT, Zhao BB, Wang WJ

- 1910 Short-term efficacy of laparoscopic hepatectomy for treating hepatocellular carcinoma with cirrhosis

Wang Q, Duan J, Lin J, Huang HF, Xu WG, Xia ZC, Zhang WX, Zeng Z

- 1916 Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with trimebutine in patients with irritable bowel syndrome accompanied with anxiety and depression

Han J, Sun GB, Zhang BQ, Wang BQ, Li TT

- 1921 Risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency percutaneous coronary intervention

Xu Y, Lou YF

- 1926 Application of laparoscopic ultrasound in robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors

Gao N, Mu PY, Bai YY, Zhou NX

- 1931 Value of *MDR1* G2677T genetic polymorphism in predicting efficacy of acitaxel-based chemotherapy in refractory advanced gastrointestinal malignancies

Wang TJ, Xie ZH, Zheng YX, Huang FF, Shen J

CASE REPORT

- 1938 One case of primary biliary cirrhosis with pulmonary interstitial lesions

Long L, Wu YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 12 April 28, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Ren, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical School, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胃癌影像学的研究进展

蔡嵘, 任刚

蔡嵘, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放疗科 上海市 200025

任刚, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科 上海市 200092

任刚, 主任医师, 主要从事胃肿瘤及儿童腹部肿瘤影像学及相关基础研究。

上海交通大学医学院科研基金资助项目, No. 09XJ21013
上海市卫生局科研基金资助项目, Nos. 2010029, 2010057
上海市科学技术委员会科研基金资助项目, No. 124119a0300
上海市教育委员会科研基金资助项目, No. 12YZ304

作者贡献分布: 本文综述由蔡嵘完成; 任刚审校。

通讯作者: 任刚, 主任医师, 200092, 上海市杨浦区控江路 1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科。
rengang527@163.com

收稿日期: 2015-12-14

修回日期: 2016-02-05

接受日期: 2016-02-22

在线出版日期: 2016-04-28

Advances in imaging of gastric cancer

Rong Cai, Gang Ren

Rong Cai, Department of Radiotherapy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai 200025, China

Gang Ren, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai 200092, China

Supported by: Scientific Research Fund of Shanghai Jiaotong University Medical School, No. 09XJ21013; Scientific Research Fund of Shanghai Health Bureau, Nos. 2010029 and 2010057; Scientific Research Fund of Shanghai Science and Technology Commission, No. 124119a0300; Scientific Research Fund of Shanghai Municipal Education Commission, No. 12YZ304

Correspondence to: Gang Ren, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical School, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. rengang527@163.com

Received: 2015-12-14

Revised: 2016-02-05

Accepted: 2016-02-22

Published online: 2016-04-28

Abstract

Due to the advances in imaging technology, the diagnosis, staging, and efficacy evaluation of gastric cancer by imaging are continuously improving. This paper comprehensively analyzes different imaging methods in cancer research, focusing on new imaging techniques for the diagnosis and treatment of gastric cancer, their advantages and limitations in clinical application, and the opportunities and challenges. Radiologists can take the initiative to collaborate with relevant clinical departments through a multidisciplinary platform with an open mind in the face of various problems presented clinically, understand the requirements for standardized diagnosis and treatment of gastric cancer, and fully communicate with imaging equipment providers and engineering and technical personnel to explore more methods and indicators to improve the diagnosis of this malignancy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Imaging; Advances

Cai R, Ren G. Advances in imaging of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1783-1790

背景资料

随着影像技术的迅猛发展, 用于胃癌诊断、分期及疗效评价与随诊的影像检查手段日趋多样, 诊断水平不断提高, 除了传统的钡餐造影外, 还包括超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、多层螺旋CT(multi-detector CT, MDCT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT等。

同行评议者

吴晶涛, 主任医师, 江苏省苏北人民医院医学影像科, 扬州大学临床医学院

■ 研发前沿

得益于影像学软硬件技术的进步, 其在胃癌诊断中发挥着日渐重要的作用。虽然从术前分期到临床疗效评价, 影像学还面临着诸多无法回避的劣势, 但在面对挑战的同时, 也为胃癌影像学的发展提供了难得的机遇。

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1783.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1783>

摘要

得益于影像学软硬件技术的进步, 胃癌诊断、分期及疗效评价与随诊的影像检查水平不断提高。本文将针对当前胃癌研究热点, 综合分析不同影像检查方法, 侧重于影像学新技术在胃癌诊断与治疗中的研究现状, 对其在临床应用中的优势与局限性进行客观的评价, 并对其面临的机遇与挑战进行展望。影像科医师可通过多学科平台, 主动地与相关临床科室开展协作, 以开放的心态面对临床提出的各种问题, 深入了解胃癌规范化诊疗的需求, 并和影像设备提供商及工程技术人员充分沟通, 探索更多的手段和指标, 不断推动胃癌影像学向精细化和实用化方向发展。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 影像学; 进展

核心提示: 本文将总结分析不同影像检查方法, 侧重于影像学新技术在胃癌诊断与治疗中的研究现状, 对其在临床应用中的优势与局限性进行客观的评价, 并对其面临的机遇与挑战进行展望。

蔡嵘, 任刚. 胃癌影像学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1783-1790 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1783.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1783>

0 引言

随着影像技术的迅猛发展, 用于胃癌诊断、分期及疗效评价与随诊的影像检查手段日趋多样, 诊断水平不断提高。除了传统的钡餐造影外, 包括超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)、多层螺旋CT(multi-detector CT, MDCT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT等。本文将总结分析不同影像检查方法, 侧重于影像学新技术在胃癌诊断与治疗中的研究现状, 对其在临床应用中的优势与局限性进行客观的评价, 并对其面临的机遇与挑战进行展望。

1 胃癌术前分期的影像学进展

胃癌的能谱曲线不同于正常的胃壁组织, 故

可利用能谱曲线分析癌肿在胃壁内的侵犯深度; 同时, 胃周脂肪组织碘浓度(能谱曲线)的变化规律可反映肿瘤在胃周脂肪间隙内的浸润范围, 有研究者^[1]发现利用单能模式重建动脉期及门静脉期影像, 进行碘-脂肪物质分离定量分析, 测量胃癌周围和正常胃周脂肪间隙内的碘浓度值, 受浸润脂肪碘浓度高于无浸润脂肪, 从而明确手术切除范围。Pan等^[2]采用70 keV影像获得的信噪比可将胃癌T分期的准确度从普通CT的74%提高到82%。1986年, Le Bihan等^[3]首次提出了体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)理论, 2年后, Le Bihan等^[4]首次将IVIM-磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)应用于临床。IVIM采用双指数模型来描述随着b值的增加, 组织信号的衰减变化过程, 这样可以避免传统DWI缺乏共识的b值及伪扩散对表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的影响, 其估算出的定量参数将能更准确的分别反应组织分子扩散及微循环灌注。其信号强度的衰减方程式: $S_b/S_0 = (1-f)\exp(-bD) + f\exp[-b(D+D^*)]$, 其中S = 体素内信号强度, b值为扩散敏感因子, D = 单纯扩散系数, D* = 假性扩散系数, f = 灌注分数。IVIM-DWI参数D值、D*值、f值对鉴别胃癌及其邻近正常胃壁有一定帮助。2014年有多篇核MRI, 尤其是利用DWI进行胃癌T分期的文献[5-8]发表, 且来自不同医学中心, 表明DWI成像正以其高肿瘤组织信号对比度的优势引起胃癌影像研究者的关注。但是, 正常组织在DWI图像上往往信号衰减明显, 成为判断肿瘤在胃壁内浸润深度的不利因素, 其对T分期的应用价值及相关评价标准尚待大样本研究证实。扩散敏感梯度的b值若取较高值, 这样测得的ADC值将更接近于组织的真实扩散值^[9]。但当采用高b值成像时, 组织解剖结构显示不清晰, 信噪比和图像质量下降。张晓鹏等^[10]对于多个b值DWI的研究结果表明, DWI选取b = 1000 s/mm²时, 既使得图像的对比值相对较高, 胃腔内容物的信号受到充分的抑制, 显著突出癌肿信号, 又使得癌肿的ADC值更为接近于其真实值。目前研究^[11-13]多采用高b值(800-1000 s/mm²), 以尽量减少血管灌注的影响。

双能量CT的出现为N分期提供了新的评价手段, Lv等^[14]通过对管状腺癌、印戒细胞癌的转移淋巴结和非转移淋巴结进行能谱分

析, 发现在动脉期两组转移淋巴结与非转移淋巴结之间的碘浓度、碘浓度比等有差异, 从而可以区分淋巴结的转移情况。Li等^[15]利用宝石CT能谱最佳keV及信噪比准确地测量淋巴结的能谱数据, 使用K最邻近结点算法(K-nearest neighbor algorithm, KNN)将淋巴结分期的总体准确度提高到96.33%。Heye等^[16]利用最佳keV和优化能量影像进行N分期, 将其总体精确度分别提高到82%和85%。尽管以CT为主的研究文章非常多, 但至今尚无为各方说认同的淋巴结转移的影像评价手段和标准出台。受到空间分辨率和软组织分辨率的双重限制, 目前无论超声、CT、MRI及PET均难以准确评价5 mm以下的小淋巴结转移情况, 而这部分淋巴结又占据了胃癌转移淋巴结相当多的部分。所以, 无论联合数目、形态和强化等多种指标, 或应用能谱CT、MRI扩散成像甚至PET-SUV等各种分子或功能影像学手段, 又或联合各种生物学行为指标建立人工智能模型进行评价, 均无法实际解决N分期水平不高的临床现实^[17]。Meta分析^[18]中, 影像学N分期准确率在50%-70%不等。目前情况下, 除了等待影像学分辨率的进一步改进, 或淋巴结MRI特异性造影剂的推广应用, 影像学N分期水平短期内较难有根本的改善。

一项临床大宗研究^[19]数据表明, 在CT评价为M0的胃癌患者中, 诊断性腹腔镜探查仍能发现其中23%的患者有腹膜转移。主要原因在于CT对一些早期转移征象的定性困难。研究者应重视胃癌腹膜转移影像学征象的研究, 对照腹腔镜探查结果, 对一些早期征象进行挖掘和总结, 如污迹征、卷发征和小肠系膜皱褶征等。同时, 积极探索能谱CT及物质分离技术定量指标和MRI高分辨率成像等新手段的应用, 这可能成为提高胃癌腹膜转移影像学诊断水平的突破点。Yamada等^[20]发现转移瘤与肝细胞肝癌能谱特征存在较大差异, 而与原发肿瘤能谱特征接近。Lv等^[14]亦发现肝脏微小转移瘤与肝脏小囊肿具有不同的能谱曲线及能谱特征, 从而能有效地将两者鉴别开来。PET-CT也可检测到隐匿性转移病灶, 从而改变胃癌的分期与临床治疗方案, 但由于受到空间分辨率的限制, PET-CT对于腹膜转移的判定并不优于MDCT^[21]。

2 胃癌原发病灶检测的影像学进展

随着能谱成像技术及后处理功能的不断完善,

根据物质在不同能量X线下衰减系数的不同来实现物质分离。研究^[22,23]表明, 早期胃癌标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)高于正常胃壁, 且静脉期NIC要高于动脉期, 表明胃癌具有延迟强化的特点。早期胃癌及正常胃壁动脉期和静脉期能谱曲线均呈下降型, 早期胃癌能谱曲线位于正常胃壁上方, 对应的能谱曲线更为陡直。双源CT双能量扫描成像也有助于早期胃癌的定性及定量诊断。Mun等^[24]最早将MRS应用于胃癌的诊断, 采用点分辨技术(point resolved spectroscopy, PRESS), 在1.5 T及9.4 T场强内, 获得了正常胃壁的MRS信号, 并且发现胃癌病灶内脂质峰的降低以及乳酸盐、胆碱峰的上升具有诊断意义。高分辨魔角自旋MRS(high-resolution magic angle spinning MRS, HR-MAS MRS)可以直接检测组织, 并获得高分辨力波谱^[25-27]。Calabrese等^[28]应用HR-MAS MRS技术对离体胃标本进行研究, 结果提示相关化合物浓度, 诸如三酰甘油、胆碱、甘氨酸及丙氨酸水平可以成为鉴别胃癌的重要生化指标。此外, 原发胃癌标准摄取值(standard uptake value, SUV)高低与肿瘤的大小及侵犯深度有关, 即随着肿瘤对胃壁浸润深度的加深, SUV值随之升高, 这对肿瘤的T分期有一定的参考价值。但是对于一些特殊类型的胃癌, 如黏液腺癌、印戒细胞癌等多为低摄取, 这可能与肿瘤细胞表面葡萄糖运转蛋白的数量即代谢功能变异, 导致¹⁸F-FDG摄取过低或排除过快有关。由于受到假阳性与假阴性的影响, PET-CT对于早期胃癌的检出率非常低。同时受到空间分辨率的影响, 其对进展期胃癌的诊断准确率也不及MDCT^[29,30]。

3 胃癌转移淋巴结的影像进展

胃癌淋巴结阳性转移的正确评估存在许多争论和疑问亟待解决。既往多以淋巴结的大小(短径)、形态、分布、淋巴结门有无改变、有无融合、有无包膜外侵袭以及增强方式等指标作为参考标准, 淋巴结转移的敏感性和可靠性不高。

能谱CT(gemstone spectral CT, GSCT)是在继承原有MSCT优点的基础上, 将单参数成像变为多参数成像, 由原来的混合能量成像变为单能量成像的能谱成像。对同1例患者的胃壁原发病灶与区域淋巴结选取大小相同的适当

■ 创新盘点

Le Bihan等首次提出了体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)理论并将IVIM-DWI应用于临床. IVIM采用双指数模型来描述随着b值的增加, 组织信号的衰减变化过程, 这样可以避免传统DWI缺乏共识的b值及伪扩散对ADC的影响.

的兴趣区(region of interest, ROI), 获得碘、水含量分布散点图, 并获得不同keV下的CT值及能谱衰减曲线. 动脉期获得胃壁原发病变与区域淋巴结的能谱衰减曲线, 若淋巴结曲线与胃壁病变曲线大致重叠, 即判定为淋巴结转移. 许琦等^[31]报道GSCT组评估淋巴结转移的病理符合率高于双源CT组(dual source CT, DSCT). 庞丽芳等^[32]发现转移性淋巴结与非转移性淋巴结的碘基值比率不同, 并且不同类型腺癌转移淋巴结亦存在差异. 最佳单能图像可以提高胃癌N分期的准确性, N分期符合率高达80%^[2]. 万娅敏^[33]研究显示: 120 keV图像胃癌患者N分期符合率为62.8%, 而70 keV图像可以将N分期符合率提高至74.4%. 可将淋巴结碘浓度平均值1 mg/mL及1.3 mg/mL作为判断少量淋巴结转移组及多量淋巴结转移组的阈值^[34].

MRI中的DWI序列对较小的转移性淋巴结的检出率很高. 在选择测量淋巴结径短时, DWI序列对转移淋巴结诊断的符合率甚至可以高100%^[35,36]. 转移淋巴结的ADC值明显低于非转移性淋巴结, 这可能与生物组织中水分子的扩散与生物膜结构、大分子的吸附作用及体液的黏滞度有关. 2004年, 日本学者Takahara等^[37]开发了一种新的检测肿瘤技术, 在DWI的基础上, 将其与EPI及短反转时间反转恢复(short time inversion recovery, STIR)脂肪抑制技术相结合, 产生了一种新的脉冲序列: 反转恢复回波平面弥散序列(STIR-DWI-EPI). 由于采用了全身大范围的扫描, 并加以3D后处理重建, 其成像效果和临床意义与PET有许多相似之处, 因此也被形象的称为MR“类PET”技术, 又称为磁共振背景抑制全身弥散成像(whole-body diffusion-weighted imaging with back-ground suppression, WB-DWI). WB-DWI可以进行一次性、大范围的全身扫描, 能对肿瘤是否转移及术前病灶可切除性进行评估. 徐艳琦等^[38]研究结果表明WB-DWI对胃癌的全身筛查和早期诊断具有重要意义, 对胃癌的N分期亦有重要价值. 腹部DWIBS选择b值在500-1000 s/mm²较合适. DWIBS序列诊断转移淋巴结除图像信号外, 如能结合淋巴结直径及ADC值, 能够提高转移性淋巴结的检出率.

近年来随着分子影像学的发展, 一种新型的对比剂: 超微超顺磁性氧化铁颗粒(ultra small superparamagnetic iron oxide, USPIO)逐渐应用

于淋巴结转移的诊断与鉴别诊断. USPIO可以被正常淋巴结中的网状内皮细胞所摄取, 导致T2弛豫时间缩短, 使正常淋巴结在质子密度加权成像及T2加权像上呈低信号, 而转移性淋巴结由于网状内皮细胞被肿瘤细胞所破坏而失去摄取USPIO的能力, MRI上呈相对高信号, 从而有助于正常淋巴结与转移淋巴结的鉴别, 其准确性可高达90%以上. 对于微转移淋巴结, 有时也会产生假阴性, 降低敏感性; 纤维化、滤泡增生或炎性反应性淋巴结摄取USPIO的能力也会降低, 从而造成假阳性的结果, 降低特异性. USPIO的操作有其特殊的流程, 需要先行MRI平扫, 后将USPIO对比剂缓慢滴注8 h至患者体内, 24-36 h后再行扫描. 与常规对比剂相比, 繁琐的操作步骤极大地限制了其在临床的广泛应用, 目前尚处在科研阶段.

PET-CT对胃癌转移灶的检测有不可比拟的优势, 并且在胃的淋巴引流区域内, 对其造成干扰的因素较少, 通过采用延迟显像等技术的处理, PET-CT对诊断胃癌淋巴结的假阳性率很低. PET-CT对于淋巴结的判定具有较高的特异性与阳性预测值, 因此对于CT不能明确是否转移的肿大淋巴结, PET-CT可以凸显自身的优势. 有研究认为, 由于PET-CT空间分辨率所限, 对直径5 mm左右的淋巴结转移往往显示假阴性, 即使结合了CT, PET-CT对微小代谢增高的转移淋巴结的检出仍有限, 但特异性较高, 更具有临床治疗意义. 但总体来说, PET-CT对于胃癌淋巴结的检出率不及CT, 原因包括: 胃肠蠕动造成的生理性摄取掩盖小淋巴结的检出; 位于癌旁的转移淋巴结可能被原发病灶的放射性所掩盖而出现假阴性; 受空间分辨率的影响; 部分融合的转移淋巴结误认为是单个淋巴结; 对于存在微转移的正常大小淋巴结, ¹⁸F-FDG摄取可以不增高而出现误判.

共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)可以在活体观察黏膜表面以下深达250 μm的显微结构, 做出相当于病理组织学的即时诊断. CLE诊断转移淋巴结的敏感性和阳性预测值可以达到80%以上, 并能提供淋巴结转移的具体数目, 优于CT和EUS等技术. 但CLE诊断转移淋巴结的特异性仅为68%, 提示其对阴性转移淋巴结判断有一定限制. 因此CLE诊断转移淋巴结真正应用于临床实践还需要进一步的改进^[39]. CLE无需对标本

进行切片、固定, 可对术中切除的腹腔淋巴结即刻进行检查, 并做出即时诊断, 与术中冰冻检查相比具有简单、快速的优点, 减少手术等待时间, 降低了临床病理医生的工作负担, 是一种潜在的取代术中组织学检查或者辅助组织学诊断的新技术。

超声双重造影(double contrast-enhanced ultrasonography, DCUS)检查对胃癌阳性淋巴结的判断不光看最短径, 同时兼顾局部血供情况, 即局部淋巴结出现肿瘤组织典型的动脉期“正性显影”和静脉期“负性显影”的特点, 不管淋巴结最短径大小均判断为阳性。俞耀军等^[40]研究显示根据淋巴结个数进行N分期, DCUS和螺旋CT对阳性淋巴结判断总的符合率及N1、N2和N3的符合率, 两者比较无显著性差异。这至少说明DCUS检查对阳性淋巴结判断的准确性与螺旋CT相当, 其在胃癌术前淋巴分期中有一定的应用价值。

4 胃癌前哨淋巴结影像学进展

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是指首先接受肿瘤转移的一个或一组淋巴结。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是判断淋巴结转移的金标准。SLNB的关键在于准确定位SLN。将少量水溶性碘造影剂局部注射, 通过淋巴引流到达淋巴系统, 之后进行CT扫描, 这种方法称为间接CT淋巴结造影(indirect CT lymphography, CTILG)。目前一般采用胃镜胃癌旁黏膜下注射2 mL非离子型造影剂后, 分别于5、10、20 min行CT扫描并采集图像。24 h后于肘静脉推注非离子型造影剂后并分别行动脉期、门脉期、静脉期及延迟期扫描多期增强扫描。剖腹后可定位的胃癌, 用针头于选取3个不同点分别于浆膜下注射亚甲蓝各1 mL。收集被染色的SLN, 同时记录其所属的组别、站数。造影剂注射部位是在肿瘤及周围浆膜下, 其流动方向与肿瘤的淋巴引流方向一致, 能够有针对性的反映肿瘤的局部淋巴引流特征。间接CT淋巴造影能显示转移淋巴结的充盈缺损, 从而可分辨转移性淋巴结。染色法SLNB可以比较准确检出胃癌SLN, 可用于胃癌SLN的定位, 但仅限于早期胃癌的诊断。联合应用间接CT淋巴造影、多期增强扫描及术中蓝染色结合术后病理检查结果, 可进一步提高SLNB诊断胃癌周围淋巴结转移的准确

性, 降低假阴性率。

5 胃癌新生血管形成的影像学评估

MDCT灌注成像技术是从血流动力学方面为胃癌诊断提供信息。1991年Miles等^[41,42]首次提出了CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)的概念。CTPI是目前体外无创获得胃血流动力学数据的唯一方法, 经工作站处理得到CT灌注伪彩图, ROI, 并测得相应的血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、对比剂平均通过时间(mean transmit time, MTT)和表面通透性(permeability surface, PS)4个灌注参数值。胃癌新生毛细血管内皮细胞间连接不紧密, 基膜发育不完善, 有较高的通透性, 使肿瘤组织较正常组织的灌注值明显升高。对应的BF、BV和PS伪彩图病灶区域红色为主、夹杂少许黄色, 直观地显示了肿瘤区域最有活性的部分, 而MTT图多表现为病灶区域蓝色为主、夹杂少许黄色, 提示肿瘤部位血流量大, 血管内流速快。

6 胃癌分化程度及病理分型的影像学评估

MDCT灌注成像是一种功能成像方法, 可以提供肿瘤的血流动力学信息。CTPI的理论基础为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律。采用CT体部灌注扫描序列对靶层面以病灶最大层面为中心进行灌注扫描。灌注参数一般包括: BF、达峰时间(time to peak, TTP)、Patlak血容量(Patlak blood volume, PBV)、Patlak表面通透性(Patlak permeability surface, PPS)。后处理软件自动计算出肿瘤的相关灌注参数值。朱勇等^[43]根据肿瘤细胞不同分化程度将44例胃癌患者分成高分化组和低分化组, 研究显示: 低分化胃癌组BF值与高分化胃癌组比较无统计学差异, 而TTP值、PBV值、PPS值低分化胃癌组与高分化胃癌组比较差异均有统计学意义。反映了两组病例在血流动力学和血管功能方面的差异性, 也反映了肿瘤生物学的相关特性。研究表明, 双能量CT通过碘基图、水基图可以定量测量出病灶水和碘的浓度值等, 而这些与肿瘤的组织分化程度有相关性, 从而在评价胃癌病理分型及分化程度方面展现出良好的临床应用前景。陈丽红等^[44]研究发现胃非黏液腺癌组的碘浓度、碘浓度比均高于黏液腺癌组; 印戒细胞癌虽属于黏液腺

应用要点

影像科医师可通过多学科平台, 以开放的心态面对临床提出的各种问题, 深入了解胃癌规范化诊疗需求, 并和影像设备提供商及工程技术人员充分沟通, 探索更多的手段和指标, 不断推动胃癌影像学向精细化和实用化方向发展。

■名词解释

扩散加权成像(DWI): 是通过采用梯度磁场自旋回波技术成像反映人体组织内水分子的随机布朗运动特点, 测量水分子扩散运动过程中局部受限的程度和方向, 进而间接反映感兴趣区组织内微观结构的变化及特点。

癌, 但增强后所测得的碘浓度却明显高于黏液腺癌。低分化型胃癌碘浓度值高于中高分化型, 且呈现出分化程度越低碘浓度越高的趋势。

7 胃癌术前新辅助化疗及术后辅助放化疗的影像学评估

根据2014年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)胃癌临床实践指南, 对于局部进展期胃癌, 首选诊疗计划要求术前进行多学科评估, 以确定是否行新辅助治疗。根据RECIST标准, 肝、肺或淋巴结等类球形转移病灶可作为胃癌的可测量靶病灶。而对于胃癌原发灶, 因癌肿胃壁形态不固定, 厚度易受胃腔充盈度影响; 同时因溃疡形态多样, 不利于前后测量比较的一致性和可重复性, 故不建议作为可测量靶病灶。而排除胃癌原发灶后, 相当部分的胃癌放化疗患者, 尤其是新辅助放化疗者, 可能无合适的评估靶病灶。研究发现, 新辅助化疗后CT对于胃癌T分期的准确性仅为57%, 这主要是由于CT对于治疗后组织纤维化与肿瘤复发有时难以鉴别, 这点与EUS相似。面对挑战, 研究者尝试不依赖于胃癌形态的功能影像和分子影像学指标进行疗效评价。

DWI可以通过对胃癌在化疗前后的原发病灶形态学及ADC值改变来评价其早期疗效, 但目前尚缺乏大家广泛认可的判定标准。目前已有一项胃癌新辅助化疗和一项食管胃交界部癌新辅助放化疗的研究^[45,46], 均证实放化疗后肿瘤的ADC值升高率在不同病理退缩率分级间存在差异; ADC值升高明显者, 术后病理镜下肿瘤细胞残余比例小。

PET通过SUV值来衡量病灶对¹⁸F-FDG的摄取量, 目前多采用比较化疗后SUV值下降的程度来评价胃癌新辅助化疗的疗效^[47-49]。研究^[47]发现, 胃癌放化疗后早期代谢反应组(SUV值下降>30%)的患者3年生存率明显高于无反应组, 且早期代谢反应指标是能够预测R0术后复发的唯一因素。但是, PET的缺陷也是显而易见的, 大约有1/4-1/3的胃癌病例(包括黏液腺癌)在PET上无明显代谢增高, 无法进行有效的疗效评价; SUV测量值在不同条件下存在差异, 所以其稳定性有待提高。此外, 有研究^[47,48]表明, 放化疗诱导的混杂效应(如炎症反应)能干扰¹⁸F-FDG的摄取, 导致评估结果出现偏差。同

时, 受限于卫生经济学因素, 也不利于临床短期反复应用。

唐磊等^[50]对24例局部进展期胃癌新辅助化疗预后和ADC的关系研究后表明: 胃癌新辅助化疗后ADC值变化率在不同预后组间的差异有统计学意义, ADC值升高明显者长期生存比例较高, 且数值差异明显(中位ADCentire: 23% vs 1%)。反映肿瘤整体特性的ADCentire值预测效能优于反映肿瘤高活性部分的ADCmin值。但进一步的ROC曲线分析表明, ADC值预测效能并不高, 明显低于以病理退缩率为分组标准的研究。在胃侵袭性评价中, 除临床和手术参数外, 病理性ADC值也是一个独立的预后因素^[51]。

8 结论

得益于影像学软硬件技术的进步, 其在胃癌诊断中发挥着日渐重要的作用。虽然从术前分期到临床疗效评价, 影像学还面临着诸多无法回避的劣势, 但在面对挑战的同时, 也为胃癌影像学的发展提供了难得的机遇。影像科医师可通过多学科平台, 主动地与相关临床科室开展协作, 以开放的心态面对临床提出的各种问题, 深入了解胃癌规范化诊疗的需求, 并和影像设备提供商及工程技术人员充分沟通, 探索更多的手段和指标, 不断推动胃癌影像学向精细化和实用化方向发展。

9 参考文献

- 1 Bolus DN. Dual-energy computed tomographic scanners: principles, comparisons, and contrasts. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 944-947 [PMID: 24270117 DOI: 10.1097/RCT.000000000000028]
- 2 Pan Z, Pang L, Ding B, Yan C, Zhang H, Du L, Wang B, Song Q, Chen K, Yan F. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging. *PLoS One* 2013; 8: e53651 [PMID: 23424614 DOI: 10.1371/journal.pone.0053651]
- 3 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407 [PMID: 3763909 DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909]
- 4 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168: 497-505 [PMID: 3393671 DOI: 10.1148/radiology.168.2.3393671]
- 5 Huo X, Yuan K, Shen Y, Li M, Wang Q, Xing L, Shi G. Clinical value of magnetic resonance imaging in preoperative T staging of gastric cancer and postoperative pathological diagnosis.

- Oncol Lett* 2014; 8: 275-280 [PMID: 24959260 DOI: 10.3892/ol.2014.2135]
- 6 Liu S, He J, Guan W, Li Q, Zhang X, Mao H, Yu H, Zhou Z. Preoperative T staging of gastric cancer: comparison of diffusion- and T2-weighted magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38: 544-550 [PMID: 24733002 DOI: 10.1097/RCT.000000000000090]
 - 7 Joo I, Lee JM, Kim JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Prospective comparison of 3T MRI with diffusion-weighted imaging and MDCT for the preoperative TNM staging of gastric cancer. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 814-821 [PMID: 24677322 DOI: 10.1002/jmri.24586]
 - 8 Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Lee MW, Choi D, Kim KM. Upper abdominal gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for the detection of gastric cancer: Comparison with two-dimensional multidetector row CT. *Clin Radiol* 2014; 69: 827-835 [PMID: 24837701 DOI: 10.1016/j.crad.2014.03.017]
 - 9 Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45: 169-184 [PMID: 12595101 DOI: 10.1016/S0720-048X(02)00303-0]
 - 10 张晓鹏, 唐磊, 孙应实, 李洁, 曹崑. 胃癌MR扩散加权成像扩散敏感因子的选择及其与常规序列的对照研究. *中华放射学杂志* 2007; 41: 1339-1343
 - 11 Shinya S, Sasaki T, Nakagawa Y, Guiquing Z, Yamamoto F, Yamashita Y. The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1378-1381 [PMID: 17708258]
 - 12 Zhang XP, Tang L, Sun YS, Li ZY, Ji JF, Li XT, Liu YQ, Wu Q. Sandwich sign of Borrmann type 4 gastric cancer on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2481-2486 [PMID: 22099950 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.021]
 - 13 Avcu S, Arslan H, Unal O, Kotan C, Izmirli M. The role of diffusion-weighted MR imaging and ADC values in the diagnosis of gastric tumors. *JBR-BTR* 2012; 95: 1-5 [PMID: 22489399 DOI: 10.5334/jbr-btr.62]
 - 14 Lv P, Lin XZ, Li J, Li W, Chen K. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. *Radiology* 2011; 259: 720-729 [PMID: 21357524 DOI: 10.1148/radiol.11101425]
 - 15 Li C, Zhang S, Zhang H, Pang L, Lam K, Hui C, Zhang S. Using the K-nearest neighbor algorithm for the classification of lymph node metastasis in gastric cancer. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012: 876545 [PMID: 23150740 DOI: 10.1155/2012/876545]
 - 16 Heye T, Nelson RC, Ho LM, Marin D, Boll DT. Dual-energy CT applications in the abdomen. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: S64-S70 [PMID: 23097169 DOI: 10.2214/AJR.12.9196]
 - 17 Giganti F, Orsenigo E, Arcidiacono PG, Nicoletti R, Albarello L, Ambrosi A, Salerno A, Esposito A, Petrone MC, Chiari D, Staudacher C, Del Maschio A, De Cobelli F. Preoperative locoregional staging of gastric cancer: is there a place for magnetic resonance imaging? Prospective comparison with EUS and multidetector computed tomography. *Gastric Cancer* 2016; 19: 216-225 [PMID: 25614468 DOI: 10.1007/s10120-015-0468-1]
 - 18 Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S3-S18 [PMID: 21837458 DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6]
 - 19 Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006; 191: 134-138 [PMID: 16399124 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.10.015]
 - 20 Yamada Y, Jinzaki M, Tanami Y, Abe T, Kuribayashi S. Virtual monochromatic spectral imaging for the evaluation of hypovascular hepatic metastases: the optimal monochromatic level with fast kilovoltage switching dual-energy computed tomography. *Invest Radiol* 2012; 47: 292-298 [PMID: 22472797 DOI: 10.1097/RLI.0b013e318240a874]
 - 21 Kwee RM, Kwee TC. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10502-10509 [PMID: 26457011 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10502]
 - 22 朱晓雷, 申玉兰, 林晓珠, 刘燕, 陈克敏. 宝石能谱CT在胃的癌前病变及早期胃癌诊断中的初步应用. *诊断学理论与实践* 2011; 10: 428-433
 - 23 王芳, 高剑波, 梁盼. CT能谱曲线及碘含量测定在早期胃癌诊断中的应用价值. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 243-247
 - 24 Mun CW, Cho JY, Shin WJ, Choi KS, Eun CK, Cha SS, Lee J, Yang YI, Nam SH, Kim J, Lee SY. Ex vivo proton MR spectroscopy (1H-MRS) for evaluation of human gastric carcinoma. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 861-870 [PMID: 15234456 DOI: 10.1016/j.mri.2004.01.045]
 - 25 Tugnoli V, Schenetti L, Mucci A, Parenti F, Cagnoli R, Righi V, Trinchero A, Nocetti L, Toraci C, Mavilla L, Trentini G, Zunarelli E, Tosi MR. Ex vivo HR-MAS MRS of human meningiomas: a comparison with in vivo 1H MR spectra. *Int J Mol Med* 2006; 18: 859-869 [PMID: 17016616 DOI: 10.3892/ijmm.18.5.859]
 - 26 Celda B, Monleón D, Martínez-Bisbal MC, Esteve V, Martínez-Granados B, Piñero E, Ferrer R, Piquer J, Martí-Bonmatí L, Cervera J. MRS as endogenous molecular imaging for brain and prostate tumors: FP6 project "eTUMOR". *Adv Exp Med Biol* 2006; 587: 285-302 [PMID: 17163172 DOI: 10.1007/978-1-4020-5133-3_22]
 - 27 Lyng H, Sitter B, Bathen TF, Jensen LR, SundfØr K, Kristensen GB, Gribbestad IS. Metabolic mapping by use of high-resolution magic angle spinning 1H MR spectroscopy for assessment of apoptosis in cervical carcinomas. *BMC Cancer* 2007; 7: 11 [PMID: 17233882 DOI: 10.1186/1471-2407-7-11]
 - 28 Calabrese C, Pisi A, Di Febo G, Liguori G, Filippini G, Cervellera M, Righi V, Lucchi P, Mucci A, Schenetti L, Tonini V, Tosi MR, Tugnoli V. Biochemical alterations from normal mucosa to gastric cancer by ex vivo magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1386-1395 [PMID: 18559553 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2676]

同行评价

本文主要阐述了影像学新技术在胃癌诊断与治疗中的研究现状及其展望,文章有一定的新意,对国内外研究进展把握度较好,文献新颖度适中,对读者有一定益处。

- 29 Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim BT, Kim HS. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79: 183-188 [PMID: 20226612 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.02.005]
- 30 Cayvarlı H, Bekiş R, Akman T, Altun D. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Gastric Cancer Recurrence. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2014; 23: 76-83 [PMID: 25541930 DOI: 10.4274/mirt.83803]
- 31 许琦, 张建军, 章文叙, 董云飞, 刘铁. 宝石能谱CT对胃癌区域淋巴结转移的诊断价值. *浙江医学* 2015; 34: 454-457
- 32 庞丽芳, 张欢, 宋立涛, 潘自来, 丁蓓, 宋琦, 杜联军, 林晓珠, 陈克敏. 宝石CT能谱成像在胃癌诊断中的初步应用研究. *外科理论与实践* 2011; 16: 244-247
- 33 万娅敏. 双能量CT对胃癌患者术前病理分级及分期的临床研究. 郑州: 郑州大学, 2014
- 34 嘉宝. 双源CT双能力成像评价胃癌淋巴结转移的应用. 沈阳: 中国医科大学, 2012
- 35 Hasbahceci M, Akcakaya A, Memmi N, Turkmen I, Cipe G, Yildiz P, Arici DS, Muslumanoglu M. Diffusion MRI on lymph node staging of gastric adenocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 392-400 [PMID: 26029642 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.06]
- 36 周竹萍, 何健, 刘松, 管文贤, 包善华, 俞海平. 磁共振弥散加权成像对胃癌淋巴结转移的诊断价值. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 225-229
- 37 Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275-282 [PMID: 15468951]
- 38 徐艳琦, 徐芹艳, 孙西河, 董鹏, 王锡臻, 常光辉, 葛艳明. 全身磁共振背景抑制扩散成像对胃癌原发病灶筛查及N分期的价值. *临床放射学杂志* 2012; 31: 1741-1745
- 39 杨竞. 共聚焦激光显微内镜在胃癌腹腔淋巴结转移中的诊断价值研究. 北京: 解放军军医进修学院, 2013
- 40 俞耀军, 何慧疗, 盛维为, 卢明东, 孙维建, 李丕宏, 王飞海, 郑志强, 程建敏, 祁旦巳. 术前超声双重造影评价胃癌淋巴结转移. *中华普通外科杂志* 2013; 28: 86-89
- 41 Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet* 1991; 337: 643-645 [PMID: 1671994 DOI: 10.1016/0140-6736(91)92455-B]
- 42 Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol* 1991; 64: 409-412 [PMID: 2036562 DOI: 10.1259/0007-1285-64-761-409]
- 43 朱勇, 何光武, 傅燕飞, 王斌, 陆峻, 陈尚凡. 多层螺旋CT灌注成像对胃癌病理分化程度评估的研究. *实用放射学杂志* 2015; 31: 75-77
- 44 陈丽红, 段青, 薛蕴菁, 孙斌, 葛慧婷. CT能谱成像在术前评估胃癌患者病理类型的临床价值. *中华放射学杂志* 2013; 47: 634-637
- 45 Giganti F, De Cobelli F, Canevari C, Orsenigo E, Gallivanone F, Esposito A, Castiglioni I, Ambrosi A, Albarello L, Mazza E, Gianolli L, Staudacher C, Del Maschio A. Response to chemotherapy in gastric adenocarcinoma with diffusion-weighted MRI and (18) F-FDG-PET/CT: correlation of apparent diffusion coefficient and partial volume corrected standardized uptake value with histological tumor regression grade. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 1147-1157 [PMID: 24214734 DOI: 10.1002/jmri.24464]
- 46 De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, Cellina M, Esposito A, Agostini G, Albarello L, Mazza E, Ambrosi A, Socci C, Staudacher C, Del Maschio A. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 2013; 23: 2165-2174 [PMID: 23588582 DOI: 10.1007/s00330-013-2807-0]
- 47 Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wiedner H, Weber WA, Becker K, Buck AK, Dobritz M, Fink U, Ulm K, Schuster T, Schwaiger M, Siewert JR, Krause BJ. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2012-2018 [PMID: 18381939 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0934]
- 48 Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1972-1980 [PMID: 1432158]
- 49 Lee DH, Kim SH, Im SA, Oh DY, Kim TY, Han JK. Multiparametric fully-integrated 18-FDG PET/MRI of advanced gastric cancer for prediction of chemotherapy response: a preliminary study. *Eur Radiol* 2015 Nov 28. [Epub ahead of print] [PMID: 26615555]
- 50 唐磊, 孙应实, 李子禹, 张晓鹏, 曹崑, 李晓婷, 陕飞, 李子然, 季加孚. 磁共振扩散加权成像表观扩散系数值与局部进展期胃癌新辅助化疗预后的关系. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 221-226
- 51 Giganti F, Orsenigo E, Esposito A, Chiari D, Salerno A, Ambrosi A, Albarello L, Mazza E, Staudacher C, Del Maschio A, De Cobelli F. Prognostic role of diffusion-weighted MR imaging for resectable gastric cancer. *Radiology* 2015; 276: 444-452 [PMID: 25816106 DOI: 10.1148/radiol.15141900]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



使用超细内镜直接经口胆道检查与治疗新进展

石定, 吴冬

石定, 吴冬, 宁波市第二医院消化科 浙江省宁波市 315012

石定, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化疾病的内镜诊疗研究。

作者贡献分布: 石定负责课题设计与论文写作; 吴冬负责文献资料搜集、分析。

通讯作者: 石定, 主任医师, 硕士生导师, 315012, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院消化科。
shidingyuhang@163.com
电话: 0574-83871152

收稿日期: 2015-12-29
修回日期: 2016-01-28
接受日期: 2016-02-18
在线出版日期: 2016-04-28

Advances in direct peroral cholangioscopy using an ultrathin endoscope

Ding Shi, Dong Wu

Ding Shi, Dong Wu, Department of Gastroenterology, Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo 315012, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ding Shi, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ningbo No. 2 Hospital, 41 Xibei Street, Ningbo 315012, Zhejiang Province, China. shidingyuhang@163.com

Received: 2015-12-29
Revised: 2016-01-28
Accepted: 2016-02-18
Published online: 2016-04-28

Abstract

Some endoscopists have reported the usefulness of direct peroral cholangioscopy for the diagnosis and therapy of bile duct lesions. Advantages of direct peroral cholangioscopy

(POC) using an ultra-slim endoscope include use of conventional endoscopy equipment, operation by a single endoscopist, and superior image quality of the biliary tree with easy application of enhanced endoscopy and a large working channel. Although ultra-slim endoscopes are usually used for direct peroral cholangioscopy, direct scope insertion is considerably difficult. Moreover, this technique still has some severe complications and limitations. Continuous development of specialized endoscopes and accessories is expected to facilitate the diagnostic and therapeutic roles of direct POC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peroral cholangioscopy; Ultra-slim endoscope; Bile duct diseases

Shi D, Wu D. Advances in direct peroral cholangioscopy using an ultrathin endoscope. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1791>

摘要

一些内镜学者报道了使用超细内镜直接经口胆道检查和治疗胆道疾病。使用超细内镜直接经口胆道检查与治疗的优点在于使用常规的内镜、单人操作、高质量的胆道图像和较大的内镜钳道。但是直接经口胆道内镜的插入是困难的。而且该技术有一些严重的并发症和局限性。进一步开发专门用于直接胆道检查和治疗的内镜及配件是必要的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

背景资料

直接经口胆道内镜检查是指使用非特异性内镜、通常是超细内镜直接进入胆总管的检查方法。早期流行的子母镜、近年出现的SpyGlass系统由于操作复杂、昂贵易损等原因未能得到广泛应用。直接经口胆道内镜无需购买专门胆道内镜系统, 成本低、图像清晰, 能允许一些内镜配件的使用而备受关注。

同行评议者

毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

■ 研发前沿

本文主要探讨目前国内外直接经口胆道内镜检查与治疗的研究现状, 包括使用设备、检查方法、技术成功率、诊断与治疗的应用、局限性等, 系统全面的分析直接经口胆道内镜的应用前景, 为临床直接经口胆道内镜的广泛开展提供有价值的参考。

关键词: 经口胆道镜; 超细内镜; 胆管疾病

核心提示: 超细胃镜作为经口胆道镜可以进入胆道检查和治疗胆道疾病, 有独特的优势, 但操作繁琐, 有一定的失败率, 还存在一些严重的并发症和局限性, 因此需要进一步开发专门用于直接胆道检查的内镜及配件。

石定, 吴冬. 使用超细内镜直接经口胆道检查与治疗新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1791>

0 引言

直接经口胆道内镜检查被描述于1977年, 是指使用非特异性内镜、通常是超细内镜(经鼻胃镜或小儿内镜)直接进入胆总管的检查方法^[1]。20世纪80年代后期流行子母镜进行胆道检查。由于其操作复杂、昂贵易损, 也不能提供清晰的图像而逐渐淡出人们的视野^[2-4]。近年出现的SpyGlass系统尽管较子母镜有了较大的改进, 但因其图像质量、价格昂贵等因素目前仍然很难推广^[5]。直接经口胆道内镜无需购买专门胆道内镜系统, 不仅设备易得, 比子母镜和SpyGlass系统成本低、图像清晰, 而且能允许一些内镜配件的使用而备受关注。但目前将内镜直接插入胆管的方法尚不成熟, 成功率不能保证。本文主要探讨直接经口胆道内镜的方法和应用, 他对胆道疾病的诊断及治疗有显著的优势和应用前景。

1 设备和方法

1.1 设备 主要设备: 日本Fujinon ED-450XT5十二指肠镜; 日本Olympus TJF-240十二指肠镜; EG-530NW, GIF-XP260NS(Olympus Co., Tokyo, Japan)、GIF-XP160、GIF-XP180、GIF-N180(Olympus Corporation, Center Valley, PA United States)超细胃镜, 多使用外径为4.9-5.9 mm、长1100 mm、工作通道2 mm的超细内镜^[6,7], 目前尚没用商业专用的直接经口胆道内镜, 专用的直接经口胆道内镜只是作为一种原型而未被用于商业用途^[8]。附属设备: 专用球囊导管4-5 Fr外径, 球囊直径11-15 mm(B5-2Q Olympus)或普通取石球囊; 0.035 in及0.021 in斑马导丝等。

1.2 方法 报道的直接经口胆道内镜检查方法有串联技术、徒手插入、外套管球囊协助插入

及圈套器辅助插入。

1.2.1 串联技术: 在经内镜逆行胰胆管造影(encoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)下行乳头括约肌切开或柱状球囊扩张, 扩张至10-12 mm后退出十二指肠镜, 先将导丝引入胆总管, 撤出十二指肠镜保留导丝, 在X线引导下, 沿导丝插入超细内镜经十二指肠乳头进入胆总管。此种技术导丝移位比较常见^[9-11]。

1.2.2 徒手插入: 见于大多数的研究。先进行乳头括约肌切开, 用球囊扩张至10 mm以上。(1)球囊导管直接引入: 用十二指肠镜插入一根导丝或一根5 Fr的可拆卸球囊导管至肝内胆管或狭窄上游, 将球囊充气使球囊锚定于肝内胆管或狭窄部位上方, 然后将球囊导管近端的手柄与导管分离后对导管进行适当的堵塞以防球囊漏气, 退出十二指肠镜及导丝, 然后将内镜按“J”字形沿球囊导管插入至胆管^[7,9,12,13]介入时, 需要将球囊从工作通道中撤出, 这样会导致内镜在胆管内的位置不稳定。此外在一些病例中要在胆管内锚定球囊是困难的, 尤其是在内有胆管狭窄或胆总管明显扩张的病例;(2)球囊导管间接引入: 用3-0丝线将0.021 in斑马导丝软头前端绑定于普通取石球囊的导管上, 约于球囊后2-3 mm处, 制成引导超细胃镜进镜的球囊。导丝“引导装置”。切开乳头 ≥ 8 mm并球囊扩张 ≥ 10 mm, 用十二指肠镜将0.035 in斑马导丝超选插至合适的靶胆管, 沿此导丝将“引导装置”的取石球囊(连同连结在其前部的0.021 in导丝并行)经十二指肠镜工作通道送至靶胆管并充气锚定。球囊充气直径应略大于该处胆管, 充气直径由注入球囊气体量控制。轻拉球囊导管确认锚定牢固后, 退出0.035 in斑马导丝, 用血管钳钳夹阻断取石球囊近端操作部导管后剪断, 使操作部离断, 取一圆锥形探针(大头针)经球囊充气管断面开口插入进行封堵以防球囊漏气, 松开血管钳后顺利退出十二指肠镜, 超细胃镜工作通道沿“引导装置”的0.021 in导丝经口插入直至胆道内, 停止注气并吸干胆道内气体及胆汁等, 通过镜子工作通道或“引导装置”的取石球囊导丝通道注入生理盐水使胆道镜有清晰视野^[14];(3)Kautz法直接引入: 该方法被Kautz等描述用于不经过十二指肠镜工作通道植入胆管支架^[15,16]。Beyna等^[17]用该方法进行直接经口胆道内镜引入。使用的配件为Kautz导引装置。首先通过ERCP将

此导引装置植入肝内胆管, 将此装置前段弯曲成类似乳头切开刀拉开时的形状, 移除体外的手柄。退出十二指肠镜后, 沿该装置插入超细内镜经乳头进入胆管。上述三种方法的共同特点均是引入装置铆钉于肝内胆管或狭窄段上方, 降低了引入装置的移位率, 从而提高了将内镜进入胆管的成功率。

1.2.3 外套管球囊协助插入: 在距离外套管远端65-75 cm处开一个允许内镜通过的侧孔, 将内镜从侧孔插入外套管, 连同外套管一起插入至十二指肠球部, 给外套管球囊充气锚定后, 将胃镜撤出, 插入超细内镜, 直接进入括约肌切开或球囊扩张的十二指肠主乳头。但现在可使用的外套管相对于超细内镜很大, 通过外套管操作困难^[18,19]。

1.2.4 圈套器辅助插入: ERCP下行乳头柱状球囊扩张, 扩张至10-12 mm后退出十二指肠镜, 助手应用圈套器套住超细胃镜弯曲部收紧, 超细胃镜带着收紧的圈套器进镜至扩张过的乳头开口处, 调节内镜大小旋钮弯曲内镜对准开口(多数情况下为向左并上抬内镜先端), 助手轻微牵引圈套器并适当逆时针旋转镜身即可顺利进入胆道, 必要时针对远端胆管迂曲的患者可经活检钳道插入导丝作为引导。通常超细胃镜可弯曲先端约6 cm可进入胆总管中上段^[20]。

2 技术成功率

应用徒手插入技术时, 推荐使用德国韦泽尔生产的5 Fr直径15 mm的球囊导管。一个非随机的比较研究显示, 直接球囊导管引入与导丝引入的成功率分别为95.2%和45.5%^[9,21]。另外一些文献报道了相似的成功率(81.0%-93.3%)^[6,13,22]。国内球囊导管间接引入的成功率为100%(12/12)^[14]。与球囊导管直接引入相比, 球囊导管间接引入似乎更为实用。外套管球囊协助出入技术的技术成功率83.3%和100%^[18,19]。在一个随机对照试验中直接经口胆道内镜检查与子母镜比较成功率相似^[23]。圈套器辅助插入见于国内的报道^[20]。尽管报道圈套器辅助插入的成功率为100%(8/8), 但毕竟例数太少, 可重复性需要进一步验证。

3 诊断和治疗应用

直接经口胆道内镜的诊断适应证及可能的介入如表1。目前直接经口胆道内镜最大的优势是使用非专用内镜、单人操作和经济实用等^[5]。直接经口胆道内镜不仅能在内镜直视下使用

表 1 直接经口胆道内镜诊断适应证与可能的治疗

诊断适应证	可能的治疗
评估不能确定的胆管狭窄性质	内镜碎石
鉴别不能确定的胆管内充盈缺损	内镜下取出结石
评估胆道造影模棱两可的发现	内镜下胆管引流
诊断和确定胆占位性病变的范围	内镜下切除
明确胆道出血的原因、探查碎石	内镜下肿瘤烧灼治疗
后胆管内残留结石	

较大的活检钳进行胆道活检, 而且可以使用内镜下窄带成像技术显示黏膜的表面结构和微血管情况^[24,25]。高分辨率的图像和事实上的胆道内镜检查可以根据不规则的血管和表面特征帮助区别肿瘤和非肿瘤性狭窄。但到目前为止, 胆道恶性肿瘤的视觉标准和相应的诊断领域还没有充分的建立。

2 mm工作通道的超细内镜进行直接胆道内镜检查允许一个宽组合的治疗介入以及多数胆总管结石的清除。小的胆管结石可以在内镜直视下使用5 Fr的网篮或其他配件取出^[26]。大的结石可以使用激光或液电碎石^[27,28]。内镜直视下液电碎石或激光碎石也是直接经口胆道内镜的优势之一, 具有很高的成功率^[26,29]。胆管内肿瘤也可以在内镜直视下使用亚离子凝固技术治疗^[30,31]。如果ERCP不能通过复杂的胆管狭窄, 内镜直视下可以鉴别胆道狭窄的位置、活检和直接引流^[11], 即可以在植入合适的导丝后放置5 Fr的塑料支架或鼻胆管引流^[32]。也可在内镜直视下进行肝内胆管或胆囊管导丝超选植入^[11,33,34]。

直接经口胆道内镜在中国也得到了一定发展, 开展胆总管内镜直视下检查治疗, 包括活检、液电激光碎石、残余碎石的清除、氩离子电凝等^[35-38]。直接经口内镜对胆总管残余结石的诊疗中有着不错的效果, 但方法较为繁琐, 有着一定的失败率^[37,39,40]。直接经口内镜在胆道梗阻, 胆管肿瘤的诊断鉴别中有独特的优势, 可以直接活检获得病理结果, 安全性及活检率较高^[38,41-43]。

4 局限性

目前直接经口胆道内镜的劣势在于必须对乳头进行较大的切开或扩张; 直接经口胆道内镜仅能在胆管直径>8 mm的病例进行, 这样对于胆管弥漫性狭窄的患者进行直接经口胆道内

■ 相关报道

直接经口胆道内镜在国内得到了一定发展, 开展胆总管内镜直视下检查治疗, 包括活检、液电激光碎石、残余碎石的清除等。直接经口内镜对胆总管残余结石的诊疗有着不错的效果, 但方法较为繁琐, 有着一定的失败率。直接经口内镜在胆道梗阻, 胆管肿瘤的诊断鉴别中有独特的优势, 可以直接活检获得病理结果, 安全性及活检率较高。

■ 创新盘点

目前直接经口胆道内镜检查与治疗在国内开展并不广泛, 临床研究资料较少, 限制了这一技术在国内的广泛应用, 本文系统全面评估了直接经口胆道内镜检查与治疗的研究现状, 为临床医生提供了有价值的参考。

镜是困难的; 球囊锚定不是总能成功的, 尤其在无胆管狭窄的患者。此外, 球囊锚定后直接胆道内镜插入的操作相对复杂。需要设计容易插入有一定稳定性和胆管内定位的专用内镜。奥林巴斯公司设计了一种直接经口胆道内镜一代和二代原型正在进行临床评价^[44,45]。

5 并发症

直接胆道内镜检查的安全性仍然是不确定的, 因为少见但严重的不良事件, 尤其是空气进入门静脉或肝静脉系统, 通过未闭的卵圆孔进入左侧循环时有发生^[46-48]。该并发症可能与内镜阻塞乳头开口, 空气进入胆管导致胆管内压力增高有关。为了降低这种严重的并发症, 我们强烈推荐以下安全措施: (1)以最小量向胆管内送入空气, 或使用二氧化碳气或生理盐水盥洗^[1,49,50]; (2)内镜插入胆管前尽量扩大十二指肠乳头开口, 可以进行大的乳头括约肌切开或进行球囊扩张至10 mm以上; (3)如果可行的话, 避免黏膜创伤, 所报道的空气栓塞主要出现在乳头括约肌切开的患者。锚定的球囊可能也涉及一个特殊的危险, 因为在动物研究中, 过度膨胀锚定球囊导致胆管穿孔^[12]。这种球囊后来从市场上自动撤出。到目前为止, 在发表的最大病例数量的文献中, 术后胆管炎的发生率是10%-14%, 尽管手术前后已使用预防性抗生素^[13,45]。在许多的病例中, 直接胆道内镜仅仅局限于胆总管检查, 因为内镜不能进入小的胆管^[23]。中国直接胆道内镜检查开展的较少, 关于并发症的研究见于个别报道, 常见的并发症为发热、胆管炎、穿孔、胰腺炎、胆漏发生几率较少^[14,35,39,41]。

6 结论

超细胃镜作为经口胆道镜可以进入胆道检查和治疗胆道疾病, 有独特的优势, 应用前景广阔, 但操作繁琐, 有一定的失败率, 该技术还存在一些严重的并发症和局限性, 因此需要进一步研究开发该技术, 目前适用于常规ERCP无法明确诊断和治疗困难的胆总管疾病。

7 参考文献

- 1 Tringali A, Lemmers A, Meves V, Terheggen G, Pohl J, Manfredi G, Häfner M, Costamagna G, Devière J, Neuhaus H, Caillol F, Giovannini M, Hassan C, Dumonceau JM. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of

- Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2015; 47: 739-753 [PMID: 26147492 DOI: 10.1055/s-0034-1392584]
- 2 Igarashi Y, Ukita T, Inoue H, Ishiguro J, Ogawa S, Satou M, Maetani I, Sakai Y. Clinical evaluation of the peroral cholangioscopy using a new videoscope. *Diagn Ther Endosc* 1999; 5: 231-237 [PMID: 18493506 DOI: 10.1155/DTE.5.231]
- 3 Manta R, Frazzoni M, Conigliaro R, Maccio L, Melotti G, Dabizzi E, Bertani H, Manno M, Castellani D, Villanacci V, Bassotti G. SpyGlass single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study. *Surg Endosc* 2013; 27: 1569-1572 [PMID: 23233008 DOI: 10.1007/s00464-012-2628-2]
- 4 Monga A, Ramchandani M, Reddy DN. Per-oral cholangioscopy. *J Interv Gastroenterol* 2011; 1: 70-77 [PMID: 21776429]
- 5 Moon JH, Choi HJ. The role of direct peroral cholangioscopy using an ultraslim endoscope for biliary lesions: indications, limitations, and complications. *Clin Endosc* 2013; 46: 537-539 [PMID: 24143317 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.537]
- 6 Omuta S, Maetani I, Ukita T, Nambu T, Gon K, Shigoka H, Saigusa Y, Saito M. Direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope for biliary lesions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 60-64 [PMID: 24463081]
- 7 Parsi MA, Stevens T, Vargo JJ. Diagnostic and therapeutic direct peroral cholangioscopy using an intraductal anchoring balloon. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3992-3996 [PMID: 22912549 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.3992]
- 8 Parsi MA. Direct peroral cholangioscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 1-5 [PMID: 24527174 DOI: 10.4253/wjge.v6.i1.1]
- 9 Moon JH, Ko BM, Choi HJ, Hong SJ, Cheon YK, Cho YD, Lee JS, Lee MS, Shim CS. Intraductal balloon-guided direct peroral cholangioscopy with an ultraslim upper endoscope (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 297-302 [PMID: 19394010 DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.019]
- 10 Larghi A, Waxman I. Endoscopic direct cholangioscopy by using an ultra-slim upper endoscope: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 853-857 [PMID: 16650553]
- 11 Waxman I, Chennat J, Konda V. Peroral direct cholangioscopy-guided selective intrahepatic duct stent placement with an ultraslim endoscope. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 875-878 [PMID: 19922912 DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.017]
- 12 Waxman I, Dillon T, Chmura K, Wardrip C, Chennat J, Konda V. Feasibility of a novel system for intraductal balloon-anchored direct peroral cholangioscopy and endotherapy with an ultraslim endoscope (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1052-1056 [PMID: 20855066 DOI: 10.1016/j.gie.2010.06.048]
- 13 Meves V, Ell C, Pohl J. Efficacy and safety of direct transnasal cholangioscopy with standard ultraslim endoscopes: results of a large cohort study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 88-94 [PMID: 23849816 DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.032]
- 14 李健, 郭绍举, 张竞超, 徐成山, 邹小英, 王雪芳. 经口直接胆道镜治疗十二指肠镜取石困难患者的疗效观

- 察(含视频). 中华消化内镜杂志 2015; 32: 24-28
- 15 Kautz G. Transpapillary bile duct drainage with a large-caliber endoprosthesis. *Endoscopy* 1983; 15: 312-315 [PMID: 6628340]
 - 16 Kautz G, Reers B, Sprakel B, Keferstein RD, Sulkowski U, Fiedler C. [More successful and cost effective--the non-transendoscopic method of TPCD]. *Z Gastroenterol* 1993; 31 Suppl 2: 149-153 [PMID: 7483703]
 - 17 Beyna T, Lenze F, Hengst K, Ullerich H. A new anchoring technique for accessing the bile duct during direct peroral cholangioscopy using the guide probe of Kautz. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E372-E373 [PMID: 23012028]
 - 18 Choi HJ, Moon JH, Ko BM, Hong SJ, Koo HC, Cheon YK, Cho YD, Lee JS, Lee MS, Shim CS. Overtube-balloon-assisted direct peroral cholangioscopy by using an ultra-slim upper endoscope (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 935-940 [PMID: 19327480 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.043]
 - 19 Tsou YK, Lin CH, Tang JH, Liu NJ, Cheng CL. Direct peroral cholangioscopy using an ultraslim endoscope and overtube balloon-assisted technique: a case series. *Endoscopy* 2010; 42: 681-684 [PMID: 20669079 DOI: 10.1055/s-0030-1255616]
 - 20 黄永辉, 常虹, 姚炜, 黄雪彪, 张耀朋, 王晔. 圈套器辅助超细胃镜实施经口直接胆道镜技术的初步应用. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 86-88
 - 21 Mori A, Ohashi N, Nozaki M, Yoshida A. Feasibility of duodenal balloon-assisted direct cholangioscopy with an ultrathin upper endoscope. *Endoscopy* 2012; 44: 1037-1044 [PMID: 23108772 DOI: 10.1055/s-0032-1309467]
 - 22 Albert JG, Friedrich-Rust M, Elhendawy M, Trojan J, Zeuzem S, Sarrazin C. Peroral cholangioscopy for diagnosis and therapy of biliary tract disease using an ultra-slim gastroscope. *Endoscopy* 2011; 43: 1004-1009 [PMID: 21823068 DOI: 10.1055/s-0030-1256623]
 - 23 Pohl J, Meves VC, Mayer G, Behrens A, Frimberger E, Ell C. Prospective randomized comparison of short-access mother-baby cholangioscopy versus direct cholangioscopy with ultraslim gastroscopes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 609-616 [PMID: 23680176 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.177]
 - 24 Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Moriyasu F, Gotoda T. Peroral cholangioscopic diagnosis of biliary-tract diseases by using narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 730-736 [PMID: 17905015]
 - 25 Kim HK, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Min SK, Park JK, Cho YD, Park SH, Lee MS. Early bile duct cancer detected by direct peroral cholangioscopy with narrow-band imaging after bile duct stone removal. *Gut Liver* 2011; 5: 377-379 [PMID: 21927669 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.3.377]
 - 26 Moon JH, Ko BM, Choi HJ, Koo HC, Hong SJ, Cheon YK, Cho YD, Lee MS, Shim CS. Direct peroral cholangioscopy using an ultra-slim upper endoscope for the treatment of retained bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2729-2733 [PMID: 19623165 DOI: 10.1038/ajg.2009.435]
 - 27 Pohl J, Ell C. Direct cholangioscopy: new horizons for complex intraductal treatments under direct high-resolution visualization. *Gastroenterology* 2013; 144: 270-271 [PMID: 23219960 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.052]
 - 28 Nakaji S, Hirata N, Shiratori T, Kobayashi M, Inase M. Endoscopic lithotripsy with peroral direct cholangioscopy using a conventional endoscope. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 132-134 [PMID: 23515588 DOI: 10.4253/wjge.v5.i3.132]
 - 29 Kim HI, Moon JH, Choi HJ, Lee JC, Ahn HS, Song AR, Lee TH, Cho YD, Park SH, Kim SJ. Holmium laser lithotripsy under direct peroral cholangioscopy by using an ultra-slim upper endoscope for patients with retained bile duct stones (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1127-1132 [PMID: 21963070 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.027]
 - 30 Brauer BC, Fukami N, Chen YK. Direct cholangioscopy with narrow-band imaging, chromoendoscopy, and argon plasma coagulation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 574-576 [PMID: 18207145 DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.031]
 - 31 Park do H, Park BW, Lee HS, Park SH, Park JH, Lee SH, Kim HS, Kim SJ. Peroral direct cholangioscopic argon plasma coagulation by using an ultraslim upper endoscope for recurrent hepatoma with intraductal nodular tumor growth (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 201-203 [PMID: 17531236]
 - 32 Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim DC, Chung JH, Lee TH, Cha SW, Cho YD, Park SH, Kim SJ. Direct biliary drainage using transnasal endoscopy for patients with severe-to-moderate acute cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 739-743 [PMID: 23278442 DOI: 10.1111/jgh.12105]
 - 33 Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Min SK, Kim HI, Lee TH, Cho YD, Park SH, Kim SJ. Direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope for management of residual stones after mechanical lithotripsy for retained common bile duct stones. *Endoscopy* 2012; 44: 819-824 [PMID: 22791587 DOI: 10.1055/s-0032-1309880]
 - 34 Shin JU, Lee JK, Kim KM, Lee KH, Lee KT. Endoscopic naso-gallbladder drainage by using cholangioscopy for acute cholecystitis combined with cholangitis or choledocholithiasis (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1052-1055 [PMID: 23078929 DOI: 10.1016/j.gie.2012.06.034]
 - 35 苏军凯, 陈玲, 闵培, 张鸣青, 刘将, 李仙丽, 唐庆林, 吕新芝. 超细胃镜作为经口胆道镜应用的临床初步研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 78-81
 - 36 苏军凯, 闵培, 陈玲, 张鸣青, 唐庆林, 刘将, 李仙丽, 吕新芝. 超细胃镜作为经口胆道镜在胆总管活检中的应用1例. 中国医药导报 2013; 10: 117-119
 - 37 李健, 郭绍举, 张竞超, 徐成山, 邹小英, 王雪芳. 经口直接胆道进镜对ERCP残留结石的诊疗价值. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 447-450
 - 38 刘雄昌, 杨俊杰, 张其勇, 李柏均, 吴德明, 吴琴, 杜疆玲. 经口直接胆道内镜直视下活检对胆管恶性肿瘤的诊断价值初探. 中国医学创新 2013; 10: 71-72
 - 39 高道键, 胡冰. 徒手直接经口胆道镜在胆道疾病中的初步应用. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 503-507
 - 40 刘雄昌, 吴德明, 郭宙平, 张其勇, 杨俊杰, 李柏钧, 张月荣, 杜疆玲, 吴琴. 直接胆道内镜在胆管结石诊疗中的应用. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 639-640

应用要点

直接经口胆道内镜检查与治疗无需购买专门胆道内镜系统, 成本低、图像清晰, 能允许一些内镜配件的使用, 对胆道疾病的诊断及治疗有显著的优势和应用前景。

■ 同行评价

本文较为全面复习目前直接经口胆道内镜技术诊断治疗胆道疾病临床应用现状的主要文献, 重点介绍了内镜插入的方法, 评价其诊断治疗适应证, 对该项技术存在的难点、局限性以及并发症也提出了作者的看法。

- 41 刘雄昌, 李柏均, 杨俊杰, 张其勇, 杜疆玲, 吴琴. 直接胆道内镜对胆道梗阻定性诊断的临床应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 8061-8063
- 42 张其勇, 刘雄昌, 王冰, 李东海, 杨俊杰, 李柏均, 吴琴, 杜疆玲. 直接胆道内镜对胆管良、恶性狭窄诊断的临床评价. 中外健康文摘 2013; 10: 103-105
- 43 刘雄昌, 卡世全, 吴德明, 张其勇, 杨俊杰, 李柏均, 杜疆玲, 吴琴. 直接胆道内镜在胆道梗阻诊疗中的应用. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 284-285
- 44 Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Moriaysu F. Free-hand direct insertion ability into a simulated ex vivo model using a prototype multibending peroral direct cholangioscope (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 454-457 [PMID: 22078105 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.068]
- 45 Sethi A, Chen YK, Austin GL, Brown WR, Brauer BC, Fukami NN, Khan AH, Shah RJ. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 251-256 [PMID: 21106195 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.058]
- 46 Demaerel P, Gevers AM, De Bruecker Y, Sunaert S, Wilms G. Stroke caused by cerebral air embolism during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 134-135 [PMID: 12518155]
- 47 Efthymiou M, Raftopoulos S, Antonio Chirinos J, May GR. Air embolism complicated by left hemiparesis after direct cholangioscopy with an intraductal balloon anchoring system. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 221-223 [PMID: 21470606 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.038]
- 48 Finsterer J, Stöllerberger C, Bastovansky A. Cardiac and cerebral air embolism from endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1157-1162 [PMID: 20555267 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833c5459]
- 49 Ueki T, Mizuno M, Ota S, Ogawa T, Matsushita H, Uchida D, Numata N, Ueda A, Morimoto Y, Kominami Y, Nanba S, Kurome M, Ohe H, Nakagawa M, Araki Y. Carbon dioxide insufflation is useful for obtaining clear images of the bile duct during peroral cholangioscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1046-1051 [PMID: 20438891 DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.015]
- 50 Doi S, Yasuda I, Nakashima M, Iwashita T, Toda K, Mukai T, Iwata K, Itoi T, Moriwaki H. Carbon dioxide insufflation vs. conventional saline irrigation for peroral video cholangioscopy. *Endoscopy* 2011; 43: 1070-1075 [PMID: 21971925 DOI: 10.1055/s-0030-1256764]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝再生磷酸酶3对SGC7901细胞迁移侵袭及RhoC表达的影响

覃宗帅, 何守搞

覃宗帅, 何守搞, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

覃宗帅, 在读硕士, 主要从事胃癌的病因、发病机制、诊断及治疗的研究。

广西教育厅科研基金资助项目, No. 200810LX374

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程由何守搞指导; 实验过程、数据分析及论文写作由覃宗帅与何守搞完成。

通讯作者: 何守搞, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. hsgao@163.com
电话: 0776-2823005

收稿日期: 2016-03-09

修回日期: 2016-03-28

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-04-28

Influence of phosphatase of regenerating liver 3 on cell migration, invasion and expression of RhoC in SGC7901 cells

Zong-Shuai Qin, Shou-Gao He

Zong-Shuai Qin, Shou-Gao He, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Scientific Research Fund of Guangxi Education Department, No. 200810LX374

Correspondence to: Shou-Gao He, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 18 Zhongshan No. 2 Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. hsgao@163.com

Received: 2016-03-09

Revised: 2016-03-28

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To explore whether phosphatase of regenerating liver 3 (PRL-3) and RhoC belong to the same signal pathway in the mechanism of SGC7901 cell migration and invasion by observing the influence of PRL-3 on cell migration, invasion and the expression of RhoC in SGC7901 cells.

METHODS: Human gastric cancer SGC7901 cells were cultured *in vitro* and treated with different concentrations of PRL-3Ab (1:600, 1:400 and 1:200), then the migration distance of SGC7901 cells was assessed at different time points (0, 12, 24, 48 h) by wound healing assay, and the migration and invasion of SGC7901 cells were examined by Transwell assay at 48 h. The expression of RhoC mRNA and protein was detected by real-time PCR and ELISA.

RESULTS: Compared with the control group, the migration distance of SGC7901 cells at 12, 24 and 48 h decreased with the increase in PRL-3Ab concentration. At 48 h, the migration and invasion of SGC7901 cells and the expression of RhoC mRNA and protein in SGC7901 cells treated with different concentrations of PRL-3Ab (1:600, 1:400 and 1:200) were significantly lower than those in the control group (migration: 365.0 ± 5.0 , 165.3 ± 5.0 , 90.3 ± 5.5

背景资料

胃癌是全世界癌症死亡的第三大原因, 仅次于肺癌和肝癌, 肝再生磷酸酶3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)和RhoC在胃癌的发生、发展中均起到重要作用, 深入探究二者之间的关系将为进一步揭示PRL-3促进胃癌迁移侵袭的具体作用机制提供理论依据。

同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

■ 相关报道

Fiordalisi等研究结果提示PRL-3可能通过调控RhoC活性促进结肠癌SW480细胞的迁移侵袭, Ming等研究发现, 在肺癌中PRL-3通过激活RhoC活性促进肺癌细胞的远处转移。

vs 512.3 ± 4.9 ; invasion: 321.3 ± 6.1 , 179.0 ± 6.1 , 75.7 ± 4.0 vs 545.3 ± 5.0 ; expression of RhoC mRNA: 0.910 ± 0.022 , 0.742 ± 0.018 , 0.539 ± 0.015 vs 1.000 ± 0.000 ; expression of RhoC protein: $1130.77 \text{ g/mL} \pm 15.32 \text{ g/mL}$, $981.52 \text{ g/mL} \pm 14.44 \text{ g/mL}$, $893.03 \text{ g/mL} \pm 11.10 \text{ g/mL}$ vs $1212.42 \text{ g/mL} \pm 18.37 \text{ g/mL}$; $P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: PRL-3 can promote SGC7901 cell migration and invasion and raise the expression of RhoC, which suggests that PRL-3 and RhoC may belong to the same signal pathway in the mechanism of SGC7901 cell migration and invasion.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: SGC7901 cells; Phosphatase of regenerating liver 3; RhoC

Qin ZS, He SG. Influence of phosphatase of regenerating liver 3 on cell migration, invasion and expression of RhoC in SGC7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1797-1805 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1797>

摘要

目的: 通过观察肝再生磷酸酶3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)对胃癌SGC7901细胞迁移侵袭及RhoC表达的影响, 探讨胃癌SGC7901细胞迁移侵袭的机制中PRL-3和RhoC是否位于同一信号通路。

方法: 体外培养人胃癌SGC7901细胞, 经不同浓度PRL-3抗体(1:600, 1:400, 1:200)作用后, 采用细胞划痕实验观察不同时间段(0、12、24、48 h)SGC7901细胞的迁移距离; 通过Transwell迁移侵袭实验检测不同浓度PRL-3抗体(1:600, 1:400, 1:200)作用48 h后SGC7901细胞迁移侵袭的穿膜细胞数, 并采用Real-time PCR和ELISA检测SGC7901细胞中RhoC mRNA及蛋白表达量的变化, 比较不同浓度PRL-3抗体处理后SGC7901细胞迁移侵袭的细胞数和RhoC mRNA及蛋白的表达量。

结果: 与对照组比较, 随着PRL-3抗体浓度的升高和作用时间的延长, SGC7901细胞的迁移距离逐渐减小, 在48 h, 经不同浓度PRL-3抗体(1:600, 1:400, 1:200)处理SGC7901细胞后, 其迁移和侵袭的细胞数, RhoC

mRNA相对表达量和蛋白表达水平与对照组相比均明显降低(迁移SGC7901细胞数: 365.0 ± 5.0 , 165.3 ± 5.0 , 90.3 ± 5.5 vs 512.3 ± 4.9 ; 侵袭SGC7901细胞数: 321.3 ± 6.1 , 179.0 ± 6.1 , 75.7 ± 4.0 vs 545.3 ± 5.0 ; RhoC mRNA的相对表达量: 0.910 ± 0.022 , 0.742 ± 0.018 , 0.539 ± 0.015 vs 1.000 ± 0.000 ; RhoC蛋白表达量: $1130.77 \text{ g/mL} \pm 15.32 \text{ g/mL}$, $981.52 \text{ g/mL} \pm 14.44 \text{ g/mL}$, $893.03 \text{ g/mL} \pm 11.10 \text{ g/mL}$ vs $1212.42 \text{ g/mL} \pm 18.37 \text{ g/mL}$)(均 $P < 0.01$), 不同PRL-3抗体浓度组两两比较均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

结论: PRL-3在体外能显著促进SGC7901细胞的迁移侵袭, 并能增强RhoC基因和蛋白的表达, 提示在SGC7901细胞迁移侵袭的机制中PRL-3和RhoC可能位于同一信号通路。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: SGC7901; 肝再生磷酸酶3; RhoC

核心提示: 肝再生磷酸酶3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)不仅能促进SGC7901细胞迁移侵袭, 也具有降低其细胞内RhoC基因和蛋白的作用, 但以上两种作用并非具有直接的因果关系, PRL-3可能通过某种信号通路影响RhoC基因和蛋白的表达, 间接说明PRL-3和RhoC可能位于同一条信号通路。

覃宗帅, 何守搞. 肝再生磷酸酶3对SGC7901细胞迁移侵袭及RhoC表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1797-1805 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1797.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1797>

0 引言

胃癌是全世界癌症死亡的第三大原因, 仅次于肺癌和肝癌^[1], 其发病率随着年龄的增加而显著升高, 并且已逐年呈现年轻化趋势, 目前对胃癌迁移侵袭的作用机制尚不完全清楚, 因此需要对此进行深入研究. 近年研究^[2,3]发现, 肝再生磷酸酶3(phosphatase of regenerating liver 3, PRL-3)和RhoC在胃癌细胞迁移侵袭的部位高表达, 而且均能促进胃癌细胞的迁移侵袭. 在PRL-3促进胃癌细胞迁移侵袭的作用机制中PRL-3和RhoC是否位于同一信号通路, 目前鲜有报道, 本研究采用不同浓度的PRL-3抗体作用于人胃癌细胞株

SGC-7901, 通过细胞划痕实验和Transwell观察PRL-3抗体对肿瘤细胞迁移侵袭的抑制作用, 并检测其对RhoC基因和蛋白的影响, 为进一步揭示PRL-3促进胃癌细胞迁移侵袭的作用机制提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SGC7901细胞购自中国科学院上海细胞库; 改良型RPMI 1640培养基购自武汉博士德生物工程有限公司; 标准胎牛血清为海克隆生物化学制品(北京)有限公司产品; 鼠抗人PRL-3多克隆抗体为上海生工生物工程有限公司产品; RNAiso Plus、反转录试剂盒、PCR试剂盒均为TaKaRa产品; ELISA试剂盒为武汉华美生物工程有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 将SGC7901培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液, 37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度细胞培养箱内培养。

1.2.2 细胞划痕实验: 在6孔板背面用Marker通过孔的直径画标记线, 将生长状态良好的SGC7901细胞接种于6孔板, 待细胞贴壁率达100%时, 用10 μL Tip头垂直于标记线划痕, PBS液冲洗3次; 第1孔加入含1:600抗人PRL-3抗体的2%血清培养液, 第2孔加入含1:400抗人PRL-3抗体的2%血清培养液, 第3孔加入含1:200抗人PRL-3抗体的2%血清培养液, 第4孔加入不含抗体的2%血清培养液作对照。分别于0、12、24、48 h照相。

1.2.3 细胞迁移和侵袭能力检测: Transwell小室细胞迁移检测, 上室中分别加入200 μL含1:200、1:400、1:600抗人PRL-3抗体的无血清RPMI 1640培养基和不含抗体的无血清RPMI 1640培养基, 分别接种细胞, 细胞数为 2.5×10^5 个, 下室加入750 μL含20%胎牛血清RPMI 1640培养基, 37 °C、50 mL/L CO₂孵箱中培养48 h后吸尽培养基, PBS清洗后, 甲醇室温固定15 min, 用棉签轻擦掉微孔膜上表面的细胞, 结晶紫染色30 min, 干燥, 取下微孔膜, 置载玻片上, 镜下观察。细胞侵袭能力的测定用预冷的无血清培养基以1:8稀释Matrigel加入上室100 μL, 在室温下放置2 h。使用前用培养基重新水化并吸净, 其他与迁移实验相同, 培养48 h后观察结果。

1.2.4 Real-time PCR检测RhoC mRNA的表

达: 将生长状态良好的SGC7901细胞接种于6孔板中, 加入不同浓度(同前)人PRL-3抗体的无血清RPMI 1640培养基和不含抗体的无血清RPMI 1640培养基, 培养48 h后用RNAiso Plus提取总RNA, 使用RT-PCR试剂盒逆录得到cDNA, 随后使用SYBR Premix Ex Taq II(Tli RNaseH Plus)(2×)试剂盒扩增RhoC和GAPDH基因, 定量分析RhoC表达水平。RhoC引物如下: 上游引物5'-CTGCAGCCTGGGAAGTTCA-3', 下游引物5'-GTCCGCAATATAGTTCTCAAAGACA-3'。GAPDH引物如下: 上游引物5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3', 下游引物5'-TGGTGAA GACGCCAGTGGA-3'。反应条件: 95 °C 30 s预变性后, 95 °C 5 s, 59 °C 34 s, 40个循环, 最后55 °C 30 s, 81个循环; 结果分析处理采用相对定量法, mRNA的相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct} [\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{检测样品}) - \Delta Ct(\text{对照样品})]$ 。

1.2.5 ELISA检测RhoC蛋白的表达: 加入不同浓度(同前)人PRL-3抗体的无血清RPMI 1640培养基和不含抗体的无血清RPMI 1640培养基进行培养, 将细胞反复冻融破坏细胞膜, 稀释浓度为 10^6 /mL, 离心取上清液, 准备试剂, 加入准备好的样品和标准品, 37 °C反应30 min, 洗涤5次, 加入酶标试剂, 37 °C反应30 min, 洗板5次, 加入显色液A、B, 37 °C显色10 min, 加入终止液, 15 min之内用酶标仪在450 nm波长测量各孔的光密度(A)值, 使用Curve Expert 1.4软件绘制标准曲线, 将样本的A值代入方程式, 计算出样本浓度。

统计学处理 实验数据的收集、整理按照完全随机对照设计的原则, 所有数据均以mean ± SD表示, 同一处理因素多组间的比较采用单因素方差分析, 采用SPSS16.0软件进行处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 划痕试验检测细胞迁移能力 结果显示在各个时间点, 随着PRL-3抗体浓度逐渐增加, 伤口愈合速度逐渐降低, 提示细胞的迁移能力逐渐降低(图1)。

2.2 Transwell胃癌细胞体外迁移侵袭实验 迁移实验阴性对照组, 浓度为1:600、1:400、1:200的PRL-3抗体穿膜细胞数的具体数目见图2I, J。单因素方差分析结果提示, 细胞迁移

■ 创新点

PRL-3促进胃癌细胞迁移侵袭的作用机制中PRL-3和RhoC是否位于同一信号通路, 目前鲜有报道, 本研究为进一步揭示PRL-3促进胃癌细胞迁移侵袭的作用机制提供理论依据。

应用要点

本研究显示在胃癌细胞中PRL-3具有调控RhoC表达的作用, 为研制抗胃癌辅助药物提供分子机制的支持。

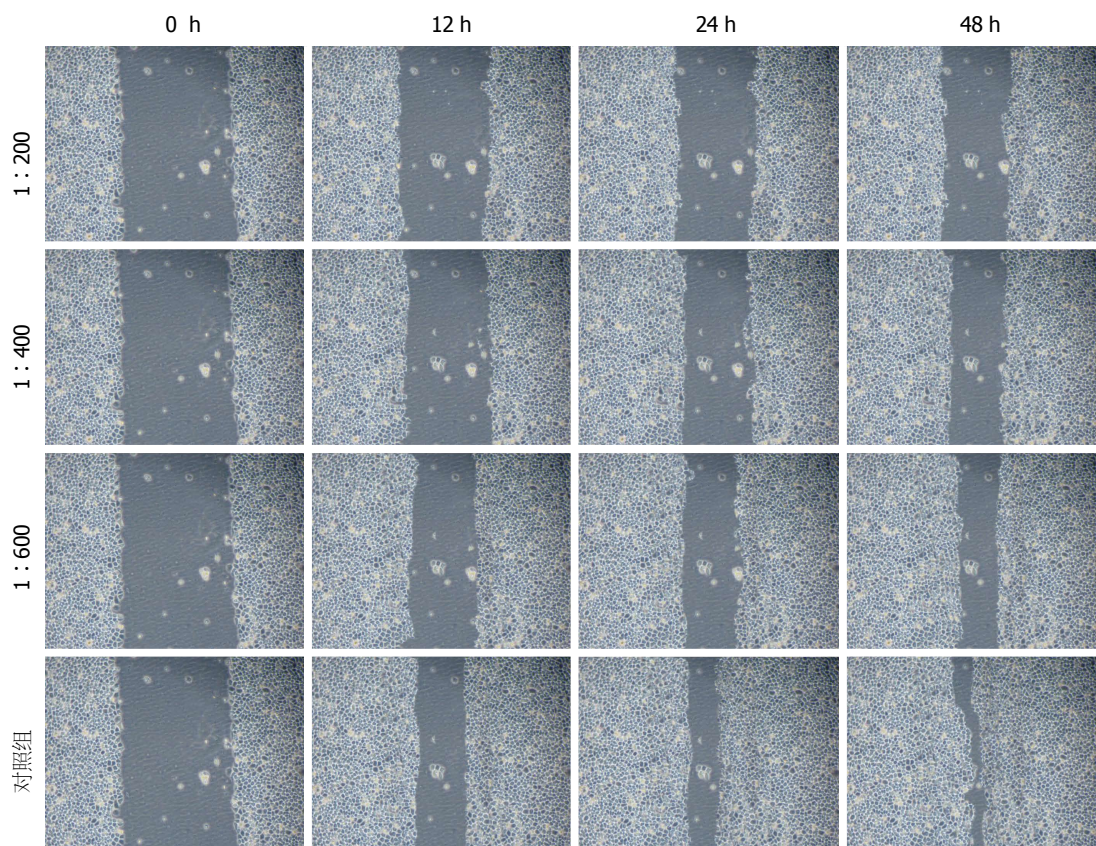


图1 不同浓度肝再生磷酸酶3抗体对SGC7901细胞迁移的影响($\times 200$).

实验中不同浓度PRL-3抗体组与阴性对照组比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 不同浓度PRL-3抗体组的穿膜细胞数差异有统计学意义($F = 4201.273$, $P < 0.001$); 细胞侵袭实验中不同浓度PRL-3抗体组与阴性对照组比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 不同浓度PRL-3抗体组之间穿膜细胞数差异有统计学意义($F = 4278.031$, $P < 0.001$)(图2).

2.3 Real-time PCR结果 RhoC mRNA的相对表达量随着PRL-3抗体浓度的升高而逐渐降低, 单因素方差分析提示, 不同PRL-3抗体浓度组与阴性对照组相比, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$), 不同抗体浓度组之间RhoC mRNA的相对表达量差异有统计学意义($F = 295.589$, $P < 0.001$)(图3).

2.4 ELISA检测蛋白结果 RhoC的蛋白表达量随着PRL-3抗体浓度的升高而逐渐降低, 单因素方差分析提示, 不同浓度PRL-3抗体组与阴性对照组相比, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$), 不同抗体浓度组之间RhoC蛋白表达量的差异有统计学意义($F = 275.075$, $P < 0.001$)(图4).

3 讨论

PRL-3属于蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)家族, 该家族可以通过酪氨酸的去磷酸化和磷酸化调节细胞的生长、分化、细胞周期、细胞间信息传递和其他活动^[4]. PRL-3由173个氨基酸组成, 以单体形式存在, 结构复杂^[5], 其活性中心由Cys104、Arg110和他们之间的几个疏水性氨基酸组成的P-环构成. 72位的Asp所在的噻唑环结构独立于蛋白的其他结构域, 在PRL-3和底物结合时可以发生空间结构变化, 对于PRL-3磷酸酶活性的发挥具有重要作用^[6].

自从Saha等^[7]第一次发现PRL-3与结肠癌的迁移侵袭具有相关性以后, Miskad等^[8]用免疫组织化学法研究发现, 胃癌组织中有68%表达PRL-3, 其中有转移的胃癌组织PRL-3的表达为81.5%, 明显高于未转移的胃癌组织. 在转移的淋巴结中表达阳性率为92.6%. 有腹膜转移的在原发灶和转移灶阳性率分别为68.7%和92.1%, 统计学分析显示, PRL-3的表达与肿瘤是否有淋巴管浸润、淋巴结转移及肿瘤分期有关, 而与组织学类型、肿瘤

■名词解释

IQGAP1: 是一种Ras鸟苷三磷酸酶活化蛋白, 因其含有类似于Ras GAPs催化域的广泛序列和位于N端的4个可与钙调蛋白相互作用的IQ模体而被命名。研究表明, IQGAP1通过多种转导通路在肝癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤的发生及转移中发挥了显著的促进作用, 被认为是一种致癌基因。

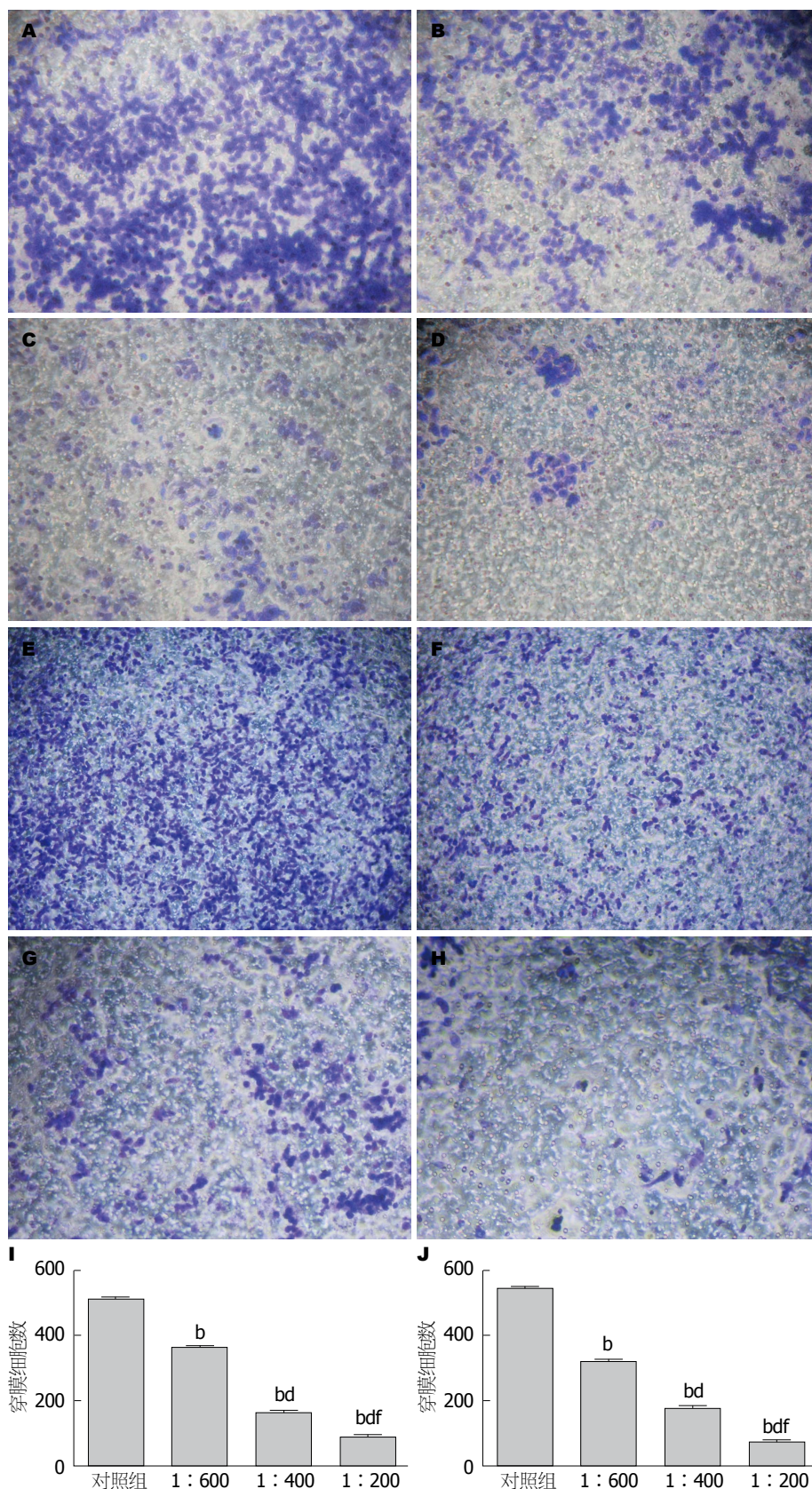


图 2 不同浓度肝再生磷酸酶3抗体对SGC7901细胞迁移能力及侵袭能力的影响. A-D: 细胞迁移能力($\times 200$); E-H: 细胞侵袭能力($\times 200$); A, E: 对照组; B, F: 1:600; C, G: 1:400; D, H: 1:200; I: 各组迁移穿膜细胞数统计图; J: 各组侵袭穿膜细胞数统计图. ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs 1:600; ^f $P < 0.01$ vs 1:400.

大小、浸润程度无关. 以上研究说明胃癌中 PRL-3呈现高表达, 在有转移的胃癌中呈现

同行评价

本文选题较新颖, 研究结果对后续的深入研究有重要指导意义.

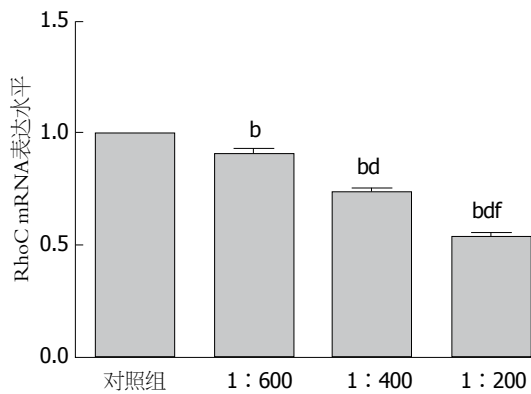


图3 不同浓度肝再生磷酸酶3抗体处理SGC7901细胞后RhoC mRNA相对表达量的比较.^b $P<0.01$ vs 对照组; ^d $P<0.01$ vs 1 : 600; ^f $P<0.01$ vs 1 : 400.

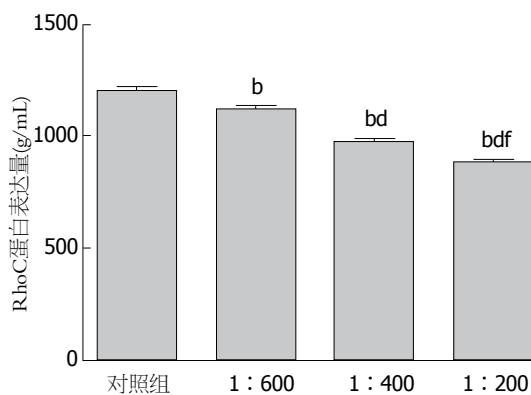


图4 不同浓度肝再生磷酸酶3抗体处理SGC7901细胞后RhoC蛋白表达量的比较.^b $P<0.01$ vs 对照组; ^d $P<0.01$ vs 1 : 600; ^f $P<0.01$ vs 1 : 400.

更高表达, 在转移的淋巴结、腹膜和远端转移灶中表达最高. Cai等^[9]在SGC7901胃癌细胞的研究中发现, PRL-3能促进SGC7901细胞增殖、迁移和侵袭, 推测PRL-3在胃癌的发生发展中起到关键作用. 随后宋倩等^[10]发现PRL-3表达增高, 能上调ABCB1和ABCG2的表达, 并促进胃癌细胞BGC823的增殖. Li等^[11]通过甲基化沉默miR-425后, 胃癌细胞的迁移侵袭能力明显增强, miR-425已被证实能抑制PRL-3的表达, 采用Real-PCR和Western blot检测, 发现PRL-3 mRNA和蛋白表达水平也明显升高, 说明PRL-3可以促进胃癌细胞的迁移侵袭. Matsukawa等^[12]发现通过特异性siRNA干扰PRL-3的表达后, 稳定转染13株胃癌细胞系, 选取PRL-3 mRNA表达最高的胃癌SH101-P4细胞, 发现其迁移侵袭的能力明显下降, 并将胃癌SH101-P4细胞种植到体外的脾脏中, 发现其肝脏转移以及脾脏原位肿

瘤的体积明显下降, 这些研究说明PRL-3在胃癌的发生发展和转移侵袭中有重要意义, 研究陆续发现PRL-3的表达与卵巢癌^[13]、乳腺癌^[14]和黑素瘤^[15]等恶性肿瘤的发生发展具有相关性.

蒋蒙蒙等^[16]通过构建miR495和miR551a的真核表达载体, 稳定转染胃癌SGC7901细胞后, 发现PRL-3 mRNA和蛋白表达明显降低, 随后许牧等^[17]通过建立胃癌裸鼠模型, 接种稳定转染miR495和miR551a的SGC7901细胞, 结果提示胃癌细胞体内迁移侵袭能力明显下降. Guo等^[18]通过建立动物模型, 发现表达PRL-3的卵巢癌细胞的迁移侵袭能被PRL-3特异性抗体抑制, 张平等^[19]研究提示肺癌A549细胞中PRL-3的功能能被特异性PRL-3抗体阻断, 进而减弱PRL-3促进肺癌细胞迁移侵袭的能力. 本实验从PRL-3的蛋白水平研究, 通过PRL-3抗体阻断PRL-3的功能后, SGC7901细胞的迁移侵袭能力随着PRL-3抗体浓度增加而逐渐降低, 提示PRL-3具有促进胃癌细胞迁移侵袭的能力, 这与前人研究基本一致.

同时, 相关研究提示PRL-3在细胞中所在位置与异戊二烯化有关, 当酶的C-末端被异戊二烯化时, 他位于胞质膜, 反之则处于核内. 同时, PRL-3在大多数正常细胞中定位于细胞核内, 但在癌细胞中, PRL-3则迁移至细胞质内或细胞膜上异戊二烯化, 从而激活下游信号通路造成细胞突出、皱缩乃至出现沫空泡样的延伸, 最终促进细胞的迁移和侵袭^[20].

因此, 为揭示PRL-3促进癌细胞迁移侵袭的信号通路及作用机制, 前人做了大量的研究, 目前的研究表明PRL-3促进细胞迁移侵袭主要有5条途径: (1)通过调控Rho GTPase家族的重要成员RhoA和RhoC的活性促进细胞的迁移侵袭^[21]; (2)通过下调Csk促进Src活化促进细胞的侵袭^[22]; (3)通过PTEN-PI3K通路促进细胞的迁移侵袭^[23,24]; (4)通过负调节肿瘤抑制基因p53^[25]促进细胞的迁移侵袭; (5)通过上调pERK的表达和活性促进肿瘤细胞的迁移侵袭^[26].

Pryczynicz等^[27]研究发现表明PRL-3和E-cadherin与胃癌细胞的迁移侵袭具有相关性, 间接表明PRL-3有可能通过PTEN-PI3K通路促进胃癌细胞的迁移侵袭. Fiordalisi等^[28]研

究结果提示PRL-3可能通过调控RhoC活性促进人结肠癌SW480细胞的迁移侵袭, 然后建立PRL-3、Src和RhoC信号通路模型, 发现PRL-3需要Src家族的激活才能促进SW480细胞的迁移侵袭以及调控RhoC的活性. Ming等^[29]研究发现, 在肺癌中PRL-3通过激活RhoC活性促进肺癌细胞的远处转移.

RhoC是Rho基因家族的重要成员, 是Ras的同源类似物. 研究表明Rho GTPase的活性增强促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[30], RhoC的最重要的功能是通过调节与细胞骨架生成相关蛋白的磷酸化, 使肌动蛋白丝和肌球蛋白相互作用, 引发收缩性, 最终促进肿瘤细胞的运动和迁移^[31].

近几年关于RhoC促进胃癌迁移侵袭作用机制的研究相继增多. Zhou等^[32]在体内、体外实验通过miR-493抑制胃癌细胞的迁移侵袭能力, 同时使用qRT-PCR和Western blot方法检测RhoC mRNA和蛋白, 发现RhoC的表达随着胃癌细胞的迁移侵袭能力降低而降低, 说明RhoC具有促进胃癌细胞迁移侵袭的能力. Wu等^[33]通过病毒性特异性质粒和DNA编码干扰胃癌细胞RhoC和IQGAP1的表达, MTT法和溴-脱氧尿嘧啶掺入法分析RhoC表达和IQGAP1结构改变对胃癌细胞增殖的影响, 使用Western blot法检测IQGAP1和RhoC蛋白, 免疫荧光和免疫共沉检测RhoC和IQGAP1之间的关系和在细胞中的定位. 结果表明, RhoC、IQGAP1、IQGAP1的C-末端能明显促进胃癌细胞的迁移侵袭, 并增强细胞周期蛋白E和细胞周期蛋白D1的表达, 相比之下, 被病毒性特异性质粒和DNA编码干扰IQGAP1或RhoC表达的胃癌细胞, 其增殖能力明显下降, IQGAP1表达降低阻断了RhoC的表达, 而沉默RhoC的表达, IQGAP1表达和胃癌细胞增殖无明显变化. 免疫荧光和免疫共沉分析提示RhoC和IQGAP1可能处于同一信号通路.

以上研究表明, PRL-3和RhoC均参与胃癌细胞的迁移侵袭, 但二者在胃癌细胞迁移侵袭的过程中是否具有关联性, 本研究通过不同浓度的PRL-3抗体作用于胃癌SGC7901细胞后, 发现RhoC mRNA和蛋白表达量随着PRL-3抗体浓度的增加呈逐渐下降趋势, 说明

PRL-3和RhoC在胃癌SGC7901细胞中可能具有相关性.

总之, PRL-3不仅能促进SGC7901细胞迁移侵袭, 也具有降低其细胞内RhoC基因和蛋白的作用, 但以上两种作用并非具有直接的因果关系, PRL-3可能通过某种信号通路影响RhoC基因和蛋白的表达, 间接说明PRL-3和RhoC可能位于同一条信号通路, 而且PRL-3与RhoC都具有促进胃癌细胞迁移侵袭的能力, 但PRL-3是否通过调控RhoC活性促进胃癌细胞迁移侵袭还有待研究. 目前对PRL-3促进胃癌迁移侵袭的作用机制及其对RhoC的影响途径尚不十分清楚, 但可以预测, 随着研究的不断深入, PRL-3与RhoC在胃癌细胞迁移侵袭中的相互关系及作用机制将逐步被证实, 并为研制抗胃癌辅助药物提供分子机制的支持.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Xing X, Lian S, Hu Y, Li Z, Zhang L, Wen X, Du H, Jia Y, Zheng Z, Meng L, Shou C, Ji J. Phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3) is associated with metastasis and poor prognosis in gastric carcinoma. *J Transl Med* 2013; 11: 309 [PMID: 24330843 DOI: 10.1186/1479-5876-11-309]
- 3 Liu N, Zhang G, Bi F, Pan Y, Xue Y, Shi Y, Yao L, Zhao L, Zheng Y, Fan D. RhoC is essential for the metastasis of gastric cancer. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85: 1149-1156 [PMID: 17549441]
- 4 Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 661-674 [PMID: 26435211 DOI: 10.1016/j.tips.2015.07.003]
- 5 Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. PRL-3, an emerging marker of carcinogenesis, is strongly associated with poor prognosis. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 99-108 [PMID: 21291404]
- 6 Jeong KW, Kang DI, Lee E, Shin A, Jin B, Park YG, Lee CK, Kim EH, Jeon YH, Kim EE, Kim Y. Structure and backbone dynamics of vanadate-bound PRL-3: comparison of 15N nuclear magnetic resonance relaxation profiles of free and vanadate-bound PRL-3. *Biochemistry* 2014; 53: 4814-4825 [PMID: 24983822 DOI: 10.1021/bi5003844]
- 7 Saha S, Bardelli A, Buckhaults P, Velculescu VE, Rago C, St Croix B, Romans KE, Choti MA, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. A phosphatase associated with metastasis of

- colorectal cancer. *Science* 2001; 294: 1343-1346 [PMID: 11598267]
- 8 Miskad UA, Semba S, Kato H, Yokozaki H. Expression of PRL-3 phosphatase in human gastric carcinomas: close correlation with invasion and metastasis. *Pathobiology* 2004; 71: 176-184 [PMID: 15263806]
- 9 Cai SR, Wang Z, Chen CQ, Wu WH, He YL, Zhan WH, Zhang CH, Cui J, Wu H. Role of silencing phosphatase of regeneration liver-3 expression by microRNA interference in the growth of gastric cancer. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 2534-2538 [PMID: 19187591]
- 10 宋倩, 孟麟, 曲立科, 廉沈沂, 寿成超. 酪氨酸磷酸酶 PRL-3增加人胃癌细胞BGC823的SP细胞比例并提高其对化疗药物的耐受性. *中国生物化学与分子生物学报* 2013; 29: 257-263
- 11 Li Z, Zhang G, Li D, Jie Z, Chen H, Xiong J, Liu Y, Cao Y, Jiang M, Le Z, Tan S. Methylation-associated silencing of miR-495 inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 344-350 [PMID: 25475733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.083]
- 12 Matsukawa Y, Semba S, Kato H, Koma Y, Yanagihara K, Yokozaki H. Constitutive suppression of PRL-3 inhibits invasion and proliferation of gastric cancer cell in vitro and in vivo. *Pathobiology* 2010; 77: 155-162 [PMID: 20516731 DOI: 10.1159/000292649]
- 13 Liu H, Al-aidaroos AQ, Wang H, Guo K, Li J, Zhang HF, Zeng Q. PRL-3 suppresses c-Fos and integrin $\alpha 2$ expression in ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 80 [PMID: 23418787 DOI: 10.1186/1471-2407-13-80]
- 14 Lv J, Liu C, Huang H, Meng L, Jiang B, Cao Y, Zhou Z, She T, Qu L, Wei Song S, Shou C. Suppression of breast tumor growth by DNA vaccination against phosphatase of regenerating liver 3. *Gene Ther* 2013; 20: 834-845 [PMID: 23364316 DOI: 10.1038/gt.2013.5]
- 15 Fang XY, Song R, Chen W, Yang YY, Gu YH, Shu YQ, Wu XD, Wu XF, Sun Y, Shen Y, Xu Q. PRL-3 Promotes the Malignant Progression of Melanoma via Triggering Dephosphorylation and Cytoplasmic Localization of NHERF1. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2273-2282 [PMID: 25897829 DOI: 10.1038/jid.2015.154]
- 16 蒋蒙蒙, 曹毅, 李正荣, 揭志刚. miR495、miR551a 靶向干扰SGC7901细胞PRL-3基因的表达. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3361-3365
- 17 许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 李正荣, 揭志刚. miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1693-1700
- 18 Guo K, Tang JP, Tan CP, Wang H, Zeng Q. Monoclonal antibodies target intracellular PRL phosphatases to inhibit cancer metastases in mice. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 750-757 [PMID: 18364570]
- 19 张平, 张志培, 李香敏, 雷杰, 苏凯, 李小飞, 王小平. PRL-3和RhoC在A549细胞中的表达及意义. *中国肺癌杂志* 2010; 13: 1160-1163
- 20 Al-Aidaroos AQ, Zeng Q. PRL-3 phosphatase and cancer metastasis. *J Cell Biochem* 2010; 111: 1087-1098 [PMID: 21053359 DOI: 10.1002/jcb.22913]
- 21 Fiordalisi JJ, Keller PJ, Cox AD. PRL tyrosine phosphatases regulate rho family GTPases to promote invasion and motility. *Cancer Res* 2006; 66: 3153-3161 [PMID: 16540666]
- 22 Liang F, Liang J, Wang WQ, Sun JP, Udho E, Zhang ZY. PRL3 promotes cell invasion and proliferation by down-regulation of Csk leading to Src activation. *J Biol Chem* 2007; 282: 5413-5419 [PMID: 17192274]
- 23 Wang H, Quah SY, Dong JM, Manser E, Tang JP, Zeng Q. PRL-3 down-regulates PTEN expression and signals through PI3K to promote epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2007; 67: 2922-2926 [PMID: 17409395]
- 24 张建龙, 张紫斐, 张育超, 毛凯, 陈双. PRL-3调节 PI3K信号通路在促进结肠癌细胞增殖侵袭中的作用. *中山大学学报* 2013; 34: 16-21
- 25 Min SH, Kim DM, Heo YS, Kim HM, Kim IC, Yoo OJ. Downregulation of p53 by phosphatase of regenerating liver 3 is mediated by MDM2 and PIRH2. *Life Sci* 2010; 86: 66-72 [PMID: 19945467 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.11.010]
- 26 Ming J, Jiang Y, Jiang G, Zheng H. Phosphatase of regenerating liver-3 induces angiogenesis by increasing extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in endometrial adenocarcinoma. *Pathobiology* 2014; 81: 1-7 [PMID: 23989302 DOI: 10.1159/000350310]
- 27 Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Niewiarowska K, Cepowicz D, Kemona A. PRL-3 and E-cadherin show mutual interactions and participate in lymph node metastasis formation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 6587-6592 [PMID: 24696260 DOI: 10.1007/s13277-014-1855-7]
- 28 Fiordalisi JJ, Dewar BJ, Graves LM, Madigan JP, Cox AD. Src-mediated phosphorylation of the tyrosine phosphatase PRL-3 is required for PRL-3 promotion of Rho activation, motility and invasion. *PLoS One* 2013; 8: e64309 [PMID: 23691193 DOI: 10.1371/journal.pone.0064309]
- 29 Ming J, Liu N, Gu Y, Qiu X, Wang EH. PRL-3 facilitates angiogenesis and metastasis by increasing ERK phosphorylation and up-regulating the levels and activities of Rho-A/C in lung cancer. *Pathology* 2009; 41: 118-126 [PMID: 19152186 DOI: 10.1080/00313020802579268]
- 30 Tumor Z, Katebzadeh S, Guerra C, Bhushan L, Alkam T, Henson BS. RhoC mediates epidermal growth factor-stimulated migration and invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2015; 17: 141-151 [PMID: 25622907 DOI: 10.1016/j.neo.2014.12.002]
- 31 Kawata H, Kamiakito T, Omoto Y, Miyazaki C, Hozumi Y, Tanaka A. RhoC upregulation is correlated with reduced E-cadherin in human breast cancer specimens after chemotherapy and in human breast cancer MCF-7 cells. *Horm Cancer* 2014; 5: 414-423 [PMID: 25123151 DOI: 10.1007/s12672-014-0199-5]
- 32 Zhou W, Zhang C, Jiang H, Zhang Z, Xie L, He X. MiR-493 suppresses the proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting RhoC. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18: 1027-1033 [PMID: 25897829 DOI: 10.1038/jid.2015.154]

26730339]
33 Wu Y, Tao Y, Chen Y, Xu W. RhoC regulates
the proliferation of gastric cancer cells through

interaction with IQGAP1. *PLoS One* 2012; 7: e48917
[PMID: 23145020 DOI: 10.1371/annotation/
84311f47-96d2-4b61-b36b-e1e8e3d8dc44]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版
集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

TNF- α 激活大鼠胆管上皮细胞Jagged-1的表达并诱导其上皮-间质转化

李潼, 郭兵, 高杨, 于奇宏, 李锦锦, 鲜文静, 蒋帅, 郑启昌, 张勇

■背景资料

既往研究表明, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 可能促进细胞发生间质-上皮化; 亦有研究表明激活Notch通路可能促进细胞发生上皮-间质转化; 最新研究认为, TNF- α 可能激活Notch通路。TNF- α 能否通过激活Notch通路促进细胞发生间质-上皮转化有待进一步研究。

李潼, 郭兵, 高杨, 于奇宏, 李锦锦, 蒋帅, 郑启昌, 张勇, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科 湖北省武汉市 430030

鲜文静, 华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科 湖北省武汉市 430030

李潼, 在读博士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金面上项目, No. 81570566
2015年度湖北省留学人员科技活动项目择优资助经费

作者贡献分布: 李潼与郭兵对此文所作贡献均等; 此课题由张勇设计; 研究过程由李潼、郭兵、高杨、于奇宏、李锦锦、鲜文静、蒋帅、郑启昌及张勇共同完成; 论文写作由李潼、郭兵及张勇共同完成。

通讯作者: 张勇, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肝胆外科。zhangyongtjmc@126.com
电话: 027-85351623

收稿日期: 2016-02-15
修回日期: 2016-03-15
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-28

Tumor necrosis factor- α up-regulates expression of Jagged-1 and induces epithelial-mesenchymal transition in rat cholangiocytes *in vitro*

Tong Li, Bing Guo, Yang Gao, Qi-Hong Yu, Jin-Jin Li, Wen-Jing Xian, Shuai Jiang, Qi-Chang Zheng, Yong Zhang

Tong Li, Bing Guo, Yang Gao, Qi-Hong Yu, Jin-Jin Li, Shuai Jiang, Qi-Chang Zheng, Yong Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Wen-Jing Xian, Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570566; Fund for Excellent Overseas Scholar Science and Technology Activities of Hubei Province

Correspondence to: Yong Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhangyongtjmc@126.com

Received: 2016-02-15
Revised: 2016-03-15
Accepted: 2016-03-23
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To investigate the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process in rat cholangiocytes *in vitro*.

METHODS: Primary rat cholangiocytes were treated with TNF- α (10 ng/mL) alone, TNF- α plus nuclear factor kappa B (NF- κ B) inhibitor PDTC (50 μ mol/L), or PDTC alone for 72 h. The expression of Jagged-1, mesenchymal markers [fibroblast-specific protein-1 (FSP-1), Vimentin and α -SMA] as well as epithelial marker CK19 was detected by Western blot. NF- κ B binding activity was measured by EMSA. Migration ability and morphological changes of cholangiocytes were also examined.

RESULTS: In the TNF- α alone group, the protein levels of Jagged-1, FSP-1, Vimentin

■同行评议者
王晓鹏, 副主任
医师, 甘肃省人
民医院普外科

and α -SMA were up-regulated compared to control cells, whereas the expression of CK19 was down-regulated. The migration ability of cholangiocytes was increased and their shape changed from stone-like to fiber-like. For the TNF- α plus PTCD group and the PTCD alone group, no significant changes in EMT markers as well as migration ability were observed compared to control cells.

CONCLUSION: TNF- α is able to increase the expression of Jagged-1 and induce EMT in rat cholangiocytes *in vitro* possibly through activation of NF- κ B signaling.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor necrosis factor- α ; Cholangiocyte; Epithelial-mesenchymal transition

Li T, Guo B, Gao Y, Yu QH, Li JJ, Xian WJ, Jiang S, Zheng QC, Zhang Y. Tumor necrosis factor- α up-regulates expression of Jagged-1 and induces epithelial-mesenchymal transition in rat cholangiocytes *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1806-1811 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1806.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1806>

摘要

目的: 检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)对体外培养的原代大鼠肝内胆管上皮细胞Jagged-1表达的影响以及诱导其上皮-间质转化的作用。

方法: 原代胆管上皮细胞分为对照组, TNF- α 处理组(10 ng/mL), TNF- α 加核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)抑制剂PDTC(pyrrolidine dithiocarbamate)(50 μ mol/L)处理组及PDTC单独处理组, 72 h后Western blot法检测各组细胞Jagged-1蛋白、间质细胞标记成纤维细胞特异性蛋白-1(fibroblast specific protein 1, FSP-1)、波形蛋白(Vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA)和胆管细胞特异性标记角蛋白19片段(cytokeratin 19, CK19)的蛋白的表达, 凝胶迁移或电泳迁移率实验(EMSA)检测NF- κ B蛋白结合活性。倒置显微镜观察各组胆管细胞的形态变化, Transwell小室法检测细胞的迁移能力。

结果: TNF- α 处理组胆管上皮细胞NF- κ B的活性增强, Jagged-1、FSP-1、Vimentin和 α -SMA蛋白的表达水平上调, CK19的表达

下调, 细胞迁移能力增强, 细胞形态由鹅卵石样向梭形样转化。TNF- α +PDTC与TNF- α 组相比其NF- κ B活性明显减弱, Jagged-1, FSP-1, Vimentin和 α -SMA蛋白水平降低, CK19表达升高, 细胞迁移能力减弱, 细胞形态向鹅卵石样转化。

结论: TNF- α 可通过激活NF- κ B信号上调Jagged-1蛋白表达的同时诱导大鼠胆管上皮细胞向间质细胞转化。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肿瘤坏死因子- α ; 胆管上皮细胞; 上皮-间质转化

核心提示: 本文检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)对体外培养的原代大鼠肝内胆管上皮细胞Jagged-1表达及诱导其上皮-间质转化作用的影响, 结果证实, TNF- α 可能通过激活Notch通路而促进胆管上皮细胞发生上皮-间质转化。

李潼, 郭兵, 高杨, 于奇宏, 李锦锦, 鲜文静, 蒋帅, 郑启昌, 张勇. TNF- α 激活大鼠胆管上皮细胞Jagged-1的表达并诱导其上皮-间质转化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1806-1811 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1806.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1806>

0 引言

上皮-间质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定情况下逐渐获得间质细胞生物学特点的现象^[1,2], 目前认为Notch通路是调控EMT的关键信号分子之一^[3-5]. 我们前期实验发现高表达Notch信号通路配体Jagged-1能诱导大鼠胆管上皮细胞发生EMT, 并参与了大鼠肝移植术后的胆管损伤过程^[6]. 有研究证实肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)能诱导肿瘤细胞发生EMT^[7-9], 最新研究^[10-12]发现, TNF- α 可能通过上调Notch信号通路发挥其促炎作用, TNF- α 是否可以通过上调Notch通路而促进细胞发生EMT还有待进一步探讨. 本实验的目的是研究TNF- α 对大鼠胆管上皮细胞Jagged-1表达的影响, 观察TNF- α 能否诱导胆管上皮细胞发生EMT并探讨其机制。

1 材料和方法

1.1 材料 重组大鼠TNF- α 购自美国R&D公司,

■ 研究前沿

TNF- α 促进细胞发生上皮-间质转化已有大量报道, 但其机制仍未完全阐明. 本研究发现, TNF- α 可通过激活Notch通路促进细胞发生上皮-间质转化。

■ 相关报道

有研究报道TNF- α 可能促进细胞发生上皮-间质转化, 作者的前期研究发现上调Notch通路相关蛋白可促进细胞发生上皮-间质转化。

PDTC购自美Sigma公司, 抗大鼠Jagged-1、FSP-1、Vimentin、CK19和 α -SMA一抗购自美国Abcam公司. 辣根过氧化物酶-生物素标记的二抗购自德国Merck公司. Transwell小室购自美国Corning Costar公司. DAB显色试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司. ECL发光试剂盒购自碧云天生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 原代大鼠胆管上皮细胞的分离培养及分组: 原代大鼠胆管上皮细胞采用Espinoza等^[5]报道的胶原酶-胰蛋白酶两步分离法并加以改进. 将分离的肝内胆管上皮细胞接种于细胞培养皿中, 并以含15%胎牛血清的 α -MEM培养液进行传代培养, 第3-10代细胞用于实验. 细胞实验随机分为空白对照组、TNF- α (10 ng/mL)处理组、TNF- α (10 ng/mL)+PDTC(50 μ mol/L)处理组、PDTC(50 μ mol/L)处理组^[13]。

1.2.2 免疫细胞化学SABC法检测CK19表达: 将原代大鼠胆管上皮细胞接种于盖玻片上, 4%多聚甲醛固定后以0.3%Tritonx-100对细胞膜打孔15 min, 30% H_2O_2 与甲醇混合浸泡60 min以灭活内源性过氧化物酶, 洗涤后以5%牛血清白蛋白封闭60 min, 加入CK19一抗(1:500), 以IgG作为对照, 4 $^{\circ}$ C湿盒内孵育过夜, 再滴加生物素化二抗室温孵育20 min后加入SABC反应液室温孵育20 min, 洗涤后加入DAB显色及苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。

1.2.3 凝胶迁移率实验(EMSA)检测NF- κ B蛋白结合活性: 将各组细胞培养皿中加入核蛋白提取液A 200 μ L, 用组织匀浆器碾磨, 冰浴振荡30 min; 加入10% NP-40 12.5 μ L, 轻度振摇30 s, 4 $^{\circ}$ C条件下2000 g离心10 min; 弃上清, 取沉淀, 加入核蛋白提取液B 100 μ L, 混匀后冰浴振荡60 min; 4 $^{\circ}$ C下1200 g离心10 min; 取上清液, 测定核蛋白浓度. 采用 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 标记下列DNA寡核苷酸5'-AGTTGAGGGGACTTTCCAGGC-3', 3'-TCAACTCCCCTGAAAGGGTCCG-5'(碧云天生物科技有限公司合成), 即为NF- κ B测定探针. 将细胞核提取物(10 μ g)与同位素标记的探针1 μ L在10 μ L缓冲液体系中充分结合后行7%非变性SDS-PAGE电泳. 取凝胶60 $^{\circ}$ C烘干后放入X线片暗盒中, -80 $^{\circ}$ C条件下曝光, 洗片后进行灰度测定, 以蛋白区带灰度值表示NF- κ B活性的值。

1.2.4 Western blot检测: 细胞按上述分组经孵育72 h后, 洗涤加入蛋白裂解液提取总蛋白. 煮

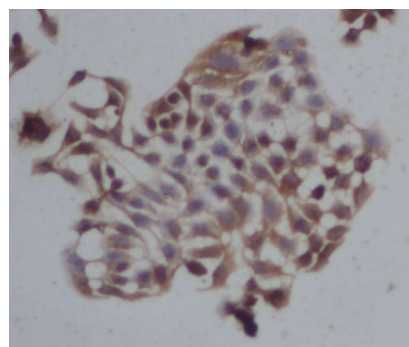


图1 细胞化学SABC法检测培养细胞CK19的表达($\times 400$). 细胞胞质呈棕黄色样深染, 胞核完整, 胞浆/胞核比例小, 证实为胆管上皮细胞。

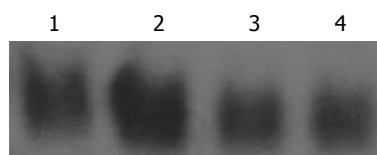


图2 EMSA检测各组细胞NF- κ B蛋白结合活性. 1: 对照组; 2: TNF- α 组; 3: TNF- α +PDTC组; 4: PDTC组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; NF- κ B: 核转录因子- κ B。

沸变性后按30 μ g/孔上样, 经10%SDS-PAGE凝胶电泳后转移至PVDF膜, 以5%脱脂奶粉封闭60 min, 分别加入Jagged-1、FSP-1、CK19、Vimentin、 α -SMA及GAPDH一抗4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 二抗室温孵育1 h后, ECL曝光显影。

1.2.5 细胞迁移分析: 采用Transwell小室法, 按上述分组上室内接种 5×10^4 个细胞, 下室分别加入600 μ L上述分组处理液孵育72 h后, 苏木素复染, 显微镜下计数穿膜细胞。

统计学处理 应用SPSS11.0统计软件行方差分析, 数据以mean \pm SD表示, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原代大鼠胆管上皮细胞的分离培养 经上述方法分离所得细胞经免疫细胞化学SABC法检测CK19发现, 肝内胆管细胞呈鹅卵石样, 大小不一、胞浆较少, 胞核颜色明显加深. 细胞聚集呈群落生长. CK19检测细胞呈棕黄色样深染, 证实为胆管上皮细胞(图1)。

2.2 凝胶迁移率实验(EMSA)检测各组细胞NF- κ B的活化 TNF- α 处理组较对照组胆管上皮细胞NF- κ B活性显著增高($P < 0.05$). TNF- α +PDTC组较TNF- α 组NF- κ B活性显著降低, 与对照组及PDTC组相比无明显改变(图2)。

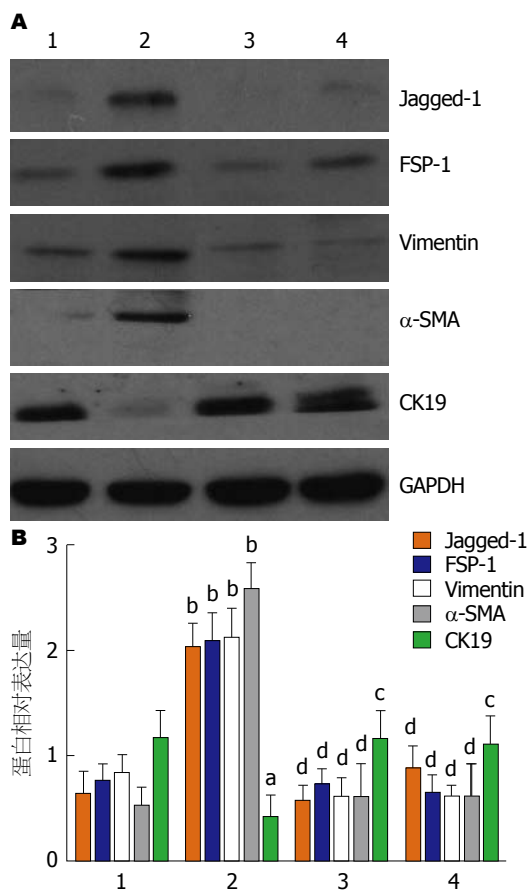


图3 TNF- α 及PDTC对Jagged-1、间质标记蛋白及上皮标记蛋白表达的影响. A: Western blot结果; B: 相应蛋白三次重复试验的定量分析. 1: 对照组; 2: TNF- α 处理组; 3: TNF- α +PDTC处理组; 4: PDTC处理组. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs TNF- α 处理组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; FSP-1: 纤维细胞特异性蛋白-1; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白.

2.3 Western-blot法检测4组细胞的FSP-1、Vimentin、 α -SMA及CK19 TNF- α 处理组胆管上皮细胞FSP-1蛋白、Vimentin蛋白和 α -SMA蛋白均显著增加($P<0.001$), 而CK19蛋白则显著下降($P<0.05$). TNF- α +PDTC处理组与TNF- α 组相比上述蛋白的表达均无显著改变. 此外, TNF- α 处理组Jagged-1蛋白表达明显增加, TNF- α +PDTC组Jagged-1表达较TNF- α 组明显降低, 提示TNF- α 可能通过激活NF- κ B信号通路上调Jagged-1的表达(图3).

2.4 TNF- α 对胆管上皮细胞迁移能力的影响 采用Transwell小室对4组细胞的检测发现, 与空白对照组(1899.26 ± 609)、TNF- α +PDTC组(1725.70 ± 529)及PDTC处理组(1646.44 ± 319)比较, TNF- α 处理组(18365.68 ± 744)的肝内胆管上皮细胞其迁移运动性明显增强($P<0.01$), 而前3组的组间差异无显著统计学意义.

2.5 倒置显微镜观察培养细胞的形态变化 原代大鼠胆管上皮细胞均呈现细胞形态呈圆形或椭圆形的“鹅卵石”形态, TNF- α 处理组细胞则变为长条的梭形, 加入PDTC能逆转TNF- α 诱导的上皮细胞形态向间质细胞形态转化(图4).

3 讨论

Notch通路对细胞的分化、增殖和细胞命运决定具有重要的作用, Notch信号的激活能够扩大并固化相邻细胞之间的分子差异, 最终决定细胞的命运^[14-17]. Notch通路的配体Jagged-1不但是胚胎肝细胞向胚胎胆道细胞分化和胆管形成的关键因素, 还参与了Alagille综合征、原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎等疾病的胆管病变过程^[18-21]. 我们的前期研究发现, Jagged-1介导的Notch信号通路的激活与小鼠肝移植术后胆管细胞表达间质细胞标记增高密切相关, 而且转染Jagged-1能诱导体外培养的胆管细胞发生EMT. 但对调节Jagged-1表达的相关因素尚不清楚.

目前认为许多生长因子或炎症因子均可诱导EMT的发生. TNF- α 是单核-巨噬细胞分泌的重要炎症因子, TNF- α 在多种肝脏损伤性疾病中处于中心地位^[22-24]. 研究^[25,26]已证实TNF- α 能导致多种肿瘤细胞发生上皮间质转化. 本实验发现TNF- α 能显著上调Jagged-1在胆管上皮细胞中的表达, 同时TNF- α 处理组细胞间质标记蛋白FSP-1、Vimentin和 α -SMA的表达被大量激活, 而胆管细胞的上皮标记蛋白CK19则被显著抑制, 胆管细胞由圆形或椭圆转变为长条的梭形, 并获得了很强的迁移能力. 以上结果显示TNF- α 能够在体外诱导胆管上皮细胞向间质细胞转化, 其机制可能是通过激活Jagged-1的表达.

NF- κ B是炎症反应中重要的转录因子, 可被TNF- α 等细胞因子激活, 将炎症信号转录到细胞核, 刺激下游蛋白表达增强^[27-29]. 研究^[30]证实NF- κ B可诱导B淋巴细胞Jagged-1的表达. 本实验结果发现TNF- α 处理组NF- κ B的转录活性显著增强. NF- κ B活化抑制剂PDTC不但抑制了TNF- α 对胆管上皮细胞NF- κ B的激活作用, 还抑制了其Jagged-1及EMT相关蛋白的影响. 此外PDTC也阻止了TNF- α 诱导的胆管细胞形态及侵袭能力的改变. 本结果提示NF- κ B/Jagged-1通路在TNF- α 诱导胆管细胞EMT

创新点

本次研究将TNF- α 与Notch通路结合起来, 证明了TNF- α 可能通过激活Notch通路促进细胞发生上皮-间质转化.

应用要点

通过阐明TNF- α 促进胆管上皮细胞发生上皮-间质转化的机制,为胆管损伤相关疾病提供治疗的突破口及理论依据.

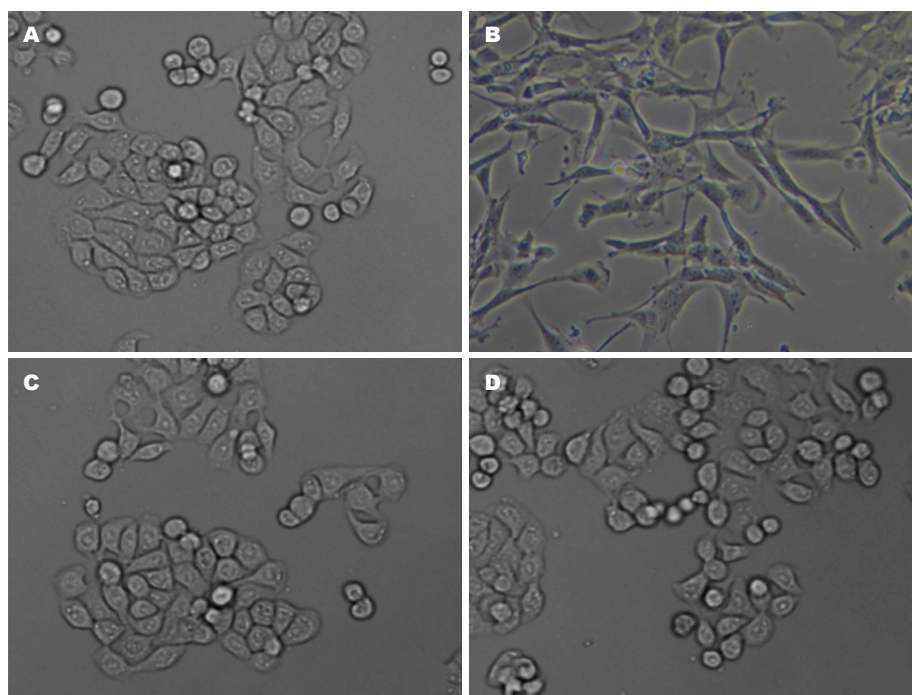


图 4 透射电镜观察TNF- α 及PDTC对胆管细胞形态的影响($\times 200$). A: 对照组; B: TNF- α 处理组; C: TNF- α +PDTC处理组; D: PDTC处理组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

发生的过程中可能发挥了重要的作用.

EMT在胚胎发育、恶性肿瘤的侵袭和转移及慢性纤维化疾病中的作用被越来越多的研究者所重视. 本研究发现TNF- α 可在体外通过激活NF- κ B上调胆管上皮细胞Jagged-1的表达并诱导EMT的发生. 对胆管上皮细胞间质转化的深入研究不但有利于进一步了解以胆管细胞损伤为靶点的疾病如先天性胆道闭锁、胆汁积以及肝移植小胆管消失等的发病机制,还可以为治疗提供新的思路.

参考文献

- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- Kiesslich T, Pichler M, Neureiter D. Epigenetic control of epithelial-mesenchymal-transition in human cancer. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 3-11 [PMID: 24649114 DOI: 10.3892/mco.2012.28]
- Wang Z, Li Y, Kong D, Sarkar FH. The role of Notch signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition (EMT) during development and tumor aggressiveness. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 745-751 [PMID: 20041844]
- Espinoza I, Miele L. Deadly crosstalk: Notch signaling at the intersection of EMT and cancer stem cells. *Cancer Lett* 2013; 341: 41-45 [PMID: 23973264 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.027]
- Espinoza I, Pochampally R, Xing F, Watabe K, Miele L. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1249-1259 [PMID: 24043949 DOI: 10.2147/OTT.S36162]
- 刘小卫, 郑启昌, 李俊, 熊俊, 李民, 张勇. 大鼠肝移植后Jagged1基因在胆管中的表达变化及意义. *华中科技大学学报(医学版)* 2011; 40: 521-524
- Techasen A, Namwat N, Loilome W, Bungkanjana P, Khuntikeo N, Puapairoj A, Jearanaikoon P, Saya H, Yongvanit P. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) stimulates the epithelial-mesenchymal transition regulator Snail in cholangiocarcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 3083-3091 [PMID: 22903530 DOI: 10.1007/s12032-012-0305-x]
- Wang H, Wang HS, Zhou BH, Li CL, Zhang F, Wang XF, Zhang G, Bu XZ, Cai SH, Du J. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- α requires AKT/GSK-3 β -mediated stabilization of snail in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e56664 [PMID: 23431386 DOI: 10.1371/journal.pone.0056664]
- Asiedu MK, Ingle JN, Behrens MD, Radisky DC, Knutson KL. TGF β and TNF(alpha)-mediated epithelial-mesenchymal transition generates breast cancer stem cells with a claudin-low phenotype. *Cancer Res* 2011; 71: 4707-4719 [PMID: 21555371 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4554]
- Wang H, Tian Y, Wang J, Phillips KL, Binch AL, Dunn S, Cross A, Chiverton N, Zheng Z, Shapiro IM, Le Maitre CL, Risbud MV. Inflammatory cytokines induce NOTCH signaling in nucleus pulposus cells: implications in intervertebral disc degeneration. *J Biol Chem* 2013; 288: 16761-16774 [PMID: 23589286 DOI: 10.1074/jbc.M112.446633]
- Fernandez L, Rodriguez S, Huang H, Chora A, Fernandes J, Mumaw C, Cruz E, Pollok K, Cristina F, Price JE, Ferkowicz MJ, Scadden DT, Clauss M, Cardoso AA, Carlesso N. Tumor necrosis factor-alpha and endothelial cells

- modulate Notch signaling in the bone marrow microenvironment during inflammation. *Exp Hematol* 2008; 36: 545-558 [PMID: 18439488 DOI: 10.1016/j.exphem.2007.12.012]
- 12 Yoshida R, Nagata M, Nakayama H, Niimori-Kita K, Hassan W, Tanaka T, Shinohara M, Ito T. The pathological significance of Notch1 in oral squamous cell carcinoma. *Lab Invest* 2013; 93: 1068-1081 [PMID: 23938602 DOI: 10.1038/labinvest.2013.95]
 - 13 Hattori Y, Kasai K, Gross SS. NO suppresses while peroxynitrite sustains NF-kappaB: a paradigm to rationalize cytoprotective and cytotoxic actions attributed to NO. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 31-40 [PMID: 15194459 DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.03.014]
 - 14 Bigas A, Espinosa L. Hematopoietic stem cells: to be or Notch to be. *Blood* 2012; 119: 3226-3235 [PMID: 22308291 DOI: 10.1182/blood-2011-10-355826]
 - 15 Liu J, Sato C, Cerletti M, Wagers A. Notch signaling in the regulation of stem cell self-renewal and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 2010; 92: 367-409 [PMID: 20816402 DOI: 10.1016/S0070-2153(10)92012-7]
 - 16 Xie J, Wang W, Si JW, Miao XY, Li JC, Wang YC, Wang ZR, Ma J, Zhao XC, Li Z, Yi H, Han H. Notch signaling regulates CXCR4 expression and the migration of mesenchymal stem cells. *Cell Immunol* 2013; 281: 68-75 [PMID: 23474530 DOI: 10.1016/j.cellimm.2013.02.001]
 - 17 Ben-Shushan E, Feldman E, Reubinoff BE. Notch signaling regulates motor neuron differentiation of human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2015; 33: 403-415 [PMID: 25335858 DOI: 10.1002/stem.1873]
 - 18 Boulter L, Govaere O, Bird TG, Radulescu S, Ramachandran P, Pellicoro A, Ridgway RA, Seo SS, Spee B, Van Rooijen N, Sansom OJ, Iredale JP, Lowell S, Roskams T, Forbes SJ. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease. *Nat Med* 2012; 18: 572-579 [PMID: 22388089 DOI: 10.1038/nm.2667]
 - 19 Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 409-418 [PMID: 23752887 DOI: 10.1038/nrneph.2013.102]
 - 20 Morell CM, Strazzabosco M. Notch signaling and new therapeutic options in liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 885-890 [PMID: 24308992 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.028]
 - 21 Mazur PK, Riener MO, Jochum W, Kristiansen G, Weber A, Schmid RM, Siveke JT. Expression and clinicopathological significance of notch signaling and cell-fate genes in biliary tract cancer. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 126-135 [PMID: 21931375 DOI: 10.1038/ajg.2011.305]
 - 22 Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G583-G589 [PMID: 16537970 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2005]
 - 23 Yang Y, Qiu XQ, Yu HP, Zeng XY, Bei CH. TNF- α -863 polymorphisms and the risk of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med* 2012; 3: 513-518 [PMID: 22969921 DOI: 10.3892/etm.2011.418]
 - 24 Spencer NY, Zhou W, Li Q, Zhang Y, Luo M, Yan Z, Lynch TJ, Abbott D, Banfi B, Engelhardt JF. Hepatocytes produce TNF- α following hypoxia-reoxygenation and liver ischemia-reperfusion in a NADPH oxidase- and c-Src-dependent manner. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G84-G94 [PMID: 23639811 DOI: 10.1152/ajpgi.00430.2012]
 - 25 Ho MY, Tang SJ, Chuang MJ, Cha TL, Li JY, Sun GH, Sun KH. TNF- α induces epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells via a GSK3 β -dependent mechanism. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1109-1119 [PMID: 22707636 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0160]
 - 26 Shiozaki A, Bai XH, Shen-Tu G, Moodley S, Takeshita H, Fung SY, Wang Y, Keshavjee S, Liu M. Claudin 1 mediates TNF α -induced gene expression and cell migration in human lung carcinoma cells. *PLoS One* 2012; 7: e38049 [PMID: 22675434 DOI: 10.1371/journal.pone.0038049]
 - 27 Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26: 203-234 [PMID: 22302935 DOI: 10.1101/gad.183434.111]
 - 28 Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013; 12: 86 [PMID: 23915189 DOI: 10.1186/1476-4598-12-86]
 - 29 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
 - 30 Bash J, Zong WX, Banga S, Rivera A, Ballard DW, Ron Y, Gélinas C. Rel/NF-kappaB can trigger the Notch signaling pathway by inducing the expression of Jagged1, a ligand for Notch receptors. *EMBO J* 1999; 18: 2803-2811 [PMID: 10329626 DOI: 10.1093/emboj/18.10.2803]

同行评价

本研究通过检查TNF- α 对原代大鼠肝内胆管上皮细胞Jagged-1表达的影响及其对间质-上皮转化相关蛋白的影响,观察到TNF- α 可以激活原代大鼠肝内胆管上皮细胞Jagged-1的表达并诱导其间质-上皮转化。为TNF- α 对大鼠肝内胆管上皮细胞向间质细胞转化的作用及其机制研究提供了有意义的实验依据。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及其临床意义

徐峰, 于莹, 杨永红, 刘华, 王娟

■背景资料

白介素-28B (interleukin-28B, IL-28B) 是III型干扰素家族(interferon lambda, IFN- λ s) 成员之一, 通过与受体结合, 发挥免疫调节、抗病毒、抗细胞增殖等功能, 研究表明, IL-28B 基因单核苷酸多态性与感染性疾病、免疫性疾病、肿瘤的发生、发展都存在着关联, 特别是对乙型肝炎和丙型肝炎的干扰素治疗的应答反应及预后有关, 但 IL-28B与乙型肝炎相关性肝癌的相关性研究罕见报道。

徐峰, 于莹, 杨永红, 王娟, 天津市第三中心医院分院消化科 天津市 300250

刘华, 天津市第三中心医院肝内科 天津市 300170

徐峰, 主治医师, 主要从事肝脏疾病的基础及临床研究。

作者贡献分布: 此文章由徐峰与王娟共同设计; 由徐峰与刘华收集病例资料; 于莹与杨永红进行ELISA及免疫组织化学检测; 徐峰完成数据分析及论文撰写; 本论文撰写由王娟指导。

通讯作者: 王娟, 主任医师, 300250, 天津市河北区江都路24号, 天津市第三中心医院分院消化科。690507899@qq.com
电话: 022-24584017

收稿日期: 2016-03-08
修回日期: 2016-03-19
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

Clinical significance of IL-28B expression in HBV related hepatocellular carcinoma

Feng Xu, Ying Yu, Yong-Hong Yang, Hua Liu, Juan Wang

Feng Xu, Ying Yu, Yong-Hong Yang, Juan Wang, Department of Gastroenterology, Branch of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300250, China

Hua Liu, Department of Hepatobiliary Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Juan Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Branch of Tianjin Third Central Hospital, 24 Jiangdu Road, Hebei District, Tianjin 300250, China. 690507899@qq.com

Received: 2016-03-08
Revised: 2016-03-19
Accepted: 2016-03-28
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To detect the expression of interleukin-28B

(IL-28B) gene in human HBV related hepatocellular carcinoma, and analyze the relationship between IL-28B expression and clinicopathologic features of HBV related hepatocellular carcinoma.

METHODS: Serum samples were collected from 96 patients with HBV related hepatocellular carcinoma and 84 patients with HBV related benign hepatic nodules. Serum levels of IL-28B were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of IL-28B in HBV related hepatocellular carcinoma tissues was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: The mean level of serum IL-28B was significantly higher in the HBV related hepatocellular carcinoma group than in the HBV related benign hepatic nodules group. Immunohistochemistry showed that the positive expression rate of IL-28B was significantly higher in HBV related hepatocellular carcinoma tissues than in HBV related hepatic benign nodule tissues (83.33% vs 66.66%, $P < 0.05$). IL-28B expression was not correlated with age, gender, HBV DNA, or tumor differentiation, but it was significantly related to AFP, tumor maximum diameter and clinical TNM stage ($\chi^2 = 6.653, 6.732, \text{ and } 8.642, P < 0.05 \text{ for all}$).

CONCLUSION: The level of IL-28B has certain value in the diagnosis of HBV related hepatocellular carcinoma. The expression of IL-28B in HBV related hepatocellular carcinoma tissues significantly increases, which correlates with AFP, tumor maximum diameter and clinical TNM stage. The dysregulated expression of IL-28B might participate in the genesis and development of HBV related hepatocellular carcinoma.

■同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-28B; Hepatitis B; Hepatocellular carcinoma

Xu F, Yu Y, Yang YH, Liu H, Wang J. Clinical significance of IL-28B expression in HBV related hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1812-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1812.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1812>

摘要

目的: 探讨白介素28B(interleukin-28B, IL-28B)在天津汉族人群乙型肝炎相关性肝癌组织中的表达情况, 并分析IL-28B的表达与乙型肝炎相关性肝癌临床病理因素之间的关系, 探讨其在乙型肝炎相关性肝癌发生发展中的作用及其临床意义。

方法: 收集96例乙型肝炎相关性肝癌患者与84例乙型肝炎伴发肝脏良性肿瘤患者的血清, 采用酶联免疫吸附法检测IL-28B水平、免疫组织化学法检测IL-28B在肝癌组织及肝脏良性肿瘤组织中的表达情况。

结果: 在乙型肝炎相关性肝癌患者血清中IL-28B的水平明显高于乙型肝炎伴发肝脏良性肿瘤组, 免疫组织化学显示IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌中的表达阳性率为83.33%, 在乙型肝炎伴发肝脏良性肿瘤组织中的表达阳性率为66.66%, 两者间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌组织中的表达与年龄、性别、HBV DNA、肿瘤分化程度均无相关性($P > 0.05$), 但与甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、肿瘤最大径、TNM分期相关($\chi^2 = 6.653, 6.732, 8.642, P < 0.05$)。

结论: 血清IL-28B的水平对于乙型肝炎相关性肝癌的诊断有一定价值, 其在乙型肝炎相关性肝癌组织中的表达显著升高与肝癌患者的AFP、肿瘤最大径、TNM分期相关, 提示IL-28B的表达失调可能参与了乙型肝炎相关性肝癌的发生、发展。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素-28B; 乙型肝炎; 肝癌

核心提示: 本文研究发现, 白介素-28B不仅与HBV、HCV抗病毒治疗的免疫应答及预后有

关, 而且对于乙型肝炎相关性肝癌的早期诊断及治疗有一定价值, 其表达失调可能参与乙型肝炎相关性肝癌的发生、发展。

徐峰, 于莹, 杨永红, 刘华, 王娟. IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1812-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1812.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1812>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是临床最常见的恶性肿瘤之一, 2015年在我国其发生率和死亡率位居肿瘤相关死亡的第3位, 60岁以下男性人群肿瘤相关死亡的首位^[1], 乙型肝炎病毒感染是引起肝癌的最主要原因^[2,3], 乙型肝炎相关性肝癌发病的隐匿性强, 亚临床期没有特异性表现, 影像学异常或出现相应临床症状通过肝穿刺明确诊断大多已到晚期^[4]. 因此, 对于乙型肝炎相关性肝癌的发生、发展及早期诊断的研究具有重要意义。

白介素28B(interleukin-28B, IL-28B)是近年来新发现的Ⅲ型干扰素家族(interferon lambda, IFN- λ s)成员之一, 其编码基因位于人的第19号染色体(19q13.13)的AC011445.6基因群上, 长度1.34 kb, 包含6个外显子和5个内含子, 其蛋白由22个氨基酸的信号肽和174个氨基酸的成熟肽组成, 含有3个二硫键, 分子质量约22 ku^[5,6]. IL-28B通过其与受体结合, 发挥免疫调节、抗病毒、抗细胞增殖等功能^[7,8]. 目前对IL-28B的研究大多局限在其单核苷酸多态性与丙型肝炎IFN抗病毒治疗及预后方面^[9], 也有少量有关IL-28B多态性与乙型肝炎IFN应答及病毒清除方面的研究^[10], 而对IL-28B与肝炎后肝癌相关性的研究罕见报道. 本研究通过检测IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌血液及组织中表达情况, 以揭示IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌发生、发展过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 观察组和对照组共180例均为天津市第三中心医院及分院2014-01/2016-01住院治疗的乙型肝炎患者, 所有患者诊断均符合中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会于2015年发布的《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》^[11]及卫生部于2011年发布的《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》中的“原发

■ 研究前沿

IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌及肝脏良性结节血清及组织中的表达是否存在差异, 目前研究较少. 本研究通过ELISA和免疫组织化学的方法研究IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及其与临床病理特征的关系, 为进一步明确IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌发生、发展中的意义提供依据。

■ 相关报道

多项研究报告IL-28B多态性的基因型与乙型肝炎或丙型肝炎的干扰素治疗反应及预后密切相关, 且定位rs12979860位点的T/C多态性增加了肝炎相关性肝硬化和HCC的发病风险, 被认定为遗传危险因素, 在白种人中尤其明显。

性肝癌的临床诊断标准”^[12], 并排除丙型肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病及药物性肝损害。患者年龄为38-72岁, 平均年龄为54.67岁±13.71岁, 乙型肝炎相关性肝癌患者96例(男54例, 女42例)为观察组, 乙型肝炎伴发肝脏良性肿瘤患者84例(男48例, 女36例)为对照组(肝血管瘤56例, 肝腺瘤9例, 肝脏炎性假瘤11例, 肝局灶性结节性增生8例), 均经临床化验、B超、CT及手术病理及肝穿刺活检确诊, 临床资料完整, 标本采集前患者均未有放化疗、长期口服避孕药、雌激素及抗肿瘤药物使用记录, 两组性别、年龄等资料均匹配。两组人群均系天津市汉族人群, 个体之间均无血缘关系。调查和取样均征得受试者本人知情同意, 并签署知情同意书, 本课题由天津市第三中心医院分院伦理委员会通过。IL-28B的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海生物工程技术有限公司, 美国Thermo Multiskan Ascent酶标仪, IL-28B兔抗人多克隆抗体购于美国ALEXIS公司, 通用型SP免疫组织化学试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司, DAB显色剂购于德国罗氏诊断公司。

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 患者于术前抽取清晨空腹全血标本5 mL, 室温自然凝固15 min, 在4℃以3000 r/min离心20 min, 收集血清, 置于-80℃冰箱冻存, 保存过程中如有沉淀形成, 应再次离心。肝癌组织及肝脏良性肿瘤组织取自术后肿瘤及肝穿组织, 避开坏死组织, 标本液氮中保存, 再置于-80℃冰箱冻存, 部分标本经过40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm厚度连续切片, 待免疫组织化学染色。标本使用均经患者授权同意, 并通过医院伦理委员会审核批准。

1.2.2 ELISA检测: 取-80℃保存的血清自然解冻, 采用双抗体夹心ELISA法检测所有研究对象中血清IL-28B的水平, 检测步骤严格按照是试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 免疫组织化学: 取组织标本4 μm连续切片3张, 2张行免疫组织化学染色, 1张备用。采用免疫组织化学SP法检测两组IL-28B, 具体操作为烤片、脱蜡、水化、阻断、灭活内源性过氧化物酶、抗原修复、滴加抗体、PBS冲洗、显色、冲洗、复染、脱水、透明、封片。设置PBS代替一抗做阴性对照, 已知阳性标本做阳性对照。

1.2.4 结果判定: IL-28B染色阳性为细胞质和细胞核见棕黄色颗粒, 均衡分布。计数方法为低倍镜下选择细胞密集的3个视野, 在高倍镜下进行细胞计数, 取其平均值。IL-28B的判定标准: (1)阳性细胞数百分比按四舍五入精确到个位数, ≤5%为0分; 6%-25%为1分; 26%-50%为2分; 51%-75%为3分; >75%为4分; (2)阳性强度: 无特异性染色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。将(1)、(2)两者积分相乘为最后结果: 0分为阴性(-), 1-4分为弱阳性(+), 5-8分为阳性(++), 9-12分为强阳性(+++), 若两位病理专家结果相差3分以上则重新判定。应用计算机图像分析技术对免疫组织化学结果进行定量分析。

统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计分析, 正态分布的计量资料采用mean±SD的方式表示, 比较采用方差分析; 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌患者外周血清中IL-28B的水平 乙型肝炎相关性肝癌患者血清中IL-28B明显高于乙型肝炎伴发良性肿瘤患者(18.21 pg/mL±0.37 pg/mL vs 3.82 pg/mL±0.12 pg/mL), 两组的差异有统计学意义($P<0.05$), 因此IL-28B对鉴别乙型肝炎相关性肝癌和乙型肝炎伴发良性肿瘤有重要意义。

2.2 IL-28B蛋白在肝癌组织中的表达 免疫组织化学染色显示, 乙型肝炎相关性肝癌组织中IL-28表达的阳性率为83.33%, 而在乙型肝炎伴发肝脏良性结节组织中IL-28表达的阳性率为66.66%, 表明IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌组织中的表达率明显高于在乙型肝炎伴发肝脏良性结节中的表达(图1), 二者之间相比具有显著差异性, 表明IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌组织和乙型肝炎伴发肝脏良性结节组织之间阳性率差异有统计学意义($\chi^2=6.738$, $P=0.009$)(表1)。

2.3 IL-28B在肝癌组织中的表达与临床病理特征的关系 在乙型肝炎相关性肝癌的临床病理因素中, 观察组IL-28B的阳性表达在年龄、性别、HBV DNA、肿瘤分化程度上均无明显相关性(均 $P>0.05$)。但与其血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、肿瘤最大径及

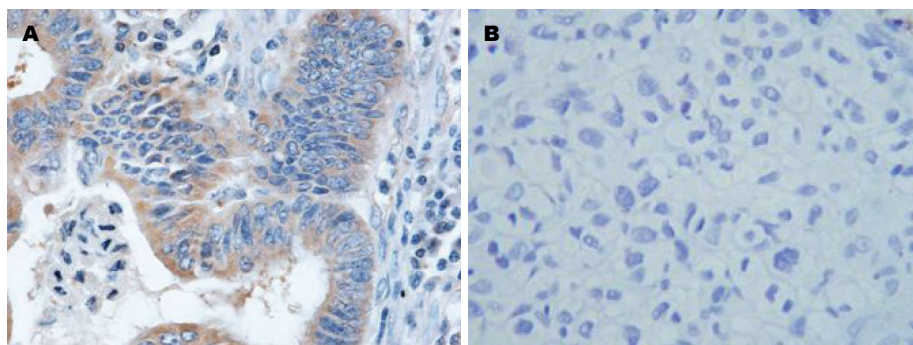


图 1 IL-28B在肝癌和肝脏良性结节中的表达($\times 400$). A: 肝癌组织中IL-28B呈阳性表达; B: 肝脏良性结节中IL-28B呈阴性表达. IL-28B: 白介素-28B.

创新盘点

本文以IL-28B在血清及组织中的表达为研究对象,检测其在乙型肝炎相关性肝癌及肝脏良性结节中的表达差异,并结合临床病理特征分析,有助于进一步明确IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌发生、发展中的作用,相关报道较少.

表 1 IL-28B在肝癌组织和肝脏良性结节组织中的表达情况

分组	<i>n</i>	IL-28B表达				阳性表达率 (%)
		-	+	++	+++	
观察组	96	16	9	23	48	83.33
对照组	84	28	13	15	28	66.66

IL-28B: 白介素-28B.

临床TMM分期相关, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2). 观察组IL-28B表达与血清AFP高水平($\text{AFP}>400 \mu\text{g/L}$)有关, 且血清AFP水平与肝癌组织中IL-28B阳性程度呈正相关. IL-28B在肿瘤最大径 $\leq 3 \text{ cm}$ 组的表达阳性率为69.7%(23/33), 低于肿瘤最大径 $>5 \text{ cm}$ 组90.5%(57/63). 在TNM分期III、IV期组病例中, IL-28B表达阳性率为91.8%(56/61), 显著高于I、II组68.6%(24/35), 差异有统计学意义.

3 讨论

肝癌是严重危害人类健康的消化系统疾病, 每年造成超过70万例患者死亡, 最新研究证明, 肝癌在中国60岁以下男性人群肿瘤相关死亡中占据首位, 由于其恶性度高, 起病隐匿, 早期诊断率低, 确诊时往往已到中晚期, 失去了手术切除病变组织的机会, 且术后复发的几率也很高, 故预后极差. 因此, 加强肝癌的生物学特性的研究, 深入探讨乙型肝炎相关性肝癌的发生、发展机制并寻求有效的早期诊断指标和治疗方法, 对于改善乙型肝炎相关性的疗效和预后具有重要意义.

在众多诱发肝癌的因素中, 乙型肝炎病毒感染占据很大的比例, 而其确切的致癌机制尚不明确. IL-28B基因最早由Zymo Genetics公司于2003年发现, 位于染色体19q13.13的

ACO11445.6基因群上, 属于III型IFN家族, 编码IFN- $\lambda 3$ ^[5]. 这类细胞因子由病毒或双链RNA诱导外周血单个核细胞中的树突状细胞、巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞等多种细胞产生, 通过诱导受体异二聚体化, 激活JAK-STATS和MAPK的信号通路, 进而发挥抗病毒、调节免疫及抗肿瘤等生物学作用, 所不同的是IFN- λs 是通过诱导其独特的II型细胞因子受体IFN- $\lambda R1$ 与IL-10R β 异源二聚体化从而发挥信号转导作用的^[13,14]. 其中IFN- $\lambda R1$ 是III型IFN所专有的受体亚单位, 在正常人类肝组织及人类肝癌来源的细胞系中均有IFN- $\lambda R1$ mRNA的表达^[15], 而IFN- λs 的应答有组织依赖性, 与其受体的表达一致^[16]. 最新研究^[17]发现, IFN- λs 包括I型IFN、III型IFN及IFN $\lambda 1$ (IL-29)均具有有效的抗病毒活性, 在HCV感染患者中, 病毒清除与IFN $\lambda 3$ (IL-28B)基因附近的遗传变异有关. 目前在人体的临床研究多致力于IL-28B基因多态性与乙型肝炎或丙型肝炎IFN治疗应答之间的相关性分析^[18,19], 特别集中于rs12979860和rs8099917等几个位点, 其基因多态性与病毒感染性疾病^[20]、免疫性疾病^[21]、肿瘤^[22]的发生发展都存在着关联, 在与HBV、HCV感染及相关肝病的研究者, 研究结果有较大差异, 而且缺乏对HBV感染及感染后导致的慢性乙型肝炎、肝纤维化、

应用要点

本文研究IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌患者血清及组织中的表达情况及其与临床病理特征的关系, 有助于进一步明确IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌发生、发展中的作用, 为乙型肝炎相关性肝癌的早期诊断及治疗提供一定理论依据.

表 2 IL-28B表达与肝癌临床病理特征的关系 *n*(%)

临床病理特征	<i>n</i>	IL-28B		χ^2 值	<i>P</i> 值
		阳性	阴性		
年龄(岁)				0.078	0.780
≤50	39	32(82.1)	7(17.9)		
>50	57	48(84.2)	9(15.8)		
性别				0.305	0.581
男	54	46(85.2)	8(14.8)		
女	42	34(81.0)	8(19.0)		
HBV DNA				0.534	0.465
阳性	46	37(80.4)	9(19.6)		
阴性	50	43(86.0)	7(14.0)		
AFP(ng/mL)				6.563	0.023
≤400	11	6(54.5)	5(45.5)		
>400	85	73(85.9)	12(14.1)		
肿瘤最大径(cm)				6.732	0.009
≤3	33	23(69.7)	10(30.3)		
>3	63	57(90.5)	6(9.5)		
分化程度				1.191	0.551
高分化	32	26(81.3)	6(18.8)		
中分化	47	41(87.2)	6(12.8)		
低分化	17	13(76.5)	4(23.5)		
TNM分期				8.642	0.003
I / II	35	24(68.6)	11(31.4)		
III/IV	61	56(91.8)	5(8.2)		

IL-28B: 白介素-28B; AFP: 甲胎蛋白.

肝硬化、肝癌的系统性研究, 事实上, 这四种疾病发生发展是逐步推进的, 甚至在部分条件下是互相重叠和交错发生的. 而对于血清或组织中IL-28B表达与肝癌的相关性研究则更是罕见报道.

石晓东^[23]、刘元妮^[24]、Li等^[25]学者研究发现, 慢性乙型肝炎组患者血清IL-28B水平低于健康对照组, 提示在乙型肝炎患者体内, 受乙型肝炎病毒或双链RNA(dsRNA)刺激外周血单核细胞和树突状细胞等产生由22个氨基酸的信号肽和174个氨基酸的成熟肽组成的IL-28B, 引起胞内反应, 在抗病毒过程中起到免疫防御作用, P21活化蛋白激酶4(PAK4)位于IL-28B基因上游64 kb处, 属于P21活化蛋白激酶家族, Rac和Cdc42的效应蛋白. 他是肌动蛋白细胞支架、神经轴突生长、细胞存活、激素信号系统和基因转录的重要调节器, PAK4特定作用于三磷酸鸟苷(GTP), 形成GTP结合蛋白Cdc42Hs, 并且微弱作用于MAP激酶的c-Jun氨基末端激酶家族, 参与丝状伪足形成的调节,

在肌动蛋白细胞骨架重组中起着一定作用. He等^[26]通过Meta分析发现IL-28B多态性可以增加HCC的发病风险, 在白种人群尤其明显. Suo等^[27]研究也证实IL-28B多态性为肝炎病毒相关肝硬化和肝癌的因此易感因素. 全基因组关联研究在美国、日本和澳大利亚分别证实IL-28B附近的基因突变与肝炎病毒感染后转归和治疗应答有关.

本研究结果显示, 在乙型肝炎相关性肝癌患者及乙型肝炎伴发良性肿瘤患者血清中均可以通过酶联免疫吸附实验检测到一定水平的IL-28B的表达, 在肝癌组中IL-28B的表达水平显著偏高, 这与Suo等^[27]、李星逾等^[28]学者的研究结果一致, 提示IL-28B的血清学的检测对于乙型肝炎相关性肝癌的诊断有一定的参考价值, 另外, 通过免疫组织化学, IL-28B在乙型肝炎相关肝癌组的表达也明显高于对照组. 本研究发现IL-28B在乙型肝炎相关性肝癌组织中的表达与年龄、性别、HBV DNA、肿瘤分化程度均无相关性, 但与AFP、肿瘤最大

径、TNM分期相关。原发性肝癌患者血清IL-28B的表达与肿瘤最大径及TNM分期之间有一定的关联,提示IL-28B可能对乙型肝炎相关性肝癌的预后提示意义,结合AFP检测,或许在一定程度上弥补AFP检测的敏感性差、存在30%假阴性的缺陷,进一步提高对乙型肝炎相关性肝癌的早期诊断价值,值得进一步深入探索及研究。本研究中AFP阴性肝癌比例偏低,考虑与受试对象样本数量有关,且受乙型肝炎相关性肝癌患者的遗传异质性及来源地域限制,以后需要进一步加大样本量,并进行不同地域不同层面的多中心研究。

乙型肝炎相关性肝癌作为乙型肝炎病毒诱发的多基因变异疾病,分析DNA甲基化、microRNA^[29]、lncRNA^[30]及免疫应答等多方面基因表达与乙型肝炎相关性癌的关系,从而确立乙型肝炎相关性肝癌高危人群的基因水平筛选指标,这是进一步研究需要证实的问题,同时需要检测肝功能、cccDNA、HBeAg转换等风险因素对乙型肝炎相关性肝癌的发生率的影响。因此,乙型肝炎相关性肝癌发病的多基因,多位点,多方面的危险因素还有待于进一步研究,以利于更全面的阐述人群乙型肝炎相关性肝癌的发病机制。

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Rivière L, Ducroux A, Buendia MA. The oncogenic role of hepatitis B virus. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 59-74 [PMID: 24008293 DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8_4]
- Cooke GS, Lemoine M, Thursz M, Gore C, Swan T, Kamarulzaman A, DuCros P, Ford N. Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *J Viral Hepat* 2013; 20: 600-601 [PMID: 23910643 DOI: 10.1111/jvh.1212]
- Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150: 835-853 [PMID: 26795574 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041]
- Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, Ostrander C, Dong D, Shin J, Presnell S, Fox B, Haldeman B, Cooper E, Taft D, Gilbert T, Grant FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat Immunol* 2003; 4: 63-68 [PMID: 12469119 DOI: 10.1038/ni873]
- Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, Houghton M, Parham P, Walker CM. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999; 10: 439-449 [PMID: 10229187 DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80044-8]
- Dumoutier L, Tounsi A, Michiels T, Sommereyns C, Kotenko SV, Renauld JC. Role of the interleukin (IL)-28 receptor tyrosine residues for antiviral and antiproliferative activity of IL-29/interferon-lambda 1: similarities with type I interferon signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 32269-32274 [PMID: 15166220 DOI: 10.1074/jbc.M404789200]
- Meager A, Visvalingam K, Dilger P, Bryan D, Wadhwa M. Biological activity of interleukins-28 and -29: comparison with type I interferons. *Cytokine* 2005; 31: 109-118 [PMID: 15899585 DOI: 10.1016/j.cyto.2005.04.003]
- Nadia K, Hicham E, Reda TM, Nadia T, Elarbi B, Saâd E, Mimoun Z, Saâd M. The complete title: The effect of interleukin-28B rs12979860 polymorphism on the therapeutic response of Moroccan patients with chronic hepatitis C. *Gene* 2015; 568: 31-34 [PMID: 25958342 DOI: 10.1016/j.gene.2015.05.010]
- Domagalski K, Pawłowska M, Zaleśna A, Tyczyno M, Skorupa-Klaput M, Tretyn A, Halota W. The relationship between IL-28B polymorphisms and the response to peginterferon alfa-2a monotherapy in anti-HBe-positive patients with chronic HBV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 2025-2033 [PMID: 24924923 DOI: 10.1007/s10096-014-2172-1]
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 《慢性乙型肝炎诊断标准(2015年版)》. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 384-386
- 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- Maher SG, Sheikh F, Scarzello AJ, Romero-Weaver AL, Baker DP, Donnelly RP, Gamero AM. IFNalpha and IFNlambda differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1109-1115 [PMID: 18698163 DOI: 10.4161/cbt.7.7.6192]
- Alase AA, El-Sherbiny YM, Vital EM, Tobin DJ, Turner NA, Wittmann M. IFNλ Stimulates MxA Production in Human Dermal Fibroblasts via a MAPK-Dependent STAT1-Independent Mechanism. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2935-2943 [PMID: 26288353 DOI: 10.1038/jid.2015.317]
- Brand S, Zitzmann K, Dambacher J, Beigel F, Olszak T, Vlotides G, Eichhorst ST, Göke B, Diepolder H, Auernhammer CJ. SOCS-1 inhibits expression of the antiviral proteins 2',5'-OAS and MxA induced by the novel interferon-lambda IL-28A and IL-29. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 543-548 [PMID: 15850793 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.04.004]
- Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000017 [PMID: 18369468 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000017]
- de Groen RA, Mcphee F, Friborg J, Janssen HL,

■名词解释

白介素28B(IL-28B): 一类属于IFN-λ家族的新型白介素,编码基因位于19号染色体上,宿主基因型与抗HCV治疗应答显著相关,目前证实其基因型可预测HBV、HCV感染者抗病毒治疗的疗效及预后。

■ 同行评价

本文设计的研究国内相关报道较少, 设计合理, 创新性较强, 具有一定的临床意义, 建议进一步细化及深入研究。

- Boonstra A. Endogenous IFN λ in viral hepatitis patients. *J Interferon Cytokine Res* 2014; 34: 552-556 [PMID: 24433037 DOI: 10.1089/jir.2013.0068]
- 18 Jiao XL, Gao YT, Jing L, Liu T, Shi WX, Guo H, Yang B, DU Z. [Studies on the relationship between polymorphism of IL-28B rs8099917 and the outcome of HBV infection]. *Zhonghua Liuxing Bingxue Zazhi* 2011; 32: 1143-1147 [PMID: 22336553 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.11.020]
- 19 Khubaib B, Saleem S, Idrees M, Afzal S, Wasim M. The genotype CC of IL-28B SNP rs12979860 is significantly associated with a sustained virological response in chronic HCV-infected Pakistani patients. *J Dig Dis* 2015; 16: 293-298 [PMID: 25708904 DOI: 10.1111/1751-2980.12238]
- 20 Grzegorzewska AE, Jodłowska E, Mostowska A, Jagodziński P. Effect of interferon λ 3 gene polymorphisms, rs8099917 and rs12979860, on response to hepatitis B virus vaccination and hepatitis B or C virus infections among hemodialysis patients. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 894-902 [PMID: 26658164]
- 21 Akay E, Patel M, Conibear T, Chaggar T, Haque T. Interleukin 28B gene polymorphisms and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases. *Intervirology* 2014; 57: 112-115 [PMID: 24480970 DOI: 10.1159/00357326]
- 22 Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1152-1162 [PMID: 23860735 DOI: 10.1007/s00535-013-0858-2]
- 23 石晓东. IL-28B基因多态性及其表达与HCV、HBV感染转归的相关性研究. 长春: 吉林大学, 2011
- 24 刘元妮. 慢性乙型肝炎患者IL-28B与抗病毒治疗的相关研究. 大连: 大连医科大学, 2014
- 25 Li W, Jiang Y, Jin Q, Shi X, Jin J, Gao Y, Pan Y, Zhang H, Jiang J, Niu J. Expression and gene polymorphisms of interleukin 28B and hepatitis B virus infection in a Chinese Han population. *Liver Int* 2011; 31: 1118-1126 [PMID: 21745278 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02507.x]
- 26 He J, Yu G, Li Z, Liang H. Influence of interleukin-28B polymorphism on progression to hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 8757-8763 [PMID: 24874053 DOI: 10.1007/s13277-014-2142-3]
- 27 Suo GJ, Zhao ZX. Association of the interleukin-28B gene polymorphism with development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2013; 12: 3708-3717 [PMID: 24085431 DOI: 10.4238/2013.September.19.1]
- 28 李星逾, 王天朝, 孙志为, 余旭亚, 董虹, 董坤, 冯幸子, 罗瑛, 王军. 乙型肝炎病毒相关肝癌患者血清白介素28B的表达研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 2880-2884
- 29 Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E280 [PMID: 26927063 DOI: 10.3390/ijms17030280]
- 30 Dickson I. Hepatocellular carcinoma: A role for lncRNA in liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 122-123 [PMID: 26860270 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.21]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



胃食管反流病中医治疗经验小结

管华全, 谭峰, 李飞, 樊巧玲

管华全, 谭峰, 李飞, 樊巧玲, 南京中医药大学基础医学院
江苏省南京市 210023

管华全, 讲师, 主要从事中医治法与方剂配伍应用研究。

作者贡献分布: 管华全与谭峰负责课题的设计、实施、论文
写作; 李飞与樊巧玲负责课题、论文的指导和修改。

通讯作者: 管华全, 讲师, 210023, 江苏省南京市仙林大道138
号, 南京中医药大学基础医学院. ghq3000@163.com

收稿日期: 2015-12-23

修回日期: 2016-03-21

接受日期: 2016-03-28

在线出版日期: 2016-04-28

Treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine

Hua-Quan Guan, Feng Tan, Fei Li, Qiao-Ling Fan

Hua-Quan Guan, Feng Tan, Fei Li, Qiao-Ling Fan,
Basic Medical College of Nanjing University of TCM, 138
Xianlin Road, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hua-Quan Guan, Lecturer, Basic
Medical College of Nanjing University of TCM, 138
Xianlin Road, Nanjing 210023, Jiangsu Province,
China. ghq3000@163.com

Received: 2015-12-23

Revised: 2016-03-21

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

This article summarizes the etiology, pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) based on the traditional Chinese medicine theory. Deficiency-excess mixing and internal stasis of heat and coldness are the

basic mechanisms for the pathogenesis of GERD. Therefore, regulating coldness and heat and strengthening body resistance to dispel pathogenic factors should be the basic treatment for GERD. Specifically, for patients mainly with internal stasis of heat, Xiexin decoction with Daige powder or Herba patriniae should be chosen for clearing heat-fire and detoxification. At the same time, drugs for lowering adverse Qi and regulating stomach, nourishing Yin and stomach, inhibiting acid and relieving pain, and relieving sore throat and cough can be used according to the condition of patients. For patients mainly with internal stasis of coldness, dried ginger combined with Sijunzi decoction can be used for warmly invigorating spleen yang. In addition, drugs for invigorating spleen for eliminating dampness, reinforcing spleen and promoting digestion, and promoting circulation of Qi and blood can help obtain good effects.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Treatment; Experience

Guan HQ, Tan F, Li F, Fan QL. Treatment of gastroesophageal reflux disease by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1819-1823 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1819.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1819>

摘要

本文总结了胃食管反流病中医理论与临床治法。认为虚实夹杂, 寒热互结为其基本病机, 提出调理寒热, 扶正祛邪为其基本治法,

背景资料

为了解决传统中医辨证治疗胃食管反流病较为复杂, 疗效亦不理想的情况, 根据长期的临床观察和总结, 提出了胃食管反流病的基本病机和新的辨证治疗方法, 为临床提供参考。

同行评议者

袁红霞, 研究员, 天津中医药大学; 张艳丽, 副主任医师, 中日友好医院消化内科

■ 研发前沿

有关胃食管反流病的研究较多, 已成为当前研究的热点, 包括中医病机和治法的研究, 但存在的问题主要有: (1) 疗效不理想; (2) 部分药物的不良反应较明显; (3) 中医辨证较复杂, 临床不易掌握等。

具体以偏寒或偏热为纲, 以热为主者, 酌情选择三泻心汤配伍黛蛤散、败酱草等清热泻火解毒之品, 同时根据病情配伍降逆和胃、滋阴养胃、制酸止痛、止咳利咽等药物; 以寒为主者, 以干姜配伍四君子汤等温补脾胃, 同时根据病情配伍健脾化湿、健脾消导、行气活血等药物, 可获良效。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 治疗; 经验

核心提示: 本文认为虚实夹杂, 寒热互结为胃食管反流病的基本病机, 提出调理寒热, 扶正祛邪为其基本治法, 以热为主者, 选择三泻心汤加减; 以寒为主者, 以干姜配伍四君子汤加减, 可获良效。

管华全, 谭峰, 李飞, 樊巧玲. 胃食管反流病中医治疗经验小结. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1819-1823 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1819.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1819>

0 引言

胃食管反流病是临床常见的消化系统疾病, 以反酸、烧灼感、胸痛等为主要症状, 部分患者还伴有食管以外的表现, 如咽部不适、声音嘶哑、慢性咳嗽等。该病西医治疗虽有一定疗效, 但易反复发作, 同时其不良反应也不容忽视。而我们在临床应用中医药对该病的治疗中, 总结出一套新的治疗方法和理论, 简单易于掌握, 且疗效较好, 多数无明显不良反应, 具有临床推广价值, 现报道如下。

1 理论基础

祖国医学对本病尚无统一的名称。《金匱要略·咳嗽上气篇》谓: “火气上逆, 咽喉不利, 上逆下气, 麦门冬汤主之”。开辨证治疗胃食管反流病之先河^[1]。以后根据其主要表现, 在古代文献“吞酸”、“反胃”、“胸痹”、“呃逆”、“噎膈”、“梅核气”、“胃脘痛”、“痞满”等范畴中都可找到相关内容的描述^[2], 却不能直接等同对应。多数医家认为, 本病多因外感六淫、饮食不节、情志失调、脾胃虚弱等导致胃失和降, 胃中气火上逆, 从而出现反酸、嗳气、烧心、呕吐等一系列临床表现^[3-6]。《素问·至真要大论》中指出: “诸呕吐酸……皆属于火”。而归纳其病机, 也有不同的观点, 如潘

霜等^[7]认为气滞、气逆、气虚是本病主要发病机制。程学莲等^[8]提出肝胃气机失调、胃失和降为基本病机。其他医家虽也有不同观点, 但多数认为本病病位在胃、食管, 与肝脾等脏腑功能失调密切相关^[9-12]。正如叶天士所述“肝为起病之源, 胃为受病之所”。

我们经过大量的临床观察和总结, 提出胃食管反流病以虚实夹杂、寒热互结为其基本病机的理论。胃食管反流病患者常有消化不良、神疲乏力等脾气虚的症状, 因其反复发作, 病久必虚, 而现代医学认为下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛是其发病的最重要因素, 这亦属中医虚证范围; 患者常有泛酸、嗳气、腹胀、烧心等气逆、气滞及热邪客胃之象, 其乃实邪所致, 故其病机当为虚实夹杂。除了烧心等热邪客胃症状外, 患者胃镜检查多见胃黏膜充血红肿, 此当属中医热证之象; 但患者亦常有大便溏薄、四肢不温及进食寒凉食物而诱发的情况, 此乃脾阳虚而生内寒之候, 故其病机又当有寒热互结。

2 治疗方法

根据以上病机, 我们提出胃食管反流病的基本治法是以调理寒热, 扶正祛邪为主。具体治疗当根据偏热或偏寒之不同, 方法分别如下。

2.1 以热为主者 此类患者, 泛酸、烧心、舌质红等热象较为明显。治疗方法以清热泻火为主, 酌情选择仲景三泻心汤配伍黛蛤散、败酱草、蒲公英等清热泻火解毒之品为基本治法。同时根据伴随症状的不同, 适当配伍对应治疗药物, 此证在临床较为多见^[13]。

2.1.1 基本治法: 对于以热为主者, 以仲景三泻心汤调理寒热、散结消痞。仲景三泻心汤, 即半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤, 三方均可调理寒热, 辛开苦降, 补泻兼施。但三泻心汤因组成有别, 功效亦略有不同, 其中半夏泻心汤, 方中半夏消痞散结, 降逆止呕; 方中黄连黄芩清热泻火; 人参、甘草、大枣健脾益气, 扶正以助祛邪。但由于三方组成有别, 功用主治亦相应有所不同, 其中半夏泻心汤调理寒热, 消痞散结, 长于治疗寒热互结之痞; 生姜泻心汤即半夏泻心汤加入生姜, 功用兼可化气利水而长于治疗水热互结之痞; 甘草泻心汤为半夏泻心汤加大甘草之量而补益较强, 故长于治疗胃虚气结之痞。临床根据病情不同酌情选择以调理寒热, 散结消痞。由于方中有人参、甘

■ 相关报道

中华中医药学会脾胃病分会于2009年通过了《胃食管反流病中医诊疗共识意见》, 是目前中医临床治疗胃食管反流病的重要参考。该意见将胃食管反流病分为5种证型, 并分别列出治疗方药, 较为权威。

草、大枣,可实现祛邪而不伤正之目的.临床以半夏泻心汤使用频率较高^[14-18].

青黛与海蛤粉合而成方,即黛蛤散.该方见于《中药成方配本》,为清《医匱六书》卷22“粉黛散”之异名.方中青黛为蓼科植物蓼蓝、十字花科植物菘蓝与爵床科植物马蓝茎叶中的干燥色素制靛时的加工副产品.于夏、秋二季采摘上述植物的茎叶,置缸中,加水浸至叶腐烂,茎脱皮时,将茎枝捞去,加入适量石灰,充分搅拌,至浸液由乌绿色转为深紫红色为度,采集液面泡沫,于阳光下晒干即成.青黛性味咸寒,能凉血解毒.常用于时病热毒发斑、吐血、衄血、咯血以及小儿疳积发热等症.外敷有吸湿作用,又常用于湿疮、湿疹、口舌咽喉溃疡.而应用青黛粉治疗胃食管反流病引起的胸背痛,灼烧感,确实有效^[19].海蛤壳(帘蛤科动物青蛤或文蛤的贝壳)性味咸寒,功能清火化痰,软坚散结,制酸止痛.煅过碎成粉剂,即海蛤粉,对胸部灼热疼痛、泛酸等症状的治疗亦很适宜.

部分患者胃脘部烧灼感明显,胃热较甚者还应适当配伍清热药败酱草、蒲公英、白花蛇舌草等以加强清热解毒功效.

2.1.2 加减变化:胃气上逆较甚者,配伍左金丸.左金丸出自《丹溪心法·火六》,由黄连与吴茱萸两味药组成.左金丸原本治疗肝火犯胃所致的恶心、呕吐、泛酸、嘈杂等症状,而胃食管反流病多有此症状.重用苦寒之黄连,通过泻心火而泻肝火,即“实则泻其子”之意;并可直折胃火上炎之势,反佐以辛热疏利之吴茱萸,引热下行,开郁化滞,使火泄而无凉遏之弊,两药相配,辛开苦降,寒热并用,降逆和胃,共奏清肝泻火,降逆止呕之效.据现代药理研究,左金丸具有抑制胃酸分泌和抑制胃及十二指肠内容物反流的作用.药味虽少,但配伍精专,以此方作为治疗胃食管反流病有较好效果.如吴忠珍^[20]以左金丸加味治疗反流性食管炎62例,治愈率64.5%,有效率95.2%.其他医家以此方治疗本病也取得了不错的疗效^[21-23].我们认为,左金丸原方中黄连与吴茱萸的用量之比为6:1,其主治病证为肝火犯胃证,但临床上胃食管反流病的病机常为寒热错杂,故可以通过调整黄连与吴茱萸的用量之比而达到调理寒热的作用,如见便溏或苔腻等脾胃虚寒之象者,常减少黄连的用量,或同时增加吴茱萸的用量实现

调理脾胃寒热错杂.

胃阴虚较甚者,配伍麦门冬汤.部分胃食管反流病患者有胃脘灼痛,舌红少苔等胃阴虚之象,此时当重用麦冬凉血滋阴为主,同时配伍半夏既可降逆和胃,还可防止麦冬过于滋腻,助其开胃行津;再配伍人参(常以党参代替)、甘草、大枣、粳米等补脾益气,使脾胃生化有源,阴液可生,则胃阴虚可除.

泛酸较甚者,配伍制酸药物.部分患者如出现泛酸、嘈杂等胃酸过多或胃食管反流之症较甚者,当配伍炙乌贼骨、煅瓦楞子之类制酸药.此类药物性味咸涩,能收敛止血,制酸止痛.与西药的制酸药比较,药化和药理虽不同,但有异曲同工之妙.另外,白及一药,苦甘而涩,能收敛止血,消肿生肌,保护胃肠黏膜,对慢性胃肠病之糜烂、出血、溃疡,有较好的治疗效果.

咳嗽、咳痰、咽部不适者,配伍止咳化痰利咽药.部分患者因胃食管反流刺激咽部,而出现上述症状者,可配伍桔梗、甘草、贝母等以止咳化痰利咽,或采用肃降肺气的方法以治疗^[24].

2.2 以寒为主者 此类患者,常有饮食减少、四肢不温,或见便溏等症状,病机为脾阳不足,虚寒内生,或脾虚生湿所致,故基本治疗方法当以温阳健脾为主,方药选择以干姜配伍四君子汤以温补脾阳、补气健脾为基本治法.同时根据伴随症状的不同,酌情配伍其他药物对应治疗.

2.2.1 基本治法:胃食管反流病患者常反复发作,缠绵难愈,这是由于患者正气不足,不能驱邪外出所致.从临床症状来看,患者可见神疲乏力,饮食减少,四肢不温,或有便溏,舌苔腻等脾阳虚或脾虚生湿之象.正如《内经》所说“正气存内,邪不可干”、“邪之所凑,其气必虚”.干姜长于温补脾阳,四君子汤则具有补气健脾化湿之功^[25],方中人参(常以党参代替)甘温益气,健脾养胃,为君药.白术苦温,健脾燥湿,加强益气助运化之力,为臣药.茯苓甘淡,健脾渗湿,为佐药;苓、术合用,健脾祛湿之功更显著.炙甘草甘温,益气和中,调和诸药,为使药.四药配伍,共奏益气健脾化湿之效.现代药理实验也发现,四君子汤可提高患者胃肠道平滑肌的收缩力,可能对LES松弛有一定的治疗作用,这为本方治疗胃食管反流病提供了科学依据.

■创新盘点

本文提出调理寒热,扶正祛邪为治疗胃食管反流病的基本方法,以寒热辨证为纲,方法简单易行,易于临床掌握;临床观察发现以本方法治疗胃食管反流病,疗效较好,且未见明显不良反应.

■应用要点

本文在临床中的价值在于简便易行,疗效较好.将来应该在大样本调查的基础上,规范本方法的辨证分型和对应的治疗方药.

2.2.2 加减变化:便溏较甚者,配伍利水渗湿药^[26].大便溏薄乃脾虚生湿所致,故在四君子汤健脾化湿的基础上,配伍泽泻、炒车前子等利水渗湿之品,起“利小便所以实大便”之功.

食欲不振者,配伍健胃消导药.部分患者因脾虚而见胃纳不振,饮食难消,或食后作胀者,应配健胃消导之品,如焦楂曲、谷麦芽、炙鸡金、炒莱菔子之类,以增加脾胃运化动力,消积导滞.

脘腹胀满疼痛者,配伍行气活血止痛药.部分患者胃脘部胀满不适,当配伍枳壳、枳实、木香等行气药以消痞除满,促进胃肠道蠕动;如患者出现胃脘部疼痛不适者,可适当配伍延胡索、赤白芍等以活血止痛,柔肝缓急.

3 验案举例

曲某,女,44岁,2012-09-19就诊,有胃食管反流病史3年,常反复发作,刻下:自觉胃脘胀满不适,胸背灼热痛,火热上气,泛酸,嗝气,饮食减少,进食生冷食物后上述症状常加重,伴咽喉不适,但无明显疼痛,同时还有小便黄,大便正常,舌红苔白腻,脉弦细.此为胃中寒热错杂,热重寒轻,并有脾虚生湿.治当健脾化湿,调理寒热.处方:法半夏10 g,潞党参15 g,炙甘草5 g,炒黄芩10 g,炒黄连6 g,吴茱萸3 g,黛蛤散12 g,生白术15 g,茯苓15 g,广陈皮10 g,白及15 g,炙乌贼骨30 g,煅瓦楞子30 g,广木香15 g,制厚朴10 g,泽泻12 g.14剂后病情好转,再服4 wk后病情缓解.

分析:从症状来看,患者有胃脘胀满及泛酸、嗝气,此为气滞、气逆所致;胸背灼热痛,火热上气及小便黄、舌红均说明热邪较甚,而进食生冷后易复发及苔腻,则又提示有脾阳不足,脾虚生湿之象;证候提示其为虚实夹杂,寒热互结,以热为主.故以半夏泻心汤调理寒热,因本患者以热为主,故去干姜而改为以清热泻火为主;黛蛤散清热凉血,制酸止痛;左金丸清泻胃火,降逆止呕;因患者有脾阳不足之象,故减少左金丸中黄连用量,以防损伤脾阳,同时配伍白术、茯苓等组成四君子汤以补气健脾化湿,扶正以助祛邪,考虑患者总体为热重寒轻,黄连用量仍应大于吴茱萸;因其咽部不适,加黄芩以清咽;白及与乌贼骨、瓦楞子均为加强制酸止痛;陈皮、木香、厚朴均为行气降气,苔腻为有湿之象,加泽泻以助四君子祛湿.

全方合用以调理寒热,扶正祛邪,最终达到预期治疗效果.

4 结论

现代研究发现,胃食管反流病的发病机制与其抗反流防御机制降低有关,具体包括LES功能失调、食管清除功能下降、食管黏膜屏障功能的损害、食管内脏高敏感性、胃排空延迟等.另外还与胃酸分泌过多、胆汁反流、幽门螺杆菌感染、遗传、体位及饮食等因素有关^[27-30].

在中医辨证论治方面,至今尚无统一的、规范的、普遍的辨证分型模式,亦无统一的治疗用药方案^[31].如中华中医药学会脾胃病分会于2009年通过了《胃食管反流病中医诊疗共识意见》,提出胃食管反流病的基本病机是肝胆失于疏泄,胃失和降,胃气上逆,将本病分为5种证型,分别是肝胃郁热证、胆热犯胃证、中虚气逆证、气郁痰阻证、瘀血阻滞证,并提出对应的治疗方法.其他医家如牛晓玲等^[32]与秦永菊等^[33]提出本病的基本病机为气机失调,火(热)邪上逆,治疗方面分为初期和后期,初期多为实证,以肝胃不和、肝胃郁热、痰热中阻3型为主,后期久病则虚实夹杂,以胃火阴虚、脾胃虚寒、瘀血阻络3型多见.其他如江家赞^[34]、蔡燕峰^[35]及相关研究^[36-39]均提出了自己对本病病机和治法不同观点,还有研究^[40-43]还提出了本病中医药疗效评价的新观点,对中医临床治疗均有参考价值,也体现了中医药在治疗本病方面的明显优势^[44-50].

综合当前众多医家对本病病机和治法的观点,虽都有其合理之处,但较为繁琐,临床不易掌握和应用.而我们在临床过程中,依据胃食管反流病的主要症状,并结合病史和现代研究,提出该病的基本病机为虚实夹杂、寒热互结,基本治法是以调理寒热,扶正祛邪为主的理论.具体治法以寒热为纲,在清热或祛寒的同时,兼顾扶正,并根据兼证不同加减治疗.本治法简单易行,且我们经过大量的临床观察,认为符合临床实践,疗效较好,还据此总结出治疗胃食管反流病新药“胃反颗粒”(目前还处于研究阶段).希望本理论对临床有一定的参考价值,也希望能得到各位同行的批评指正.

5 参考文献

- 徐婷婷,沈洪.《金匱要略》方治疗胃食管反流病研究进展.江苏中医药 2015; 47: 86-88

- 2 李黎. 胃食管反流病中医古代文献溯源. 环球中医药 2011; 4: 15
- 3 徐景藩. 关于诊治胃食管反流病的几点管见. 江苏中医药 2010; 42: 1-2
- 4 陆为民, 徐丹华, 周晓波. 国医大师徐景藩教授诊治胃食管反流病的经验. 中华中医药杂志 2013; 28: 703-705
- 5 王少华, 董湘玉. 董湘玉教授治疗胃食管反流病经验. 内蒙古中医药 2013; 32: 18-19
- 6 盖学明, 迟莉丽. 胃食管反流病中医辨治思路与方法. 现代中医药 2016; 36: 53-55
- 7 潘霜, 游雪梅. 胃食管反流病从气机论治探析. 时珍国医国药 2006; 17: 102-104
- 8 程学莲, 杨炳初. 杨炳初运用和胃方治疗胃食管反流病经验. 湖南中医杂志 2015; 31: 21-22
- 9 宋佳, 刘文. 刘文汶治疗胃食管反流病经验. 北京中医药 2009; 28: 505-506
- 10 梅雨玫, 陆为民. 陆为民主任医师治疗胃食管反流病经验. 长春中医药大学学报 2012; 28: 65-66
- 11 李运峰, 怀秀雄, 徐进康. 中医药治疗胃食管反流病研究进展. 河南中医 2015; 35: 3215-3216
- 12 李敏, 张红, 冯培民. 中西医结合治疗胃食管反流病简况. 实用中医内科杂志 2016; 30: 120-122
- 13 沈晨, 张声生, 赵鲁卿, 张琛, 陶琳. 228例胃食管反流病患者中医证候及症状分布特点. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 622-625
- 14 李红萍. 半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病的疗效观察. 医学理论与实践 2015; 28: 2636-2637
- 15 王国庆. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎的疗效探讨. 中外医疗 2016; (1): 150-151
- 16 郭凤翔. 半夏泻心汤加味治疗肝胃郁热型反流性食管炎的疗效观察. 中国医药指南 2014; 12: 276-277
- 17 李勇. 半夏泻心汤联合腹针治疗胃食管反流病的临床疗效观察. 当代医学 2016; 22: 150-151
- 18 寿惠菁. 半夏泻心汤在胃食管反流病治疗中的效果. 中医临床研究 2015; 7: 102-103
- 19 李飞. 仲景治痞(心下痞)证方评述. 南京中医药大学学报 2012; 28: 101-104
- 20 吴忠珍. 左金丸加味治疗反流性食管炎. 河南中医 2005; 25: 76
- 21 吴燕华. 左金丸合化肝煎治疗反流性食管炎肝胃郁热证的疗效观察. 内蒙古中医药 2014; 33: 4
- 22 曹玉梅, 林秀华, 欧宛新, 马晓薇. 左金丸治疗胃食管反流随机平行对照研究. 实用中医内科杂志 2015; 29: 45-47
- 23 詹甜, 董筠, 詹媛. 董筠教授辨治胃食管反流病经验. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 195-197
- 24 范兴良, 李殿滨, 黄屏娟, 祝峻峰. 从肺论治胃食管反流病探析. 辽宁中医杂志 2016; 43: 269-270
- 25 梁丽凤, 李金辉. 四君子汤合四逆散联合埃索美拉唑治疗反流性食管炎的疗效观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 92-93
- 26 赵婧玮. 健脾渗湿汤治疗胃食管反流病60例. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 77-78
- 27 刘荣泉, 那吉, 陶家丽, 李凤霞, 乔敏, 张志杨, 朱海杭. 贲门松弛与胃食管反流病患者的食管下段DIS改变. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 62-65
- 28 张鹏, 宋玉成, 袁远, 张广坛, 宋笑飞, 韩明阳, 张学东. 胃食管反流病的再认识. 中国临床研究 2014; 27: 1424-1426
- 29 张岩, 赵松, 任爽, 李向楠, 朱登彦, 赵佳, 黄琪, 吴彬, 卢家奇, 吴恺. 胃食管反流病的诊疗. 中国老年学杂志 2015; 35: 261-263
- 30 王微, 李玉涛, 韩鹏. 胃食管反流病的研究进展. 中国实用医药 2015; 10: 283-284
- 31 楚振荣, 李春婷. 浅谈胃食管反流病之中医辨证治疗. 中国临床研究 2015; 28: 817-819
- 32 牛晓玲, 孙志广. 孙志广治疗胃食管反流病经验. 中医杂志 2009; 50: 979-980
- 33 秦永菊, 孙志广. 胃食管反流病的中西医结合病机及治疗研究进展. 中国中西医结合消化杂志 2015; 3: 149
- 34 江家赞. 辨证治疗胃食管反流病50例疗效观察. 现代医药卫生 2006; 22: 2453-2454
- 35 蔡燕峰. 金小晶温通和胃法治疗胃食管反流病经验举隅. 山西中医 2011; 27: 10-11
- 36 杜听, 相聪坤, 徐伟, 张燕, 许文忠, 连永欣. 袁红霞教授反流性食管炎病因病机述要. 医学理论与实践 2015; 28: 3337-3338
- 37 戴书陈, 潘军, 曹正龙, 张贵荣, 程继明, 项梅, 张明勇, 陆玲玲, 陈明九, 何镜. 何镜治疗胃食管反流病临床经验. 中医药临床杂志 2015; 27: 1530-1533
- 38 陈雪萍, 吴耀南. 反流性食管炎的中医研究进展. 中医药通报 2015; 14: 69-72
- 39 王晓鸽, 王凤云, 唐旭东. 胃食管反流病常见症状的审症求因. 中华中医药杂志 2015; 30: 3840-3843
- 40 李军祥, 王允亮. 胃食管反流病的中医药疗效评价. 中医杂志 2016; 57: 212-215
- 41 孙成宏, 陈迪, 王斌. 通降和胃法治疗胃食管反流病临床效果的Meta分析. 解放军医药杂志 2014; 26: 51-57
- 42 张慧波. 和胃通降汤治疗胃食管反流病的疗效分析. 中国卫生标准管理 2016; 6: 139-140
- 43 崔允蓉. 胃食管反流病的中医中药治疗临床疗效分析. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 98-99
- 44 钟民. 葛文津从脾胃肝治疗胃食管反流病经验总结. 环球中医药 2015; 8: 1225-1226
- 45 杨靖, 杨艳, 何李君, 孔文霞, 李培, 张晓云. 李培教授治疗非糜烂性胃食管反流病经验. 中医药信息 2016; 33: 53-56
- 46 刘记, 叶松. 叶松辨治胃食管反流病的经验撷菁. 湖北中医杂志 2015; 37: 27-28
- 47 冯晴, 马继征, 燕东, 姚乃礼教授治疗难治性胃食管反流病经验. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 656-658
- 48 陈思, 李享, 邓晋妹, 汪红兵. 从气机升降失常论治胃食管反流病. 时珍国医国药 2015; 26: 2460-2463
- 49 刘建, 丁文娟. 从肝论治胃食管反流病. 实用中医内科杂志 2016; 30: 57-58
- 50 葛圆圆, 刘绍能. 胃食管反流病中医诊治进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 216-218

同行评价

本文从中医角度探讨胃食管反流病的发病机制和治法, 为胃食管反流病的中医诊治提供方案选择, 具有一定的新意. 本文提出胃食管反流病以虚实夹杂、寒热互结为其基本病机的理论, 基本治法是以调理寒热, 扶正祛邪为主. 该分型和治法临床上简单易行.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA在慢性乙型肝炎治疗中的分子生物学研究进展

李保胜, 孙殿兴

■背景资料

共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是乙型肝炎病毒(hepatitis B viral, HBV)前基因组RNA复制的模板, 虽然其含量较少, 每个肝细胞内只有约5-50个拷贝, 但对HBV的复制以及感染状态的建立具有十分重要的意义, 只有清除了细胞核内的cccDNA, 才能彻底消除乙型肝炎患者病毒携带状态, 是抗病毒治疗的目标。

李保胜, 孙殿兴, 中国人民解放军医学院 北京市 100853

孙殿兴, 中国人民解放军白求恩国际和平医院全军肝病中心 河北省石家庄市 050082

李保胜, 主治医师, 在读博士, 主要从事病毒性肝炎等传染性疾病的临床研究。

作者贡献分布: 此文章选题由孙殿兴设计并审阅; 文献收集资料查询及撰写由李保胜完成。

通讯作者: 孙殿兴, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050082, 河北省石家庄市桥西区中山西路398号, 中国人民解放军白求恩国际和平医院全军肝病中心. sundianxing@hotmail.com
电话: 0311-87978434

收稿日期: 2016-02-19
修回日期: 2016-03-16
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-04-28

Role of covalently closed circular DNA in treatment of chronic hepatitis B

Bao-Sheng Li, Dian-Xing Sun

Bao-Sheng Li, Dian-Xing Sun, Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

Dian-Xing Sun, Liver Disease Diagnosis and Treatment Center of PLA, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Correspondence to: Dian-Xing Sun, Professor, Liver Disease Diagnosis and Treatment Center of PLA, Bethune International Peace Hospital of Chinese PLA, 398 Zhongshan West Road, Qiaoxi District, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China. sundianxing@hotmail.com

■同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科

Received: 2016-02-19
Revised: 2016-03-16
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-04-28

Abstract

During hepatitis B virus (HBV) infection, covalently closed circular DNA (cccDNA) acts as the template for the synthesis of viral RNA and new virions. Current therapies rarely achieve an elimination of cccDNA. Biosynthesis of relaxed circular (RC) DNA by reverse transcription of the viral pregenomic RNA is now understood quite well, yet conversion of RC-DNA to cccDNA is still obscure. Conceptual and recent experimental data link cccDNA formation to cellular DNA repair, which is increasingly appreciated as a critical interface between cells and viruses. This review aims to summarize current knowledge on cccDNA molecular biology, to highlight the experimental restrictions that have hitherto hampered faster progress and to discuss cccDNA as a target for potentially curative therapies for chronic hepatitis B.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Covalently closed circular DNA; Molecular biology; Therapeutic target

Li BS, Sun DX. Role of covalently closed circular DNA in treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1824-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1824.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1824>

摘要

在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染过程中, 共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是病毒复制

产生的所有RNA和新病毒颗粒合成的模板, 而当前的治疗方法很难彻底清除cccDNA. 在cccDNA的产生过程中, 由病毒前基因组RNA反转录合成松弛环状(relaxed circular, rc)DNA的细节目前已经比较明确, 而对rcDNA转变为cccDNA的过程人们还知之甚少. 最近的研究把cccDNA的形成和细胞DNA修复联系起来, 并表明此过程是病毒与细胞相互作用的关键环节. 本文将综述cccDNA的分子生物学研究进展, 分析当前研究中遇到的障碍, 并讨论把cccDNA作为治疗慢性乙型肝炎的靶点的前景.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性乙型肝炎; 共价闭合环状DNA; 分子生物学; 治疗靶点

核心提示: 如何彻底清除乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)的关键性复制中间体共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是当前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗中的一个难点. 本文将综述细胞DNA修复机制在cccDNA形成中的作用等分子生物学研究进展, 讨论把cccDNA作为治疗CHB靶点的前景.

李保胜, 孙殿兴. 乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA在慢性乙型肝炎治疗中的分子生物学研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1824-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1824.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1824>

0 引言

全世界至少有2.5亿人是HBV的慢性感染者^[1], 每年导致65万人死亡. 目前慢性乙型肝炎的治疗手段只有1型干扰素(interferons, IFN)和核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs], 由于严重的不良反应, 只有一部分患者可以接受干扰素治疗; NAs更容易耐受, 但能够清除HbsAg的病例非常少见(0%-5%)^[2], 而且, 治疗结束后病毒常常复燃^[3]. 在免疫抑制情况下, 一些急性感染HBV并痊愈的患者可以发生HBV再次活动, 提示HBV未被完全清除. 目前认为HBV持续感染的关键因素是未能彻底清除共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA), 然而, 由于缺乏合适的实验模型, 至今对cccDNA的产生和分解仍了解不多. 最近的发现有助于改变这一现状, 尤其是钠离

子/牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)被鉴定为HBV和HDV进入细胞的受体, 他与HBV的表面蛋白相互作用使病毒进入细胞^[4,5]. 在这里我们将综述cccDNA的分子生物学研究进展, 并讨论以cccDNA作为治疗靶点的应用前景.

1 cccDNA在HBV复制中的关键角色

HBV的基因组位于核衣壳之中, 为部分双链的松弛环状(relaxed circular, rc)DNA, 其负链的5'端与P蛋白共价结合. HBV通过其表面蛋白的暴露部分与敏感细胞表面的葡糖氨基聚糖相互作用从而聚集在靶细胞表面^[6,7], 大蛋白的PreS1区与NTCP结合, 在其他的类似宿主因子共同作用下^[8], 触发病毒颗粒被摄取的过程. 当HBV进入细胞后, 核衣壳在核膜的微孔处分解^[9], rcDNA被释放到核浆中. 在胞核中, rcDNA转变为关键性的复制中间体cccDNA, 然后, 以cccDNA为模板转录产生一组包括前基因组(pregenomic, pg)RNA在内的转录本, pgRNA是HBV逆转录的模板, 参与HBV DNA的复制过程, 其他RNA则在胞浆翻译产生表面蛋白、X蛋白及C蛋白前体等.

接下来在子代核衣壳中产生结构独特的rcDNA. 首先P蛋白与pgRNA 5'端的ε茎环结构共价结合, 二者共同被包装到新的核衣壳中, 然后P蛋白催化逆转录合成负链DNA. 在催化反应中, P蛋白末端独特结构域的一个酪氨酸残基作为受体接受负链DNA第一个核苷酸, 结果形成一个酪氨酰-5'-DNA-磷酸二酯键, 并维持到rcDNA的最终形成. 负链DNA最初的3-4个核苷酸以ε茎环结构内的凸起区为模板, 随后转移到位于3'端同向重复序列1(direct repeat 1, DR1)内一个相匹配的受体基序, 从此处向pgRNA模板5'端的延长, 产生一条与pgDNA互补的负链DNA. 随着DNA的合成, 大多数pgRNA被P蛋白的RNase H活性(一个潜在的治疗新靶点^[10])降解, 未被降解的pgRNA 5'残基随后作为合成正链DNA的引物. 最终形成rcDNA, 其负链稍长, 5'端共价结合着P蛋白, 不完全的正链的5'端由RNA引物构成, 这些结构特点是理解rcRNA向cccDNA转化的关键点. 当表面蛋白包装容纳着成熟rcRNA的核壳体后, 一个完整的HBV感染周期完成; 当表面蛋白不足时, 新产生的rcDNA会重新进入胞核,

■ 研究前沿

目前对HBV cccDNA的认识尚有很多不足. 在检测技术上有许多问题需要解决, 比如, 如何提高灵敏度, 如何简化操作步骤等. 由于缺乏经济和便于使用的小型动物实验模型, 对cccDNA作为临床评价指标的意义也有待进一步研究, 比如, 抗病毒新药对cccDNA的作用; HBV感染基础上发生的肝衰竭, 其病情和预后能否通过cccDNA水平获取一定信息; 肝外组织感染的问题也可以通过检测组织细胞中是否存在cccDNA得到解释; 以cccDNA为靶标的基因治疗或免疫治疗; cccDNA与肝细胞基因组整合对肝细胞癌变等的意义.

■ 相关报道

Guo等在2015年的文章中总结了在cccDNA在肝细胞内代谢和免疫及病理生理调节的研究; Kennedy等在2015年的文章中探讨将CRISPR/Cas9基因编辑系统用于破坏细胞核内cccDNA的可能; Zhang等在2015年的文章总结了免疫调节剂对控制CHB和清除cccDNA的临床前研究。

从而放大cccDNA的数量。因为缺乏合适的实验模型, 当前对上述过程的了解来源于对鸭HBV模型的研究。

停用核苷类似物药物或接受免疫抑制治疗后出现常常发生病毒再次复制, 这表明cccDNA可以在人体持续存在数十年, 但是很难精确衡量体内cccDNA数量的动态变化。在对WHV慢性感染的土拨鼠和DHBV感染的鸭的研究中发现cccDNA半寿期约为33-57 d, 在黑猩猩急性感染的病毒清除期, cccDNA的半寿期不超过3 d, 但有微量的cccDNA可以持续存在数年。综合这些数据证明在慢性感染中cccDNA池的长期存在, 该池的稳态受许多因素影响, cccDNA分子不断产生和失去, 我们尚不能确定某个cccDNA分子的寿命, 尽管这对于直接以cccDNA为靶点的治疗是非常重要的问题。

2 宿主DNA修复机制参与rcDNA向cccDNA转化过程

在大多数情况下, cccDNA直接由HBV病毒颗粒的rcDNA转变而来, 在此过程中, 要完成对rcDNA一些独特结构的修饰, 这些结构包括: 在5'端的P蛋白和RNA引物、正链部分缺失、负链末端冗余结构。其中某些修饰步骤可能是由P蛋白来执行的。然而, 在感染模型中, 用NAs抑制P蛋白对cccDNA的产生完全没有影响或仅有部分程度的影响, 这表明对NAs不敏感的宿主DNA多聚酶可以完成这些修饰步骤。

2.1 DNA修复机制参与rcDNA向cccDNA转化的理论依据 由于P蛋白具有酪氨酰-DNA-磷酸二酯酶活性, 能以自催化方式断开其与rcDNA共价结合的酪氨酰-DNA-磷酸二酯键, 从而自rcDNA上脱落, 这与拓扑异构酶(topoisomerases, TOP)的作用方式类似。TOP通过在单链(TOP1)或双链(TOP2)上刻痕来调节DNA超螺旋化, 以减少复制或转录过程中的扭转压力^[11], 切断DNA骨架释放的能量贮存在新形成的酪氨酸-DNA-磷酸二酯键中, 这种转酯反应是可逆的, 能让DNA链重新闭合及让酶脱落, 但这种原路返回式的反应需要DNA链的两个断端在空间上成直线, 已发现某些药物影响可以使TOP-DNA加合物显著增加, 以至于分裂复合体中的DNA被扭曲^[11,12]。从rcDNA上去除P蛋白以及负链环化, 需要正确地去除负链

上3'端的冗余序列, 此活动很难归因于P蛋白的作用; 同样, P蛋白不能完成从正链上去除RNA引物以及封闭单链或两条链上的开口的修饰, 因此, 大多数由rcDNA到cccDNA的转变是由宿主细胞执行的, 实际上, 这些活动都属于是DNA修复的范围。

基因组的完整性对于有机体保持活性至关重要, 然而又不断受到破坏。不但DNA双链断裂有害, 而且各种其他形式的DNA修改可以影响复制和转录, 可能诱导致命的突变, 这些因素包括单链断开、复制错误、交联、碱基修饰、DNA加合物。一个哺乳动物细胞每天可能遭受 $>10^4$ 次有害事件^[13], 因此所有的细胞都具备复杂的DNA修复机制, 有250个以上的组分用来探测DNA损伤、发信号停止细胞循环以及修复损伤, 在后生动物, 修复失败通常会诱导凋亡或癌变。越来越受重视的是, 在病毒复制的核内阶段, 病毒不得不应付这些监视系统, 或者通过直接占用, 或者将其视为细胞防御机制而克服^[14-16]。乳头瘤病毒可以利用DNA修复和细胞周期的联系, 控制宿主细胞进入一个有利于病毒复制的阶段, 并阻断凋亡^[17]; 腺病毒的线性双链DNA基因组被宿主细胞识别为双链断裂, 被修复成多联体, 以至于太大而不能包装, 利用其早期蛋白, 腺病毒通过钝化DNA修复机制中的关键组件来抵抗这种细胞应答^[16], 包括探测双链断裂的MRN复合体^[18,19]。类似的, 嗜肝病毒rcDNA的许多特征也能够触发DNA损伤修复机制, 然而, 对这一过程的研究才刚刚开始。

2.2 DNA修复机制参与rcDNA向cccDNA转化的实验证据 嗜肝病毒rcDNA在结构上最显著的特征是负链的5'端与P蛋白以磷酸二酯键共价结合, 其连接方式与TOP裂解复合体的磷酸酪氨酰键非常类似。宿主细胞可以利用酪氨酸-DNA-磷酸二酯酶(tyrosyl-DNA-phosphodiesterases, TDPs)^[12]对DNA加合物进行修复处理。TDP1主要作用于3'端连接的TOP1加合物, 然而, 有的研究^[20-22]显示他也有5'活性, 可能与特定物种有关; TDP2则优先处理5'底物。因此, 这两种酶都有从rcDNA释放5'端的以酪氨酸-磷酸二酯键结合的P蛋白潜在能力。

有研究者利用重组TDP酶(人和鸡的TDP2)可以高效切开一种合成的具有5'磷酸酪

氨酸结构的底物^[23]。在DHBV的P蛋白也观察到类似的情况, 其短DNA寡核苷酸与外部结合, 发生蛋白引物反应^[24,25], 还在细胞培养产生的核壳体观察到真正的DHBV和HBV rcDNA。这些证据证实: 在病毒复制过程中, TDP2作为一个宿主细胞的DNA修复因子, 具有切除rcDNA 5'末端P蛋白的活性。

由于去除P蛋白是rcDNA转变为cccDNA的必需步骤, 阻断这个环节可能会导致cccDNA生成障碍。因此, 有研究者制备了一种HepG2细胞, 可以稳定表达TDP2特异的shRNA, 能够持久的抑制TDP2表达的。然后这些TDP2敲除细胞和天然的HepG2细胞分别转染携带包膜缺失DHBV的基因组的载体, 并开始病毒复制, 用Southern blot比较rcDNA和cccDNA的产量。发现降低TDP2水平显著延缓rcDNA向cccDNA转化速度, 然而, 最终两组细胞内rcDNA和cccDNA的数量水平和比例无差别, 表明cccDNA的产生可以被延迟但不能被阻断。对此直观的解释是残余的少量TDP2仍然可以让rcDNA进入转化通路, 只是cccDNA形成的速度明显降低。然而, 这些数据还用一些更复杂的理论来解释, 那就是广泛存在的DNA修复的冗余机制可以发挥替代作用^[26], 对于TOP裂解复合体修复途径, 数个核溶解通路可以替代完成TDP介导的修复^[11,27]。因此, 在TDP2敲除细胞, rcDNA可经旁路途径将P蛋白去除, 进而转变为cccDNA, 只是转变过程变慢了。

3 以cccDNA为靶点的抗HBV治疗策略

cccDNA池的存在是HBV持续感染的根源, 目前的治疗方法均很难清除HBV, 直接以cccDNA为靶点的疗法是一种新的策略, 从阻断其产生、直接消除以及沉默其复制中间体的作用等几个方面研究者们做了很多的努力, 取得了一些进展。

3.1 控制从rcDNA向cccDNA的转变 现有资料提示TDP2以及类似的其他参与rcDNA向cccDNA转变的宿主因素有可能成为治疗靶点, 抑制这个过程应该可以阻止cccDNA池的形成。不过需要先明确几个问题, 首要的是cccDNA持久存在的原因, 或者是个别分子长寿, 或者是cccDNA在不断更新, 这需要在技术上能够监视单个cccDNA分子的命运, 现在看来这将

是一个非比寻常的难题。不考虑cccDNA更新, 抑制rcDNA转变成cccDNA只是对初始感染起作用, 也就是预防。有趣的是, 在预先感染了低剂量HBV的人肝嵌合小鼠, 用阻断HBV被摄取的药物Myrcludex B治疗后, 不仅阻止了病毒感染其他细胞, 还可能抑制已感染细胞内rcDNA向转变cccDNA, 导致cccDNA的数量无明显增多^[28], 虽然暗示cccDNA的从头合成可以发生, 这些结果还需要在临床中证实。

第二个关键问题是以某个DNA修复因子为治疗靶点可能影响宿主细胞的DNA损伤修复, 这时修复系统的冗余具有两面性, 一方面, 在rcDNA向cccDNA转变的过程中, P蛋白可能以不同的机制被释放, 阻断其中的一个通路并不能影响cccDNA形成; 相反, 冗余机制也许是有益的, 可能某一个靶点对病毒至关重要, 但宿主细胞还有其他备用机制, 从而不受影响。这需要综合考虑涉及的宿主因素, 设计高效的筛选方案, 例如, 通过RNA干扰或先进的基因敲除技术, 筛选小化合物抑制剂, 例如, 一个新近的研究表明小分子可以干扰cccDNA的形成, 尽管其机制未明^[29]。

另外一个防止形成cccDNA池的策略是阻止rcDNA到达细胞核。由于核转运依靠核衣壳, 也许正在研发^[30]的靶向衣壳的药物能够阻断cccDNA的产生^[31], 或者用诱导组装空衣壳或不规则聚合物的方式, 或者通过破坏现存的核衣壳^[32,33], 若核衣壳被破坏, 被释放到胞浆中的rcDNA将不能进入细胞核, 并且可能被胞浆中DNA感应器如循环GMP-AMP合酶检测到, 进而激活干扰素基因*STING*并诱导产生1型干扰素^[34,35], 为了屏蔽这个防御系统可能是HBV的逆转录发生在核衣壳内部的原因之一, 并且rcDNA需要被完整的核衣壳转运到细胞核^[9]。然而, 现有的cccDNA池仅仅受cccDNA更新与否的影响。

3.2 清除肝脏的cccDNA 稳定的cccDNA水平取决于其产生与丢失的对比, 如果不能防止产生新的cccDNA, 那么尽量消除现有cccDNA可能是最直接的方法, 当前有两个主要的策略, 一是模拟HBV急性感染的免疫介导的清除, 可以清除绝大部分cccDNA, 第二是利用人工核酸内切酶。

清除肝细胞中cccDNA有两种方式, 其一是T细胞破坏几乎所有带cccDNA的细胞, 然

■创新盘点

本文总结近5年的最新文献, 结合近年cccDNA在分子生物学方面的研究, 总结了当前以清除cccDNA为目标的治疗研究进展。

应用要点

本文或可帮助临床医理解cccDNA在HBV感染中的作用, 并对当前以彻底清除cccDNA为目的治疗研究现状有较全面的了解。

后用非感染细胞取代, 另一是不破坏细胞而清除cccDNA, 在疾病中这两个机制同时存在, 但相对贡献度不易区分, 这是由于参与的因素多且很难去评估, 这些因素包括: 在细胞分裂过程中cccDNA是否以及如何再次进入新产生的细胞核; 载有cccDNA细胞和不载有cccDNA细胞的更新周期, 以及cccDNA转录活性的影响; 不易感细胞和抵抗免疫清除细胞的起源、分组及增殖特点。除上述问题之外, 干扰素等细胞因子可能扮演了重要的角色, 尽管确切的机制还不明确。一个新近的研究^[36]显示: 高剂量的IFN- α 或强烈激活淋巴毒素- β 受体, 可以上调APOBEC3A(apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3A)的表达, 作用于DNA负链使之去氨基, 直接破坏cccDNA的完整性, 从而被修复途径降解。另一个研究中, 在慢性感染的黑猩猩, TLR-7激动剂GS-9620诱导清除HBV感染的细胞^[37], 这凸显了激活天然免疫应答的价值。通过免疫机制降低cccDNA的研究中, 引人注意的是在一些情况下cccDNA池降低到一定程度就不再减少^[36], 这可能是由于cccDNA的避难所细胞, 或者, cccDNA自身的一些不同的形式, 例如甲基化、染色质修饰或一些其他的性质。或许, 某些诱导cccDNA降解的非自然手段可能会对顽固的cccDNA池有作用。

人工核酸内切酶的应用已经推进了cccDNA相关的研究^[38-41]。然而, 大量的问题还没有解决, 首先是核酸酶作用于cccDNA的途径, 除非携带cccDNA的细胞能被特异锁定, 核酸酶必需被递送到所有的肝细胞, 包括线性DNA整合在内的脱靶效应可能对肝细胞功能起到相反的影响, 尤其是在需要效应酶长期存在的情况时。还有, 非同源的黏合系统(non-homologous end-joining, NHEJ)介导修复双链DNA断裂容易出错^[42], 部分修复会导致未受损cccDNA发生重构。也很重要, 目前还不清楚在同一个细胞内rcDNA过剩会如何影响cccDNA的定位效率。清除cccDNA还需要进行更多的研究, 还有很大的空间来发展其他的策略, 包括治疗性疫苗、反义RNA、RNA干扰衍生的手段^[30]。

3.3 沉默cccDNA的转录活性 越来越多的证据表明cccDNA的转录活性受表观遗传控制, 因此利用细胞的表观遗传学机制^[43]有可能对

cccDNA进行功能灭活, 尽管不能清除cccDNA。模型研究显示IFN- α 治疗是一种可能的选择^[44,45]。另外, HBx可能是一个抗病毒的直接药物靶点, 因为在HBV进入细胞的环节, 他似乎是表观遗传学控制cccDNA的转录所必需的^[46], 但其中机制十分复杂, 因为与HBx相互作用的因子数量众多^[47], 他们在感染中的相关性不确定, 而且使用的测试系统本身也不能除外HBx的影响^[48]。DNA损伤结合蛋白(DNA damage-binding protein, DDB)1^[49]是一种有希望的蛋白, DDB1与HBx结合对病毒的感染能力有明显的影响, DDB1与他的配体DDB2识别紫外线诱导的DNA变性, 并形成一个E3泛素连接酶复合体用于介导降解多种底物^[50]。值得注意的是, 在cccDNA存在时, 就需要持续阻止HBx与其细胞配体的相互作用。此外, 当细胞内存在无转录活性cccDNA时, 细胞对免疫介导的cccDNA清除机制显得更不敏感^[51], 因此需要对这个思路进行更多的研究评估。

4 结论

cccDNA在HBV持续感染中的重要性已得到证实, 所以, 治愈慢性乙型肝炎的疗法应以清除cccDNA为目标, 目前在阻止cccDNA的形成、促进cccDNA的清除以及沉默其转录活性等方面进行了许多尝试, 取得了一定的进展, 但人们对cccDNA的形成和降解仍认识不足, 目前已经培育成功了感染细胞系, 小动物感染模型的建立也有进展, 这将显著改变目前的困境。有关cccDNA的生物化学的新知识, 对急性HBV感染时机体免疫系统如何处理cccDNA的分子机制, 以及对DNA进行操作的新技术, 这些进展将有助于最终实现彻底地清除cccDNA, 将使慢性乙型肝炎的治疗研究取得像慢性丙型肝炎那样的成功^[52]。

5 参考文献

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063 [PMID: 24954675 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8]
- Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment

- duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-683 [PMID: 23219442 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.039]
- 4 Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, Huang Y, Qi Y, Peng B, Wang H, Fu L, Song M, Chen P, Gao W, Ren B, Sun Y, Cai T, Feng X, Sui J, Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife* 2012; 1: e00049 [PMID: 23150796 DOI: 10.7554/eLife.00049]
 - 5 Ni Y, Lempp FA, Mehrle S, Nkongolo S, Kaufman C, Fälth M, Stindt J, Königer C, Nassal M, Kubitz R, Sülthmann H, Urban S. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate cotransporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 146: 1070-1083 [PMID: 24361467 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.024]
 - 6 Lamas Longarela O, Schmidt TT, Schöneweis K, Romeo R, Wedemeyer H, Urban S, Schulze A. Proteoglycans act as cellular hepatitis delta virus attachment receptors. *PLoS One* 2013; 8: e58340 [PMID: 23505490 DOI: 10.1371/journal.pone.0058340]
 - 7 Sureau C, Salisse J. A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology* 2013; 57: 985-994 [PMID: 23161433 DOI: 10.1002/hep.26125]
 - 8 Baumert TF, Meredith L, Ni Y, Felmler DJ, McKeating JA, Urban S. Entry of hepatitis B and C viruses - recent progress and future impact. *Curr Opin Virol* 2014; 4: 58-65 [PMID: 24418809 DOI: 10.1016/j.coviro.2013.12.002]
 - 9 Schmitz A, Schwarz A, Foss M, Zhou L, Rabe B, Hoellenriegel J, Stoeber M, Panté N, Kann M. Nucleoporin 153 arrests the nuclear import of hepatitis B virus capsids in the nuclear basket. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000741 [PMID: 20126445 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000741]
 - 10 Cai CW, Lomonosova E, Moran EA, Cheng X, Patel KB, Bailly F, Cotelle P, Meyers MJ, Tavis JE. Hepatitis B virus replication is blocked by a 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione (HID) inhibitor of the viral ribonuclease H activity. *Antiviral Res* 2014; 108: 48-55 [PMID: 24858512 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.05.007]
 - 11 Ashour ME, Attaya R, El-Khamisy SF. Topoisomerase-mediated chromosomal break repair: an emerging player in many games. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 137-151 [PMID: 25693836 DOI: 10.1038/nrc3892]
 - 12 Pommier Y, Huang SY, Gao R, Das BB, Murai J, Marchand C. Tyrosyl-DNA-phosphodiesterases (TDP1 and TDP2). *DNA Repair (Amst)* 2014; 19: 114-129 [PMID: 24856239 DOI: 10.1016/j.dnarep.2014.03.020]
 - 13 Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1475-1485 [PMID: 19812404 DOI: 10.1056/NEJMra0804615]
 - 14 Turnell AS, Grand RJ. DNA viruses and the cellular DNA-damage response. *J Gen Virol* 2012; 93: 2076-2097 [PMID: 22855786 DOI: 10.1099/vir.0.044412-0]
 - 15 Weitzman MD, Weitzman JB. What's the damage? The impact of pathogens on pathways that maintain host genome integrity. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 283-294 [PMID: 24629335 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.010]
 - 16 Weitzman MD, Lilley CE, Chaurushiya MS. Genomes in conflict: maintaining genome integrity during virus infection. *Annu Rev Microbiol* 2010; 64: 61-81 [PMID: 20690823 DOI: 10.1146/annurev.micro.112408.134016]
 - 17 Wallace NA, Galloway DA. Manipulation of cellular DNA damage repair machinery facilitates propagation of human papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 30-42 [PMID: 24412279 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.003]
 - 18 Paull TT. Mechanisms of ATM Activation. *Annu Rev Biochem* 2015; 84: 711-738 [PMID: 25580527 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-034335]
 - 19 Williams RS, Williams JS, Tainer JA. Mre11-Rad50-Nbs1 is a keystone complex connecting DNA repair machinery, double-strand break signaling, and the chromatin template. *Biochem Cell Biol* 2007; 85: 509-520 [PMID: 17713585 DOI: 10.1139/O07-069]
 - 20 Nitiss JL, Nitiss KC. Tdp2: a means to fixing the ends. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003370 [PMID: 23505391 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003370]
 - 21 Cortes Ledesma F, El Khamisy SF, Zuma MC, Osborn K, Caldecott KW. A human 5'-tyrosyl DNA phosphodiesterase that repairs topoisomerase-mediated DNA damage. *Nature* 2009; 461: 674-678 [PMID: 19794497 DOI: 10.1038/nature08444]
 - 22 Gómez-Herreros F, Romero-Granados R, Zeng Z, Alvarez-Quilón A, Quintero C, Ju L, Umans L, Vermeire L, Huylebroeck D, Caldecott KW, Cortés-Ledesma F. TDP2-dependent non-homologous end-joining protects against topoisomerase II-induced DNA breaks and genome instability in cells and in vivo. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003226 [PMID: 23505375 DOI: 10.1371/journal.pgen.1003226]
 - 23 Königer C, Wingert I, Marsmann M, Rösler C, Beck J, Nassal M. Involvement of the host DNA-repair enzyme TDP2 in formation of the covalently closed circular DNA persistence reservoir of hepatitis B viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4244-E4253 [PMID: 25201958 DOI: 10.1073/pnas.1409986111]
 - 24 Stahl M, Beck J, Nassal M. Chaperones activate hepadnavirus reverse transcriptase by transiently exposing a C-proximal region in the terminal protein domain that contributes to epsilon RNA binding. *J Virol* 2007; 81: 13354-13364 [PMID: 17913810 DOI: 10.1128/JVI.01196-07]
 - 25 Stahl M, Retzlaff M, Nassal M, Beck J. Chaperone activation of the hepadnaviral reverse transcriptase for template RNA binding is established by the Hsp70 and stimulated by the Hsp90 system. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 6124-6136 [PMID: 17804463 DOI: 10.1093/nar/gkm628]
 - 26 Thompson LH. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography. *Mutat Res* 2016; 751: 158-246 [PMID: 22743550 DOI: 10.1016/j.mrrev.2012.06.002]
 - 27 Maede Y, Shimizu H, Fukushima T, Kogame T, Nakamura T, Miki T, Takeda S, Pommier Y, Murai J. Differential and common DNA repair pathways for topoisomerase I- and II-targeted drugs in a genetic DT40 repair cell screen panel. *Mol Cancer*

名词解释

钠离子牛磺胆酸共转运多肽 (NTCP): 一种具有胆酸转运功能的多肽类物质, 通常在人肝细胞表面表达, 2012年被我国科学家鉴定为乙型肝炎和丁型肝炎病毒的功能性受体。

同行评价

HBV cccDNA是近年来肝病领域的研究热点, 本文的综述具备一定的学术科研价值, 文中引用研究内容大部分较前沿, 为临床及科研人员提供了很好的理论依据。

- 28 Volz T, Allweiss L, Ben MBarek M, Warlich M, Lohse AW, Pollok JM, Alexandrov A, Urban S, Petersen J, Lütgehetmann M, Dandri M. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *J Hepatol* 2013; 58: 861-867 [PMID: 23246506 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.008]
- 29 Cai D, Mills C, Yu W, Yan R, Aldrich CE, Saputelli JR, Mason WS, Xu X, Guo JT, Block TM, Cuconati A, Guo H. Identification of disubstituted sulfonamide compounds as specific inhibitors of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4277-4288 [PMID: 22644022 DOI: 10.1128/AAC.00473-12]
- 30 Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, Sureau C, Beck J, Levrero M, Kann M, Knolle PA, Benkirane M, Durantel D, Michel ML, Autran B, Cosset FL, Strick-Marchand H, Trépo C, Kao JH, Carrat F, Lacombe K, Schinazi RF, Barré-Sinoussi F, Delfraissy JF, Zoulim F. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut* 2015; 64: 1314-1326 [PMID: 25670809 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308943]
- 31 Katen SP, Tan Z, Chirapu SR, Finn MG, Zlotnick A. Assembly-directed antivirals differentially bind quasispecific pockets to modify hepatitis B virus capsid tertiary and quaternary structure. *Structure* 2013; 21: 1406-1416 [PMID: 23871485 DOI: 10.1016/j.str.2013.06.013]
- 32 Zlotnick A, Mukhopadhyay S. Virus assembly, allostery and antivirals. *Trends Microbiol* 2011; 19: 14-23 [PMID: 21163649 DOI: 10.1016/j.tim.2010.11.003]
- 33 Bourne CR, Finn MG, Zlotnick A. Global structural changes in hepatitis B virus capsids induced by the assembly effector HAP1. *J Virol* 2006; 80: 11055-11061 [PMID: 16943288 DOI: 10.1128/JVI.00933-06]
- 34 Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol Cell* 2014; 54: 289-296 [PMID: 24766893 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.040]
- 35 Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner KP. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 521-528 [PMID: 25033909 DOI: 10.1038/nri3719]
- 36 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014; 343: 1221-1228 [PMID: 24557838 DOI: 10.1126/science.1243462]
- 37 Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Giavedoni L, Hodara VL, Brasky KM, Fosdick A, Frey CR, Zheng J, Wolfgang G, Halcomb RL, Tumas DB. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144: 1508-1517. 1517.e1-e10 [PMID: 23415804 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.003]
- 38 Weber ND, Stone D, Sedlak RH, De Silva Feelixge HS, Roychoudhury P, Schiffer JT, Aubert M, Jerome KR. AAV-mediated delivery of zinc finger nucleases targeting hepatitis B virus inhibits active replication. *PLoS One* 2014; 9: e97579 [PMID: 24827459 DOI: 10.1371/journal.pone.0097579]
- 39 Seeger C, Sohn JA. Targeting Hepatitis B Virus With CRISPR/Cas9. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e216 [PMID: 25514649 DOI: 10.1038/mtna.2014.68]
- 40 Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP. Zinc-finger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs. *Mol Ther* 2010; 18: 947-954 [PMID: 20160705 DOI: 10.1038/mt.2010.20]
- 41 Bloom K, Ely A, Mussolino C, Cathomen T, Arbutnot P. Inactivation of hepatitis B virus replication in cultured cells and in vivo with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Mol Ther* 2013; 21: 1889-1897 [PMID: 23883864 DOI: 10.1038/mt.2013.170]
- 42 Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem* 2010; 79: 181-211 [PMID: 20192759 DOI: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131]
- 43 Murr R. Interplay between different epigenetic modifications and mechanisms. *Adv Genet* 2010; 70: 101-141 [PMID: 20920747 DOI: 10.1016/B978-0-12-380866-0.60005-8]
- 44 Belloni L, Pollicino T, De Nicola F, Guerrieri F, Raffa G, Fanciulli M, Raimondo G, Levrero M. Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19975-19979 [PMID: 19906987 DOI: 10.1073/pnas.0908365106]
- 45 Liu F, Campagna M, Qi Y, Zhao X, Guo F, Xu C, Li S, Li W, Block TM, Chang J, Guo JT. Alpha-interferon suppresses hepadnavirus transcription by altering epigenetic modification of cccDNA minichromosomes. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003613 [PMID: 24068929 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003613]
- 46 Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, Zoulim F, Hantz O, Protzer U. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *J Hepatol* 2011; 55: 996-1003 [PMID: 21376091 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.015]
- 47 Zhang T, Xie N, He W, Liu R, Lei Y, Chen Y, Tang H, Liu B, Huang C, Wei Y. An integrated proteomics and bioinformatics analyses of hepatitis B virus X interacting proteins and identification of a novel interactor apoA-I. *J Proteomics* 2013; 84: 92-105 [PMID: 23568022 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.03.028]
- 48 Slagle BL, Andrisani OM, Bouchard MJ, Lee CG, Ou JH, Siddiqui A. Technical standards for hepatitis B virus X protein (HBx) research. *Hepatology* 2015; 61: 1416-1424 [PMID: 25099228 DOI: 10.1002/hep.27360]
- 49 Li T, Robert EI, van Breugel PC, Strubin M, Zheng N. A promiscuous alpha-helical motif anchors viral hijackers and substrate receptors to the

- CUL4-DDB1 ubiquitin ligase machinery. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17: 105-111 [PMID: 19966799 DOI: 10.1038/nsmb.1719]
- 50 Marteiin JA, Lans H, Vermeulen W, Hoeijmakers JH. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 465-481 [PMID: 24954209 DOI: 10.1038/nrm3822]
- 51 Reaiche GY, Le Mire MF, Mason WS, Jilbert AR. The persistence in the liver of residual duck hepatitis B virus covalently closed circular DNA is not dependent upon new viral DNA synthesis. *Virology* 2010; 406: 286-292 [PMID: 20705309 DOI: 10.1016/j.virol.2010.07.013]
- 52 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192 [PMID: 24631495 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.003]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

慢性乙型肝炎抗病毒免疫治疗的新策略

周佩, 钟晓祝, 廖慧华

■背景资料

慢性乙型病毒性肝炎, 不仅严重危害人类健康, 同时也造成了严重的经济负担。目前已有的常规治疗方法存在一定的局限性, 因此亟需能持续有效治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的方法。

周佩, 钟晓祝, 廖慧华, 南方医科大学珠江医院感染科 广东省广州市 510280

作者贡献分布: 本文综述由周佩完成; 钟晓祝与廖慧华审校。

通讯作者: 钟晓祝, 教授, 主任医师, 510280, 广东省广州市工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院感染科。
569418126@qq.com
电话: 020-61643599

收稿日期: 2016-03-06
修回日期: 2016-03-20
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-04-28

New immunotherapy strategies for antiviral treatment of chronic hepatitis B

Pei Zhou, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao

Pei Zhou, Xiao-Zhu Zhong, Hui-Hua Liao, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xiao-Zhu Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Gongye Road, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China. 569418126@qq.com

Received: 2016-03-06
Revised: 2016-03-20
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-04-28

Abstract

At present, chronic hepatitis B (CHB) is treated with nucleoside analogues and interferon- α (IFN- α), which can achieve good clinical effects, but cannot completely cure CHB. Main

reasons are the immune tolerance or immune failure in the body's immune system, and the persistence of covalently closed circular DNA (cccDNA) in HBV infected hepatocytes. Therefore, the development of antiviral drugs which can completely eliminate cccDNA and of immunotherapy strategies to break the immune tolerance and reactivate the immune system is of clinical significance for curing CHB. This review focuses on recent progress in research of immune therapeutic strategies for CHB, such as lymphotoxin β receptor (LT- β R) agonists, therapeutic vaccines, Toll-like receptor (TLR) agonists, programmed death 1 (PD-1) blockade, genetically engineered T cells, interleukin (IL)-12 and so on.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Covalently closed circular DNA; Immunotherapy

Zhou P, Zhong XZ, Liao HH. New immunotherapy strategies for antiviral treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1832-1839
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1832.aspx>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1832>

摘要

目前治疗慢性乙型肝炎的主要方法为核苷(酸)类似物和干扰素 α (interferon- α , IFN- α), 虽已获得良好的临床疗效, 却仍不能完全治愈慢性乙型肝炎, 主要原因在于: (1)机体的免疫系统发生免疫失能或者免疫耐受; (2)被感染肝细胞内稳定存在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA,

■同行评议者
伦永志, 副教授,
大连大学医学院

cccDNA)。因此研制出可彻底清除机体内cccDNA的药物, 以及通过免疫治疗策略的研究, 突破机体免疫耐受, 重新激活免疫系统, 对于控制HBV感染都具有非常重要的意义。本文将就目前最为热门的免疫治疗策略: 包括淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin β receptor, LT- β R)激动剂、治疗性疫苗、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂、程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)阻断剂、重定向T细胞以及白介素(interleukin, IL)-12等免疫治疗方法作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 共价闭合环状DNA; 免疫治疗

核心提示: 随着对慢性乙型肝炎感染免疫机制逐步深入, 通过免疫刺激和免疫调节策略, 可以促进或恢复因机体免疫应答缺陷, 打破免疫耐受, 重建机体免疫, 有望最终达到有效控制慢性乙型肝炎的目的。

周佩, 钟晓祝, 廖慧华. 慢性乙型肝炎抗病毒免疫治疗新策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1832-1839 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1832.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1832>

0 引言

乙型病毒性肝炎(hepatitis B)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的严重危害人类健康的传染性疾病之一。世界范围内约有接近1/3的国家暴露于HBV^[1], 其中90%-95%的HBV急性感染患者能够自愈, 仅5%-10%的患者进展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新的数据表明, 全球约有2.4亿CHB患者, 其中15%-25%的患者由于未能得到治疗而发展成肝硬化和肝癌, 每年约有78万患者因为乙型肝炎相关性疾病而死亡^[2,3]。目前针对CHB的治疗方法主要包括两种: 核苷(酸)类似物和干扰素 α (interferon- α , IFN- α)。核苷(酸)类似物能有效恢复肝功能和降低HBV复制, 但长期使用却存在耐药的风险。IFN- α 由于不良反应多, 且常受患者年龄和HBV DNA载量等多种因素限制而临床使用受限。由于尚未研制出能彻底阻断共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)复制转录的方法, 不

能彻底将HBV从机体清除, 不能达到真正治愈CHB的目标^[4]。因此亟需能够持续有效治疗CHB的方法。由于CHB患者体内免疫耐受以及免疫系统失能, 都与HBV持续感染关联密切, 近年来, 聚焦于CHB的免疫治疗策略也日益增多, 尽管多数仍处于临床前期研究和/或临床试验阶段, 但都将有望提高CHB的临床疗效并彻底治愈CHB。

1 CHB患者免疫状况

随着针对CHB发病机制和免疫机制研究的逐步深入, 研究者发现被感染肝细胞内稳定存在的cccDNA, 是CHB的形成的必备因素。当HBV的松弛环状双链DNA(relaxed circular DNA, rcDNA)分子进入宿主细胞核时, 在DNA聚合酶的作用下, 形成超螺旋的cccDNA^[5,6]。尽管cccDNA含量较少, 但由于其存在于宿主细胞核内, 能保护病毒避免受到机体固有免疫的攻击, 有利促进了HBV复制以及感染形成。因此清除cccDNA或者抑制其转录复制, 对治疗HBV感染非常重要。

虽然CHB形成的免疫机制尚未完全阐明, 但研究者已经发现HBV诱导的特异性T细胞免疫应答能够显著抑制CHB患者体内cccDNA转录^[7,8]。在HBV急性感染初期阶段, 正是机体T细胞免疫应答产生的多种细胞因子抑制cccDNA转录复制, 促使绝大多数患者清除HBV而自愈。随后有研究者^[9]发现, 在T细胞免疫应答过程中以细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)起主要病毒清除作用, CTL不仅能直接诱导被感染肝细胞凋亡, 也可分泌IFN- γ 抑制细胞内HBV基因表达和转录^[8]。但在CHB患者体内, 在持续HBsAg刺激下, 机体对HBV发生免疫耐受, 导致HBV特异性T细胞免疫应答减弱, 主要表现为抗原呈递细胞数量减少和呈递功能下降, 特异性T细胞增殖分化减少、功能缺如, 甚至凋亡增加, 进而免疫细胞分泌细胞因子功能下降, 这都直接导致机体对cccDNA的抑制能力下降^[8-10]。

2 CHB免疫治疗的主要机制

随着对HBV慢性感染免疫机制逐步深入, 有研究者^[7]认为, 通过免疫刺激和免疫调节策略, 或许可以促进或恢复因HBV慢性感染引起的免疫失能, 打破免疫耐受, 重建机体免疫,

■ 研究前沿

CHB的常规治疗方法, 临床疗效不尽人意。本文聚焦于最新的免疫治疗策略, 不仅总结各种新的免疫治疗手段, 同时也可以从免疫治疗的角度寻找突破口, 希望提高CHB临床疗效并将其彻底治愈。

■ 相关报道

有研究者已提出CHB免疫机制以及相关免疫治疗方法, 主要包括过继性免疫治疗和细胞免疫治疗, 但目前的免疫治疗策略热点, 如淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin β receptor, LT- β R)激动剂、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂、程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)阻断剂以及重定向T细胞等尚未进行系统综述。

以期达到有效控制cccDNA复制转录的目的; 而在运用免疫治疗策略前, 先降低病毒水平, 或许也会提高免疫治疗的疗效。而目前的免疫策略热点主要有以下三个机制: (1)直接抑制cccDNA, 降低其水平, 达到控制CHB的治疗效果, 例如淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin β receptor, LT- β R)激动剂; (2)促进机体的固有免疫应答, 或减弱固有免疫与适应性免疫之间的抑制性信号联系, 避免适应性免疫应答失能以起到抗病毒效应, 主要包括Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)-7/8激动剂、自然杀伤(nature killer, NK)T细胞等; (3)提高CHB患者的适应性免疫应答, 促进体液免疫和细胞免疫, 抑制HBV复制^[8,11], 主要有治疗性疫苗、重定向T细胞、程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)阻断剂、白介素(interleukin, IL)-12等。

3 CHB免疫治疗新策略

3.1 LT- β R激动剂 LT- β R是肿瘤坏死因子受体超家族(tumour necrosis factor receptor, TNFR)的成员之一, 其研究现多见于肿瘤的免疫治疗。在CHB患者体内LT- β R及其配体LT- β 往往表达上调^[12]。有研究^[13]发现, IFN- α 的使用可以促进LT- β R的激活, 进而促进特定蛋白质APOBEC3(又称为CEM15蛋白)表达上调, 从而调节并直接抑制cccDNA转录。APOBEC3蛋白是一种胞嘧啶脱氨酶, 广泛存在于被感染肝细胞内, 能在DNA复制过程中将胞嘧啶脱氨基变成尿嘧啶, 阻断cccDNA转录复制, 从而显示出强大的抗病毒效应。随着LT- β R激动剂, 即抗LT- β R单克隆抗体的研制, 有研究者将LT- β R激动剂注射入HBV感染小鼠模型后发现, 小鼠肝细胞内cccDNA、转录RNA以及血清HBV DNA水平显著降低, 且不良反应小^[13]。可见LT- β R激动剂具有良好清除cccDNA的作用, 有望成为彻底治愈CHB的免疫治疗新方法, 但由于目前尚未进行人体试验, 在人体是否具有相同效果有待进一步研究。

3.2 NK T细胞 NK T细胞, 作为一种极其重要的固有免疫细胞, 其免疫活性较T细胞小, 但却具有极强的杀伤能力。多种研究已证实NK T细胞主要通过溶解细胞、分泌细胞因子等途径抑制肝内HBV复制^[14,15]。在抗病毒的同时, NK T细胞也会通过分泌细胞因子, 如IL-4诱导体

液免疫应答, 以及IFN- γ 和IL-12促进细胞免疫应答。同HBV特异性T细胞一样, 在CHB患者体内也存在NK T细胞免疫功能下降的情况^[16], 其分泌细胞因子能力降低, 同时抑制性分子Tim-3的表达上调, 都将导致T细胞免疫功能抑制^[17,18]。经研究^[19,20]发现, IL-10以及转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)能明显促进NK T细胞分泌细胞因子, 而NK T细胞抑制性分子表达上调则可以通过抑制性受体NKG2A来降低, 通过这些途径, 都能明显改善NK T细胞的免疫效应, 同时也提供了清除HBV的新免疫策略思路。

但新近的研究也提示, NK T细胞同HBV特异性T细胞信号联系时, NK T细胞通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2(tumor necrosis factor related apoptosis ligand-receptor 2, TRAIL-R2)途径, 明显抑制了CD8⁺T细胞的活性^[21]。同时在另一项通过慢性淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染的小鼠模型研究试验中, 也有类似的结论, 即当小鼠体内NK T细胞数量较低时, 其体内CD8⁺细胞数量则会显著增加, 同时血清病毒水平也会相应降低^[22]。因此选择性地阻断NK T细胞同T细胞两者之间的抑制性信号联系, 或许可改善T细胞耗竭的状态。但由于具体机制尚未阐明, 同时缺乏可靠的人体试验来证实这种方法是有效的, 因此还暂不能应用于临床治疗。

3.3 TLR-7/8激动剂 TLR是一类主要参与固有免疫的重要蛋白质分子, 同时也是连接固有免疫与适应性免疫的桥梁。主要通过识别不同的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)来活化机体的免疫应答。TLR被激活后, 主要通过细胞内途径产生IFN等细胞因子以达到抗病毒的目的^[23,24]。因此人工提取或制备TLR激动剂可能成为有效治疗CHB的免疫策略^[25]。

目前研究较为成熟的TLR激动剂主要有TLR-7/8激动剂。在一项HBV持续感染小鼠模型试验中, 研究者将由TLR激动剂ssRNA和Hbx表达抑制的shRNA组成的试剂注射入HBV感染小鼠模型, 发现能够显著改善被感染肝细胞对HBV的免疫耐受, 并清除病毒^[26]。另一类口服的TLR激动剂为小分子的GS-9620, 为一种蛋白质, 目前已有研究将其用于以土

拨鼠和黑猩猩为模型的动物试验, 观察其抗病毒疗效. 在以黑猩猩为模型的研究试验中, 研究者发现GS-9620不同口服剂量导致血清中IFN- α 增加含量不同, 但都可表现为血清以及肝内HBV DNA水平不同程度降低, 血清中HBsAg和HBeAg数量相应减少^[27]. 在以被感染土拨鼠肝炎病毒(woodchuck hepatitis virus, WHV)的土拨鼠动物模型试验中, 研究者也观察到慢性WHV感染动物口服GS-9620后, 其体内CD8⁺ T细胞、B细胞和NK细胞数量都增多, WHV DNA和WHsAg显著降低, 并产生WHs抗体^[28]. 在IB期临床试验中已经证实GS-9620具有安全、有效的抗病毒疗效^[29].

其他TLR激动剂, 例如TLR-8配体ssRNA40^[30]和TLR-3激动剂PolyI:C^[31], 不论在体内和体外试验中都能发挥抗病毒效应; 而TLR-4和TLR-9激动剂能够作为免疫佐剂并用于志愿者提高其免疫力^[32]. 可见多种TLR激动剂都可用于CHB治疗. 但目前最大的困难在于CHB患者固有免疫应答的损伤, 导致TLR减少和TLR信号分子途径减弱, 从而限制了TLR的临床应用前景. 因此还需要更进一步研究来解决这些问题.

3.4 治疗性疫苗 治疗性乙型肝炎疫苗主要包括DNA疫苗、蛋白疫苗、多肽疫苗以及树突状细胞(dendritic cells, DCs)疫苗. 其机制为治疗性乙型肝炎疫苗能有效促进适应性免疫应答功能, 通过突破机体免疫耐受并重建机体免疫应答, 促使CHB患者体内产生中和抗体并改善HBV特异性T细胞免疫应答. 治疗性乙型肝炎疫苗虽尚在研究之中, 还不能投入临床使用, 但通过长期大量的研究和临床试验观察, 有望成为治疗CHB的免疫治疗主力军.

3.4.1 DNA疫苗: DNA疫苗是基因治疗的一种, 又可称为基因疫苗. 主要通过克隆HBV相关基因, 重组制成疫苗, 可表达特定的HBV蛋白, 诱导促进机体免疫应答. 现阶段已研制出能够表达HBc抗体的DNA疫苗, 通过诱导促进CD8⁺ T细胞免疫应答, 发挥抗病毒效应. 在以土拨鼠为模型的试验中, 研究者将能表达WHV核心抗体的疫苗联合抗病毒药物治疗WHV慢性感染土拨鼠, 发现能有效控制病毒复制, 但不足以治愈慢性感染者. 同时, 也有研究者制备出融合Pre-S1/Pre-S2/S基因的动物源性DNA疫苗, 其表达的HBsAg体现出高免疫原性^[33]. 与

传统的重组酵母乙型肝炎疫苗相比较, 这种疫苗能够避开T细胞凋亡的免疫途径, 并消除机体对普通HBsAg的免疫耐受, 在注射小剂量的这类疫苗后, 能高效促进机体产生HBsAb. 通过对越南一项DNA疫苗治疗CHB患者的临床试验数据分析研究, 提示此类DNA疫苗除了具有预防HBV感染的作用, 更有可能应用于治疗CHB. 该项研究对CHB患者隔月重复注射此类DNA疫苗, 并联合拉米夫定抗病毒治疗, 在结束疗程后, 可发现患者体内不仅HBV水平显著降低, 而且约有50%的患者同时出现HBsAg血清学转换^[33]. 尽管DNA疫苗的临床前景极其可观, 但由于尚未进入临床应用, 仍需要大量实验研究和临床试验来证实其有效性.

3.4.2 蛋白疫苗: 蛋白类疫苗是指将HBV相关蛋白制成治疗性疫苗, 并提高其免疫原性. 目前包括重组HBsAg疫苗, HBeAg与HBsAg联合疫苗等. 最初有研究者将现有的预防性HBsAg疫苗直接注射于患者体内, 发现可引发特异但短暂的抗病毒免疫效应^[34]. 此外尚有将HBsAg和HBeAg联合制备的疫苗(NASVAC), 经临床前小鼠试验表明, 能显著提高小鼠体内HBsAb和HBcAb含量, 并能诱导HBV特异性CTL的活化^[35]. 目前较为成熟的疫苗是HBsAg-HBsAb联合制成的疫苗(YIC), 除了能够促进T细胞免疫应答, 通过细胞因子的分泌增加, 使血清HBsAg水平降低^[36]; 同时还能促进DCs表面HLA-II、CD80、CD86以及CD40等表达上调, 并促进DCs对T细胞的激活^[37]. 在其II B期临床试验中, 分别设置了30 μ g YIC治疗组、60 μ g YIC治疗组以及安慰剂组, 共给予6次相对应剂型的YIC和安慰剂, 治疗24 wk后, 发现YIC可促使HBeAg阳性患者的HBeAg转阴, 并且有部分患者产生HBsAb, HBV DNA水平也有显著下降, 其中以60 μ g YIC效果为优^[38]. 在III期临床试验中, 治疗组共有HBeAg阳性患者335例, 共接受60 μ g YIC治疗12次, 对照组则为115例患者, 接受铝佐剂肌肉注射. 与II B期临床试验相比较, III期临床试验治疗24 wk结束疗程后, 统计得出治疗组的HBeAg血清学转换率为14%(II B期临床试验治疗组为21.8%), 对照组为21.9%(II B期临床试验对照组为9%)^[39]. 研究者通过对II B和III期临床试验分析后, 认为过度注射YIC会降低其疗效, 而铝佐剂因其激活炎症反应和固有免疫反应, 具有促进免疫

创新盘点

本文从CHB免疫现状以及免疫治疗机制出发, 从不同角度解说最新的免疫治疗策略热点, 并对其逐一进行简述, 以此引发大家对CHB免疫治疗策略的思考.

应用要点

本文较详细解说了目前针对CHB的免疫治疗策略热点, 希望能促进大家对免疫治疗的认识, 从免疫治疗的角度来寻求突破口, 为彻底治愈CHB积累经验。

应答的效果。

3.4.3 多肽疫苗: 多肽疫苗, 是指通过化学合成技术, 以病原体抗原基因中某段已知或预测的抗原表位的氨基酸序列为基础制备的疫苗。T细胞表位肽疫苗则是根据上述原理, 将破伤风类毒素Th表位(TT830-843)、HBV特异性CTL表位(HBcI8-27)以及N端2棕榈酸分子共价结合而研制成的一种肽类疫苗, 虽免疫原性不强, 却能根据特定表位诱导出特异性CTL。通过临床试验数据分析可发现, T细胞表位肽疫苗虽然能促使74%健康受试者产生特异性CTL, 却只能促使45%的CHB患者产生特异性CTL^[34]。原因在于T细胞表位具有高度多态性, 难以制备具有较强针对性的疫苗。因此多肽疫苗是否具有抗HBV疗效还需要更进一步考究。

3.4.4 DCs疫苗: 在CHB患者体内往往都存在DCs抗原呈递功能减弱, 而正是这种原因极易导致患者转变为HBV慢性携带状态。因此利用DCs强大的免疫功能进行主动免疫治疗很可能成为治疗CHB的免疫治疗手段之一。随着体外培养扩增技术的成熟, 在体外将DCs与HBsAg共孵育致敏, 负载HBV相关抗原, 回输患者体内后, 可显著提高患者体内免疫应答, 但较适合年轻和感染时间较短的患者^[40]。此外有研究证实, 将融合HBV HBcAg的病毒载体(LV-Ub-HBcAg)转导入DCs制备成DCs疫苗, 注射入转基因乙型肝炎小鼠后, 可促进小鼠体内细胞因子IL-2和IFN- γ 产生, 促进抗HBV抗体的产生, 最显著的是促进特异性CTL免疫应答^[41]。国内吴文治等^[42]也通过基因重组技术, 将负载pcDNA3.1-S-ecdCD40L的质粒转染小鼠, 经转染成功后, 发现能显著刺激小鼠体内DCs共刺激分子CD80和CD86、MHC II的表达, 其抗原呈递功能也明显增强, 诱导特异性T细胞增殖, 提高免疫应答。这些研究都为DCs疫苗的临床应用提供了科学依据。

3.5 重定向T细胞 重定向T细胞, 是指经HLA-A2限制性表位特异性T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)成功转导的T细胞, 在接受肽类表位信号刺激后, 能分泌多种细胞因子, 包括IFN- α 、IFN- γ 以及IL-12^[43]。有研究者根据此原理, 将编码抗HBV TCR的基因成功嵌入原代T细胞基因组, 制备抗HBV重定向T细胞, 该类T细胞能持续24 h表达目的TCR, 并促进细胞因子的分泌^[43], 目前这些技术多见于对肿瘤免疫

治疗的研究。在一项CHB患者自体回输T细胞的试验中, 研究者在体外将能编码HBsAg特异性TCR基因片段嵌入原代T细胞, 充分扩增培育后, 回输致患者体内, 发现患者外周血T细胞趋化因子Rantes和IL-8含量增加, 均可调节T细胞的增殖分化, 促进其免疫应答, 并显著降低HBsAg水平^[44]。此外, 一些人工嵌合的TCR, 例如具有胞外HBsAg结合活性的TCR(S-CAR), 能促进T细胞识别HBsAg阳性肝细胞, 通过分泌IFN- γ 和IL-2, 溶解胞内HBV复制的肝细胞, 也可溶解胞内cccDNA阳性的肝细胞^[45]。重定向T细胞免疫治疗虽极具前景, 但仍需进一步研究以探究其疗效。

3.6 PD-1阻断剂 在CHB患者体内, 单核细胞表面的PD-1常表达上调, 通过PD-1/PD-L1抑制性途径, 不仅抑制HBV特异性CD8⁺ T细胞免疫功能, 甚至促使其凋亡^[46]。通过对HBV慢性感染免疫机制的深入研究发现, HBV特异性CD8⁺ T细胞的免疫功能缺失与HBV慢性感染密切相关。因此选择性阻断PD-1/PD-L1途径, 或许能恢复机体的免疫失能。目前研制的PD-1阻断剂为PD-1单克隆抗体, 对CHB的治疗尚处于动物实验阶段。通过将PD-1阻断剂注射入HBV感染小鼠模型阻断PD-1/PD-L1途径, 可发现小鼠肝脏内T细胞数量显著增加, 同时外周HBV水平显著下降^[47]。有研究团队将PD-1阻断剂联合恩替卡韦以及治疗性疫苗(DNA疫苗, 表达WHcAg和WHsAg)共同治疗经WHV感染的土拨鼠, 在治疗24 wk后也得出类似结论, 即受试动物体内特异性T细胞的数目显著增加, 病毒水平降低, 同时WHs抗体产生, 部分受试动物甚至可以彻底清除病毒^[48]。这都提示了PD-1阻断剂与其他免疫治疗方法联用或许能取得更好的临床疗效, 但尚未进行临床试验。

3.7 IL-12 抗原呈递细胞分泌的细胞因子IL-12, 是目前研究较成熟的具有治疗CHB前景的一种细胞因子。在CHB患者体内, IL-12不但能促进T细胞活化, 促进其分泌IFN- α 和IFN- γ , 还能下调PD-1表达, 具有良好的抗病毒效果^[49]。在一个小规模临床试验中, 将IL-12与拉米夫定联用治疗HBeAg阳性患者, 研究者^[50]发现IL-12不仅能促进HBV特异性T细胞免疫应答, 同时迅速降低患者HBV DNA水平。但单独运用IL-12治疗CHB患者时疗效并不佳, 不能有效降低病毒水平。此外, 有研究者将IL-12联合HBsAg疫

苗联合治疗HBV感染小鼠模型,发现不仅能促使小鼠消除对HBsAg的免疫耐受,还能促进HBs抗体的产生,其机制可能为IL-12促进CD4⁺T细胞免疫应答,而HBsAg疫苗却只能促进CD8⁺T细胞免疫应答,两者联合则可改变T细胞应答方向并增强免疫效应^[51]。

4 结论

随着我们对CHB发病机制和免疫耐受机制的深入认识,已有的和正在研究的临床抗病毒治疗策略也逐渐增多,其中CHB免疫治疗策略也得到急剧发展。但由于CHB的发生机制以及免疫机制极为复杂,尚未完全透彻,目前的临床疗效也不尽人意。正是因为如此,需要继续对CHB进行免疫基础和临床疗效进行双重研究,从免疫治疗的角度寻找突破口,发展更合适临床使用的CHB抗病毒免疫治疗新策略,以期最终能够彻底治愈CHB。

5 参考文献

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SG, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Cripps MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer

- SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- World Health Organization. Hepatitis B. Updated July 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- Bloom K, Ely A, Arbuthnot P. Recent advances in use of gene therapy to treat hepatitis B virus infection. *Adv Exp Med Biol* 2015; 848: 31-49 [PMID: 25757614 DOI: 10.1007/978-1-4939-2432-5_2]
- Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 3: 3-14 [PMID: 21041899 DOI: 10.3851/IMP1619]
- Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- Zhang E, Kosinska A, Lu M, Yan H, Roggendorf M. Current status of immunomodulatory therapy in chronic hepatitis B, fifty years after discovery of the virus: Search for the "magic bullet" to kill cccDNA. *Antiviral Res* 2015; 123: 193-203 [PMID: 26476376 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.10.009]
- Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Postgrad Med J* 2013; 89: 294-304 [PMID: 23596257 DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-301073rep]
- Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2015; 45: 179-189 [PMID: 25331910 DOI: 10.1111/hepr.12439]
- Guo JT, Guo H. Metabolism and function of hepatitis B virus cccDNA: Implications for the development of cccDNA-targeting antiviral therapeutics. *Antiviral Res* 2015; 122: 91-100 [PMID: 26272257 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.005]
- Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertoletti A. Modulation of the CD8⁺-T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 3322-3328 [PMID: 15731226]
- Haybaeck J, Zeller N, Wolf MJ, Weber A, Wagner U, Kurrer MO, Bremer J, Iezzi G, Graf R, Clavien PA, Thimme R, Blum H, Nedospasov SA, Zatloukal K, Ramzan M, Ciesek S, Pietschmann T, Marche PN, Karin M, Kopf M, Browning JL, Aguzzi A, Heikenwalder M. A lymphotoxin-driven

同行评价

本文对治疗HBV感染的免疫治疗策略:如LT-βR激动剂、治疗性疫苗、TLR激动剂、PD-1阻断剂以及重定向T细胞等多方面进行综述和讨论。较为全面的总结了近几年相关领域的研究进展,对HBV感染的免疫治疗有一定的参考意义。

- pathway to hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2009; 16: 295-308 [PMID: 19800575 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.08.021]
- 13 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014; 343: 1221-1228 [PMID: 24557838 DOI: 10.1126/science.1243462]
 - 14 Wu SF, Wang WJ, Gao YQ. Natural killer cells in hepatitis B virus infection. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 417-425 [PMID: 26119852 DOI: 10.1016/j.bjid.2015.05.006]
 - 15 Rehmann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med* 2013; 19: 859-868 [PMID: 23836236 DOI: 10.1038/nm.3251]
 - 16 Sun C, Sun H, Zhang C, Tian Z. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 292-302 [PMID: 25308752 DOI: 10.1038/cmi.2014.91]
 - 17 Li Y, Wang JJ, Gao S, Liu Q, Bai J, Zhao XQ, Hao YH, Ding HH, Zhu F, Yang DL, Zhao XP. Decreased peripheral natural killer cells activity in the immune activated stage of chronic hepatitis B. *PLoS One* 2014; 9: e86927 [PMID: 24520324 DOI: 10.1371/journal.pone.0086927]
 - 18 Ju Y, Hou N, Meng J, Wang X, Zhang X, Zhao D, Liu Y, Zhu F, Zhang L, Sun W, Liang X, Gao L, Ma C. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010; 52: 322-329 [PMID: 20133006 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.005]
 - 19 Peppas D, Micco L, Javaid A, Kennedy PT, Schurich A, Dunn C, Pallant C, Ellis G, Khanna P, Dusheiko G, Gilson RJ, Maini MK. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001227 [PMID: 21187913 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001227]
 - 20 Li F, Wei H, Wei H, Gao Y, Xu L, Yin W, Sun R, Tian Z. Blocking the natural killer cell inhibitory receptor NKG2A increases activity of human natural killer cells and clears hepatitis B virus infection in mice. *Gastroenterology* 2013; 144: 392-401 [PMID: 23103614 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.039]
 - 21 Peppas D, Gill US, Reynolds G, Easom NJ, Pallett LJ, Schurich A, Micco L, Nebbia G, Singh HD, Adams DH, Kennedy PT, Maini MK. Up-regulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion. *J Exp Med* 2013; 210: 99-114 [PMID: 23254287 DOI: 10.1084/jem.20121172]
 - 22 Cook KD, Whitmire JK. The depletion of NK cells prevents T cell exhaustion to efficiently control disseminating virus infection. *J Immunol* 2013; 190: 641-649 [PMID: 23241878 DOI: 10.4049/jimmunol.1202448]
 - 23 Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48: 322-335 [PMID: 18506843 DOI: 10.1002/hep.22306]
 - 24 Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006; 130: 1886-1900 [PMID: 16697751]
 - 25 Ma Z, Zhang E, Yang D, Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 273-282 [PMID: 25418467 DOI: 10.1038/cmi.2014.112]
 - 26 Lan P, Zhang C, Han Q, Zhang J, Tian Z. Therapeutic recovery of hepatitis B virus (HBV)-induced hepatocyte-intrinsic immune defect reverses systemic adaptive immune tolerance. *Hepatology* 2013; 58: 73-85 [PMID: 23447417 DOI: 10.1002/hep.26339]
 - 27 Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Giavedoni L, Hodara VL, Brasky KM, Fosdick A, Frey CR, Zheng J, Wolfgang G, Halcomb RL, Tumas DB. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144: 1508-1517, 1517.e1-e10 [PMID: 23415804 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.003]
 - 28 Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghaither D, Baldwin BH, Bellezza CA, Cote PJ, Zheng J, Halcomb R, Fosdick A, Fletcher SP, Daffis S, Li L, Yue P, Wolfgang GH, Tennant BC. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 62: 1237-1245 [PMID: 25559326 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.026]
 - 29 Gane EJ, Lim YS, Gordon SC, Visvanathan K, Sicard E, Fedorak RN, Roberts S, Massetto B, Ye Z, Pflanz S, Garrison KL, Gaggari A, Mani Subramanian G, McHutchison JG, Kottlil S, Freilich B, Coffin CS, Cheng W, Kim YJ. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2015; 63: 320-328 [PMID: 25733157 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.037]
 - 30 Jo J, Tan AT, Ussher JE, Sandalova E, Tang XZ, Tan-Garcia A, To N, Hong M, Chia A, Gill US, Kennedy PT, Tan KC, Lee KH, De Libero G, Gehring AJ, Willberg CB, Klenerman P, Bertoletti A. Toll-like receptor 8 agonist and bacteria trigger potent activation of innate immune cells in human liver. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004210 [PMID: 24967632 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004210]
 - 31 Wu J, Huang S, Zhao X, Chen M, Lin Y, Xia Y, Sun C, Yang X, Wang J, Guo Y, Song J, Zhang E, Wang B, Zheng X, Schlaak JF, Lu M, Yang D. Poly(I: C) treatment leads to interferon-dependent clearance of hepatitis B virus in a hydrodynamic injection mouse model. *J Virol* 2014; 88: 10421-10431 [PMID: 24920792 DOI: 10.1128/JVI.00996-14]
 - 32 Cooper C, Mackie D. Hepatitis B surface antigen-1018 ISS adjuvant-containing vaccine: a review of HEPLISAV™ safety and efficacy. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 417-427 [PMID: 21506639 DOI: 10.1586/erv.10.162]
 - 33 Shouval D, Roggendorf H, Roggendorf M. Enhanced immune response to hepatitis B

- vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204: 57-68 [PMID: 25557605 DOI: 10.1007/s00430-014-0374-x]
- 34 Inchauspé G, Michel ML. Vaccines and immunotherapies against hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Viral Hepat* 2007; 14 Suppl 1: 97-103 [PMID: 17958650]
 - 35 Aguilar JC, Lobaina Y, Muzio V, García D, Pentón E, Iglesias E, Pichardo D, Urquiza D, Rodríguez D, Silva D, Petrovsky N, Guillén G. Development of a nasal vaccine for chronic hepatitis B infection that uses the ability of hepatitis B core antigen to stimulate a strong Th1 response against hepatitis B surface antigen. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 539-546 [PMID: 15479440]
 - 36 Zheng BJ, Ng MH, He LF, Yao X, Chan KW, Yuen KY, Wen YM. Therapeutic efficacy of hepatitis B surface antigen-antibodies-recombinant DNA composite in HBsAg transgenic mice. *Vaccine* 2001; 19: 4219-4225 [PMID: 11457548]
 - 37 Zheng BJ, Zhou J, Qu D, Siu KL, Lam TW, Lo HY, Lee SS, Wen YM. Selective functional deficit in dendritic cell-T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 217-224 [PMID: 15117323]
 - 38 Xu DZ, Zhao K, Guo LM, Li LJ, Xie Q, Ren H, Zhang JM, Xu M, Wang HF, Huang WX, Bai XF, Niu JQ, Liu P, Chen XY, Shen XL, Yuan ZH, Wang XY, Wen YM. A randomized controlled phase IIb trial of antigen-antibody immunogenic complex therapeutic vaccine in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2008; 3: e2565 [PMID: 18596958 DOI: 10.1371/journal.pone.0002565]
 - 39 Xu DZ, Wang XY, Shen XL, Gong GZ, Ren H, Guo LM, Sun AM, Xu M, Li LJ, Guo XH, Zhen Z, Wang HF, Gong HY, Xu C, Jiang N, Pan C, Gong ZJ, Zhang JM, Shang J, Xu J, Xie Q, Wu TF, Huang WX, Li YG, Xu J, Yuan ZH, Wang B, Zhao K, Wen YM. Results of a phase III clinical trial with an HBsAg-HBIG immunogenic complex therapeutic vaccine for chronic hepatitis B patients: experiences and findings. *J Hepatol* 2013; 59: 450-456 [PMID: 23669281 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.003]
 - 40 Carotenuto P, Artsen A, Niesters HG, Osterhaus AD, Pontesilli O. In vitro use of autologous dendritic cells improves detection of T cell responses to hepatitis B virus (HBV) antigens. *J Med Virol* 2009; 81: 332-339 [PMID: 19107973 DOI: 10.1002/jmv.21333]
 - 41 Dai S, Zhuo M, Song L, Chen X, Yu Y, Tang Z, Zang G. Dendritic cell-based vaccination with lentiviral vectors encoding ubiquitinated hepatitis B core antigen enhances hepatitis B virus-specific immune responses in vivo. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015; 47: 870-879 [PMID: 26373843 DOI: 10.1093/abbs/gmv093]
 - 42 吴文治, 徐英, 吴金明, 张欢. HBV S-ecdCD40L治疗性疫苗对乙肝转基因小鼠肝脏中树突状细胞表型和功能的影响. *温州医科大学学报* 2014; 44: 248-251
 - 43 Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, Teoh D, Ruedl C, Chia A, Koh S, Lim SG, Maini MK, Stauss H, Bertoletti A. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. *J Hepatol* 2011; 55: 103-110 [PMID: 21145860 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.025]
 - 44 Qasim W, Brunetto M, Gehring AJ, Xue SA, Schurich A, Khakpoor A, Zhan H, Ciccorossi P, Gilmour K, Cavallone D, Moriconi F, Farzhenah F, Mazzoni A, Chan L, Morris E, Thrasher A, Maini MK, Bonino F, Stauss H, Bertoletti A. Immunotherapy of HCC metastases with autologous T cell receptor redirected T cells, targeting HBsAg in a liver transplant patient. *J Hepatol* 2015; 62: 486-491 [PMID: 25308176 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.001]
 - 45 Bohne F, Chmielewski M, Ebert G, Wiegmann K, Kürschner T, Schulze A, Urban S, Krönke M, Abken H, Protzer U. T cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. *Gastroenterology* 2008; 134: 239-247 [PMID: 18166356 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.002]
 - 46 Zhang WJ, Peng CH, Zheng SS. Programmed death 1 and programmed death ligand 1 expressions in patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 394-399 [PMID: 23924497]
 - 47 Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ, Hsu PN. PD-1 blockade reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. *PLoS One* 2012; 7: e39179 [PMID: 22761734 DOI: 10.1371/journal.pone.0039179]
 - 48 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
 - 49 Xiong SQ, Lin BL, Gao X, Tang H, Wu CY. IL-12 promotes HBV-specific central memory CD8+ T cell responses by PBMCs from chronic hepatitis B virus carriers. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 578-587 [PMID: 17386405]
 - 50 Rigopoulou EI, Suri D, Chokshi S, Mullerova I, Rice S, Tedder RS, Williams R, Naoumov NV. Lamivudine plus interleukin-12 combination therapy in chronic hepatitis B: antiviral and immunological activity. *Hepatology* 2005; 42: 1028-1036 [PMID: 16250037]
 - 51 Loirat D, Mancini-Bourgine M, Abastado JP, Michel ML. HBsAg/HLA-A2 transgenic mice: a model for T cell tolerance to hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B virus infection. *Int Immunol* 2003; 15: 1125-1136 [PMID: 13679383]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展

陈 锋, 严常开

■背景资料

随着溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为严重影响人们生活质量的疑难病症, 其患者需要长期应用药物, 但目前尚未有特效药上市, 因而治疗UC的药物一直是研究的热点之一。如若能开发一种疗效确切, 长期应用不良反应少且价格便宜的药物, 将会有重要的社会学、经济学意义。

陈锋, 严常开, 湖北中医药大学药学院 湖北省武汉市 430065

严常开, 马应龙药业集团股份有限公司产品开发中心 湖北省武汉市 430064

陈锋, 主要从事溃疡性结肠炎药物的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈锋完成; 严常开审核。

通讯作者: 严常开, 主任药师, 高级工程师, 430064, 湖北省武汉市武昌区南湖周家湾100号, 马应龙药业集团股份有限公司产品开发中心. yanchangkai@sohu.com

收稿日期: 2015-12-13

修回日期: 2016-01-21

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-04-28

Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis

Feng Chen, Chang-Kai Yan

Feng Chen, Chang-Kai Yan, College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Chang-Kai Yan, Product Development Center, Mayinglong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuhan 430064, Hubei Province, China

Correspondence to: Chang-Kai Yan, Chief Pharmacist, Senior Engineer, Product Development Center, Mayinglong Pharmaceutical Group Co., Ltd., 100 Nanhu Zhoujiawan, Wuchang District, Wuhan 430064, Hubei Province, China. yanchangkai@sohu.com

Received: 2015-12-13

Revised: 2016-01-21

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-04-28

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. Current

common medical treatments for UC are mainly composed of anti-inflammatory and immune-regulatory medications, such as aminosalicic acid and glucocorticoids. New biological agents as well as probiotics have also emerged as recommended drugs for clinical treatment of UC. The advances in research and the rapid development of pharmaceutical technology have resulted in new progress in treatments for UC. This article will review recent progress in drug therapy of ulcerative colitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Drugs; Review

Chen F, Yan CK. Recent progress in drug therapy of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1840-1845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1840.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1840>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及致病机制至今尚未明确的慢性炎症性疾病, 目前治疗UC的药物主要以抗炎、调节免疫为主, 其中氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素类(glucocorticoid hormones, GCS)等为治疗UC的常用药物, 新型生物制剂以及微生态制剂等也逐渐成为治疗UC的重要药物。随着UC相关研究的逐步深入及制药技术的快速发展, 治疗UC的药物有了新的进展, 本文对治疗UC药物的最新进展作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

关键词: 溃疡性结肠炎; 药物; 综述

核心提示: 随着溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)相关研究的逐步深入及制药技术的快速发展, 无论是从传统的治疗UC药物基础上发展而来的新一代Mesalamine-MMX、Budesonide-MMX, 还是以Vedolizumab、Etrolizumab、Tofacitinib为代表的新型生物制剂, 在疗效、安全性等方面的成果值得肯定。但此类新型制剂价格昂贵, 临床应用受限。因此生产成本的控制, 将会是其在保证安全与疗效后的研究努力方向。

陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1840–1845 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1840.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1840>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变部位主要限于结肠黏膜和黏膜下层的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 临床症状主要为腹痛、腹泻、便血、里急后重等^[1]。据有关资料显示^[2-4]: 欧洲、北美地区UC的人群患病率为(19.2-24.3)/10万, 亚洲、中东地区患病率为6.3/10万, 男女均等, 且在最近的几十年里, UC的发病率及患病率都呈明显增高趋势, 尤其是在发展中国家。UC具有易复发、难愈、易癌变等特点, 现已被世界卫生组织列为现代疑难病症之一^[5,6]。近年来UC的治疗药物研究有较大进展, 如新型的生物制剂^[1,7]戈利木单抗SIMPONI、维多珠单抗Entyvio(Vedolizumab)、托法替尼(Tofacitinib)等已用于治疗中重度活动期UC, 疗效已获得肯定。同时随着一些新技术的应用, 新药物、新剂型也在不断开发, 下文就治疗UC药物的最新进展综述如下。

1 氨基水杨酸类

目前以奥沙拉嗪(Olsalazine)、巴柳氮(Basalazine)、美沙拉嗪(Mesalamine)为代表的氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)依然为国内外治疗UC的一线用药^[8]。此类制剂主要分为口服(胶囊、片剂、颗粒剂)、局部给药(灌肠、泡沫或栓剂)。随着新型制剂技术的广泛应用, 一系列在结肠或回肠定位释放的Mesalamine新型制剂也得到了快速发展。在国

内外, 用于治疗UC的美沙拉嗪缓释制剂主要包括缓释型如美沙拉嗪肠溶制剂安萨科(Asacol)、时间依赖型如美沙拉嗪肠控释微小微囊皮德斯安(Pentasa)、pH依赖性缓释型如美沙拉嗪肠溶片剂莎尔福(Salofa)等, 其具有疗效更佳, 不良反应更小的优点^[5,9]。此外2008-11一种1次/d用高浓度美沙拉嗪缓释胶囊(SPD476; Lialda/Mezavant)^[10-12]已获得美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于UC的治疗, 该制剂运用多基质系统(MMX)技术使活性药物在整个结肠释放, 1次/d给药大大地提高了用药的依从性, 类似药物还有Mesasal和Lpocol等。然此类新型制剂价格相对昂贵, 在国内应用相对较少, 若能适当降低售价, 不失为一种治疗UC的新的一线药物。

2 糖皮质激素类

糖皮质激素类(glucocorticoid hormones, GCS)至今仍为治疗UC的经典用药, 控制发作效果尤为显著, 尤其是中、重度和活动期UC病历。传统GCS药物有口服、静脉滴注、灌肠3种给药途径^[13]。以强的松、地塞米松、甲强龙和氢化可的松等为代表的传统GCS, 不良反应较多且无维持治疗效果, 不宜长期使用因而临床应用受限^[14]。当前, 一些局部浓度高而全身反应小的新型GCS制剂已成为国外研发的热点。其中, 布地奈德(Budesonide, Uceris)作为一种目前应用最广泛的局部性作用的新型GCS制剂, 其在国外主要还有2种pH敏感型肠溶制剂上市^[15,16]: Entocort™(AstroZeneca, Wilmington, DE, USA)和Budenofalk(FalkPharma, Germany), Entocort™是用乙基纤维素和EudragitRL100-55包衣的微丸, 当pH>5.5时药物开始释放; Budenofalk则是用EudragitRL包衣制成直径为1 mm的微丸, 药物在pH>6.4时释放, 有利于发挥在回肠、结肠的抗炎作用, 降低全身不良反应。然而, 此类GCS制剂的局部给药虽然解决了激素全身不良反应的问题, 但只适用于脾区以下的远端结肠和直肠病变, 对近侧结肠和小肠病变仍需要全身用药。针对这一问题而研制出的新型口服皮质激素控释制剂(Uceris)使治疗UC的GCS取得了突破性进展。该制剂采用最新的MMX多矩阵系统技术将布地奈德在整个结肠内释放, 具有用量少, 全身不良反应少的优点, 现已获FDA批准上市

■ 研发前沿

目前, 以炎症性肠病免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点研制出的新型生物制剂仍是治疗UC药物的研发热点。其中, 生物技术、新型制药技术的应用研究, 对UC药物发展起到决定性的作用。相对新型的西药需解决的安全性、经济性等方面的问题来说, 中药疗效不够确切的问题有待进一步的研究。

■ 相关报道

近期研究表明Vedolizumab治疗UC的疗效与抗肿瘤坏死因子-α制剂相似, 且其是唯一一个严重不良反应发生率低于安慰剂的生物制剂。因此Vedolizumab在疗效与安全上具有明显的优势, 如果能进一步解决生产成本问题, 将会使其成为新一代的UC患者的维持治疗药物成为可能。

■ 创新盘点

本文通过查阅大量国内外治疗UC药物相关文献, 把握当前研发前沿, 重点分析在生物技术、新型制剂技术应用下的各种新型制剂的特点, 全面论述治疗UC药物的最新进展。

用于诱导缓解轻-中度活动期UC患者^[15,17]。

3 免疫抑制剂

早期应用于UC治疗的免疫抑制剂硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和6-巯嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)能减小UC患者对激素类药物依赖性, 但其起效慢, 不良反应大, 故临床中很少作为一线药物^[18,19]。近年来, 环孢素A(cyclosporine A, CsA)开始应用于临床并证实对于传统药物治疗无效的重症UC缓解或爆发型UC患者有明显疗效, 且CsA起效较AZA和6-MP快, 但其具有明显的肾毒性、肝脏毒性、机会感染和癌变等不良反应, 因此只作为UC治疗的二线药物^[20,21]。目前新型免疫抑制剂主要有霉酚酸酯与他克莫司(Tacrolimus), 新型的免疫抑制剂表现出与CsA相近的药理作用且不良反应少的优点^[22], 但此类制剂在疗效方面缺乏令人信服的证据, 加上安全性方面的担忧, 因此运用于UC的治疗受限^[23]。

4 新型生物制剂

生物制剂是以炎症性肠病免疫和炎症反应过程中不同环节为作用靶点研制的新型药物, 目前国外应用于UC治疗的生物制剂主要分为肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)单抗、选择性黏附分子抑制剂、激酶抑制剂等^[5,24,25]。

4.1 TNF- α 单抗 TNF- α 是一种能促进炎症细胞增殖分化的前炎症因子, 其在多种自身免疫疾病中的表达均增高, TNF- α 单抗则以此为药物治疗靶点, 降低机体炎症反应^[26]。目前已有多种此类生物制剂用于UC的治疗, 诱导及维持缓解作用亦得到肯定。

4.1.1 英夫利昔: 英夫利昔作为第一种用于UC治疗的TNF- α 单抗制剂, 因其存在鼠源性成分而具有一定的种属免疫原性, 易导致各种不良反应的产生, 现已在美国和欧洲批准上市。主要用于对传统治疗药物无效或不耐受的UC患者, 且被选用为重度UC拯救治疗的措施^[27]。

4.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, Humira)是一个完全人重组化的免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)1抗TNF- α 单抗, 与TNF- α 特异性结合后可阻断其与细胞表面受体的结合, 克服了英夫利昔单抗的种属免疫源性, Humira于2002年首次通过FDA批准, 成为第二个抗TNF- α 制剂, 目前FDA、欧盟已批准Humira(雅培公司)用于成人中度至重度UC的

治疗, Humira为皮下注射针剂, 不良反应是注射部位反应和皮疹, 其次是一定的感染风险, 临床需谨慎使用^[28]。

4.1.3 戈利木单抗: 戈利木单抗是一种新型的TNF- α 抑制剂, 已于2013-05、2013-09分别获FDA、欧盟委员会批准, 用于中度至重度UC病情的维持治疗, 主要不良反应为上呼吸道感染及注射部位发红等。最近的临床试验结果显示^[29,30]: 对于中度至重度UC病情, 本品能明显减轻症状, 并可以维持较长的临床缓解率与黏膜恢复率。

4.2 选择性黏附分子抑制剂 大量淋巴细胞聚集并迁移至肠道黏膜是UC发病的必要条件, 而黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)能促进大量淋巴细胞聚集并迁移至肠道黏膜, 导致肠道炎症反应加重。CAM抑制剂以此为治疗靶点, 通过抑制循环免疫细胞上的黏附分子(整合素 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha E\beta 7$ 及ICAM-1等), 阻断其与血管内皮细胞受体结合, 从而改善肠道炎症^[31,32]。

4.2.1 那他利珠单抗: 那他利珠单抗(natalizumab, ISIS2302)是一种基因重组生产的IgG4人-鼠嵌合性的抗整合素 $\alpha 4$ 单克隆抗体^[33], 目前已获得美国FDA批准应用于顽固性中重度的克罗恩病。III期临床实验证明那他利珠单抗可显著缓解UC患者疾病活动, 不良反应主要有过敏反应、头痛、发热、关节痛等。因为该制剂可能存在的并发症, 临床应用受限。

4.2.2 维多珠单抗: 维多珠单抗(Vedolizumab, LDP-02)为一种新型的人-鼠嵌合性单克隆抗体人-鼠嵌合性单克隆抗体, 其可以选择性作用于整合素 $\alpha 4\beta 7$, 减少了并发症的发生^[26]。近期研究^[34,35]表明Vedolizumab治疗UC的疗效与抗TNF- α 制剂相似, 且其是唯一一个严重不良反应发生率低于安慰剂的生物制剂, 因此Vedolizumab也可能被推荐用于UC患者对TNF- α 单抗制剂使用无效时的药物。2014-05, 武田制药Entyvio(Vedolizumab)获FDA批准, 作为中度至重度活动性UC患者的维持治疗。

4.2.3 Etrolizumab: Etrolizumab是一种新型的人源化单克隆抗体, 通过多种途径避免了 $\alpha 4\beta 7$ 整合素与配体结合从而发挥治疗UC作用, 有效地解决了广谱免疫抑制问题。Vermeire等^[36]等近期的一项随机、双盲、多中心的II期临床研究表明Etrolizumab可以诱导中至重度活动性

UC病历的临床缓解, 因此阻断 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha E\beta 7$ 的制剂有望成为治疗UC新的途径。

4.3 激酶抑制剂 炎症性肠病的产生与各种炎症细胞因子表达密切相关, 而此种信号通路的转导大多需酪氨酸蛋白激酶的参与, 以此作为理想靶点开发出来的激酶抑制剂已成为治疗UC的新途径^[37,38]。其中, 托法替尼(Tofacitinib, CP-690550)作为首个体外对激酶1和激酶13有特异性作用的新型口服Janus激酶抑制剂, 能有效阻断 γ 链细胞因子和多种白介素信号通路转导, 从而有效抑制肠道炎症。此外, Sandborn等^[39]等二期、随机、双盲对照研究显示: Tofacitinib对于中至重度急性UC患者有一定疗效, 并且15 mg的Tofacitinib出现的临床反应与缓解率更高。

5 微生态制剂

近年来, 研究显示肠腔黏膜表面共生菌与炎症的调节密切相关。因此, 调节肠道菌群的措施便成为了治疗UC的一种新策略^[40,41]。目前, 以益生菌为主的微生态制剂已用于UC的治疗, 其作用与美沙拉秦相似^[42]。Mitrovic等^[43]研究表明VSI#3(一种冻干细菌合剂)对轻至中度UC患者效果明显, 且不良反应少。此外, 多项研究^[44-48]结果表明青春双歧杆菌BF0624、酸乳杆菌LT0637(阿泰宁)、大肠埃希菌Nissle 1917(EcN)、地衣芽孢杆菌胶囊(整肠生胶囊, Enteroocor-dinatibiogen)等益生菌制剂对UC有治疗作用。目前, 虽然使用益生菌治疗或辅助治疗IBD在临床工作中越来越常见, 但其作用机制、临床长期疗效及安全性有待进一步证实。

6 中药

在中医上, UC属于“痢疾”、“脏毒”、“泄泻”等范畴, 中药除多种单味药、有效部位或成分, 例如: 芦荟精华素、姜黄素、穿心莲提取物等在治疗UC显示不错疗效外, 以此为基础开发出的各种中药复方制剂也为UC患者提供一种有效途径^[49,50]。中药制剂主要分为口服给药和局部给药, 而口服定位释放制剂的研究已成为一大热点。

6.1 中药口服制剂 传统中药口服治疗UC以汤剂为主, 常用方剂有白头翁汤、葛根芩连汤、三黄汤等内服, 此外锡类散、加味香连丸、健脾灵片、复方苦参结肠溶胶囊等多种剂型的中药口服制剂亦应用于UC临床治疗^[49,50]。此类

制剂对UC治疗均有其一定的优势和针对性, 但是, 其临床研究方面尚处于起步阶段, 其应用的安全性和有效性数据很少, 仍需要大量的研究来验证^[51]。

6.2 局部给药制剂 目前国内常用的局部用于UC治疗的中药制剂多为液体灌肠剂及栓剂, 剂型的选择依赖于疾病的程度。其中液体灌肠液大多为医院制剂, 临用配制。然而在药物的提取方法、合理配伍、药液的黏度等对疗效的影响缺乏必要的药剂学研究, 更缺乏严格统一的质量控制标准, 有待进一步研究^[51]。中药栓剂作为局部使用的固体制剂用于UC的治疗, 多以清热解毒为治疗的基本原则, 疗效较好, 如清肠栓、锡类散栓、雷公藤多苷栓等, 但其相关研究尚有不足, 仍需深入研究。

7 结论

近年来治疗UC的药物一直是研究的热点之一, 其中以炎症性肠病免疫和炎症反应过程的不同环节为作用靶点的新型生物制剂已成为当前研发重点。生物制剂常作为中至重度UC患者的挽救治疗, 疗效值得肯定, 但其价格相对昂贵, 临床应用受限。而以奥沙拉秦(Olsalazine)、巴柳氮(Basalazine)、美沙拉秦(Mesalamine)为代表的5-ASA以其确切的疗效, 相对便宜的价格等特点, 仍然为治疗UC的一线药物。此外, 传统的糖皮质激素类、免疫抑制剂亦为治疗UC的重要药物, 而新兴的微生态制剂也为轻度UC患者提供了一种新的治疗策略。总的来说, 西药对UC的治疗作用值得肯定, 但长期应用基本都存在一定的不良反应, 其安全性、经济性等方面还有待进一步研究。中药用于UC的治疗, 具有不良反应较小、方法多样等优势, 但长期应用的临床疗效不确切, 更缺乏相关的临床试验研究。近年来, 中西药结合治疗UC疗效显著, 临床应用广泛, 值得进一步推行与研究。总之, 治疗UC的药物各有优劣, 因此, 如何根据患者疾病的严重程度、把握用药指征, 分析药物的利弊来确定个体化治疗方案, 将有利于改善或缓解UC患者的症状及肠道病变, 使UC的治疗更加合理有效。

8 参考文献

- 1 Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 18-27 [PMID: 25547087 DOI: 10.5009/gnl14226]
- 2 da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO.

应用要点

西药对UC的治疗作用值得肯定, 但长期应用基本都存在一定的不良反应, 其安全性、经济性等方面还有待进一步研究。中药用于UC的治疗, 具有不良反应较小、方法多样等优势, 但长期应用的临床疗效不确切, 更缺乏相关的临床试验研究。近年来, 中西药结合治疗UC疗效显著, 临床应用广泛, 值得进一步推行与研究。

■名词解释

MMX技术: 是延缓控制药物有效成分释放, 使其直达病变部位, 从而发挥药效的一种技术;

肿瘤坏死因子- α : 主要由单核-巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白, 是一种涉及到系统性炎症的细胞因子, 同时也是属于引起急性反应的众多细胞因子中的一员;

免疫抑制剂: 对机体的免疫反应具有抑制作用的药物, 能抑制与免疫反应有关细胞(T细胞和B细胞等巨噬细胞)的增殖和功能, 能降低抗体免疫反应。

- 3 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 4 Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, Pozza A, Scarpa M, Kotsafti A, Angriman I. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6774-6785 [PMID: 24944468 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6774]
- 5 Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 203-213 [PMID: 26114181 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.242.bezz]
- 6 张瑶, 颜宏利, 周海明, 宋立华. 化学法建立溃疡性结肠炎动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4384-4392
- 7 Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, Fukawa K, Esaki M, Niina Y, Ogino H. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 219-227 [PMID: 26600980 DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.219]
- 8 Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, Fonseca MT, Bonfá G, Nardini V, Cardoso CR. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 96-107 [PMID: 25466162 DOI: 10.1590/1414-431X20143774]
- 9 Ye B, van Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 137-144 [PMID: 26558148 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.137]
- 10 Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergits N, Lyne A, Butler T, Lees K, Joseph RE, Sandborn WJ. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102 [PMID: 17234558]
- 11 Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 893-902 [PMID: 18272546 DOI: 10.1136/gut.2007.138248]
- 12 Nanda K, Moss AC. Update on the management of ulcerative colitis: treatment and maintenance approaches focused on MMX® mesalamine. *Clin Pharmacol* 2012; 4: 41-50 [PMID: 22888278 DOI: 10.2147/CPAA.S26556]
- 13 纪桂贤, 郑岳. 溃疡性结肠炎治疗进展. *误诊学杂志* 2011; 1: 3048-3050
- 14 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583 [PMID: 20213337 DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3]
- 15 Danese S, Siegel CA, Peyrin-Biroulet L. Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1095-1103 [PMID: 24641622 DOI: 10.1111/apt.12712]
- 16 白文元, 刘娜. 布地奈德治疗炎症性肠病的机制与疗效. *临床药物治疗杂志* 2011; 9: 37-40
- 17 Hoy SM. Budesonide MMX®: a review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs* 2015; 75: 879-886 [PMID: 25920500 DOI: 10.1007/s40265-015-0396-8]
- 18 Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1: S2-S25; quiz S26 [PMID: 21472012 DOI: 10.1038/ajg.2011.58]
- 19 高树娟, 施瑞华. 炎症性肠病治疗的新进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3742-3747
- 20 朱家新. 溃疡性结肠炎的药物治疗概况. *临床医学* 2011; 1: 34-35
- 21 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
- 22 Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262 [PMID: 16484504]
- 23 谭启文. 溃疡性结肠炎的药物治疗. *内科* 2009; 4: 610-612
- 24 Iskandar HN, Dhere T, Farraye FA. Ulcerative Colitis: Update on Medical Management. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 44 [PMID: 26386686 DOI: 10.1007/s11894-015-0466-9]
- 25 Taba Taba Vakili S, Taher M, Ebrahimi Daryani N. Update on the management of ulcerative colitis. *Acta Med Iran* 2012; 50: 363-372 [PMID: 22837114]
- 26 袁耀宗, 顾于蓓. 生物制剂在炎症性肠病中的临床应用. *内科理论与实践* 2013; 8: 1-3
- 27 Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 185-210 [PMID: 21552489 DOI: 10.2147/DDDT.S11290]
- 28 Freeman HJ. Developments in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis: focus on adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 451-456 [PMID: 24235838 DOI: 10.2147/TCRM.S38852]
- 29 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-e15 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
- 30 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins

- J, Järnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
- 31 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
- 32 Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 579-594 [PMID: 24479980 DOI: 10.1111/apt.12639]
- 33 Lanzarotto F, Carpani M, Chaudhary R, Ghosh S. Novel treatment options for inflammatory bowel disease: targeting alpha 4 integrin. *Drugs* 2006; 66: 1179-1189 [PMID: 16827596]
- 34 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
- 35 Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 704-711 [PMID: 24842416 DOI: 10.7326/M13-2403]
- 36 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
- 37 Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 464-470 [PMID: 22819198 DOI: 10.1016/j.coph.2012.06.008]
- 38 Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G155-G162 [PMID: 26608188 DOI: 10.1152/ajpgi.00311.2015]
- 39 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
- 40 Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11505-11524 [PMID: 25206258 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11505]
- 41 Landman C, Quévrain E. [Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications]. *Rev Med Interne* 2015 Dec 31. [Epub ahead of print] [PMID: 26749318 DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012]
- 42 麻继臣, 欧阳文, 王敏. 益生菌对溃疡性结肠炎维持缓解的作用. *中华消化杂志* 2009; 29: 341-342
- 43 Mitrovic DR, Riera H. Synovial, articular cartilage and bone changes in rapidly destructive arthropathy (osteoarthritis) of the hip. *Rheumatol Int* 1992; 12: 17-22 [PMID: 1598497 DOI: 810.1111/j.1572-0241.2005.41794.x]
- 44 练光辉, 卢放根, 陈宏辉, 游宇, 谭鲜, 邱力. 嗜酸乳杆菌和青春双歧杆菌治疗实验性结肠炎小鼠的作用及其机制. *中华消化杂志* 2008; 28: 480-484
- 45 Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 523-531 [PMID: 21122555 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010]
- 46 Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 499-505 [PMID: 26697577 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.ecn]
- 47 朱伟清. 整肠生联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察. *中国乡村医药* 2013; 20: 24-25
- 48 Triantafyllidi A, Xanthos T, Papalois A, Triantafyllidis JK. Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 210-220 [PMID: 25830661]
- 49 Wan P, Chen H, Guo Y, Bai AP. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14099-14104 [PMID: 25339799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14099]
- 50 施翠英, 王旭. 中药用于治疗溃疡性结肠炎的研究进展. *中药与临床* 2012; 3: 52-63
- 51 柳钢. 治疗溃疡性结肠炎的药物治疗综述. *中国医药指南* 2009; 7: 87-89

同行评价

本文综述比较全面系统, 对治疗进展把握较好, 对临床医生和科研人员有一定的帮助.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



母乳微生物种类和来源及其对新生子代作用的研究进展

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云

■背景资料

母乳中有着多种生物活性成分, 微生物就是重要组成部分之一。而母乳中的细菌作为第一批进入到新生子代胃肠道的微生物, 对新生子代肠道、免疫系统 etc 影响深刻且长久。因此研究母乳中的微生物对新生子代的影响有着重要意义。

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室 南京农业大学消化道微生物实验室 江苏省南京市 210095

李思奇, 主要从事消化系微生物与营养代谢方面的研究。

国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2013CB127300
江苏省自然科学基金资助项目, No. BK20130058
教育部博士点基金资助项目, No. 20130097130005

作者贡献分布: 本文综述由李思奇与马守庆写作完成; 余凯凡参与修改; 朱伟云提出框架、修改及最后完成和审校。

通讯作者: 朱伟云, 教授, 210095, 江苏省南京市卫岗1号, 南京农业大学动物科技学院. zhuweiyun@njau.edu.cn

收稿日期: 2016-03-09
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

Species and origin of microorganisms in breast milk and their effects on infants

Si-Qi Li, Shou-Qing Ma, Kai-Fan Yu, Wei-Yun Zhu

Si-Qi Li, Shou-Qing Ma, Kai-Fan Yu, Wei-Yun Zhu, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health; College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China, No. 2013CB127300; Jiangsu Province Natural Science Foundation, No. BK20130058; Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20130097130005

Correspondence to: Wei-Yun Zhu, Professor, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, 1 Weigang, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China. zhuweiyun@njau.edu.cn

Received: 2016-03-09

Revised: 2016-03-23

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

Human milk has long been considered to be sterile, but recent studies have shown that breast milk represents a continuous supply of probiotic bacteria, including *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*, which can colonize in the gut of infants. The probiotic bacteria from breast milk protect babies against infections and promote maturation of the immune system. This review summarizes the origin, species and special functions of microorganisms in breast milk, with an aim to provide further guidance for investigating and utilizing the microorganisms in human breast milk.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast milk; Microorganisms; Infant gut

Li SQ, Ma SQ, Yu KF, Zhu WY. Species and origin of microorganisms in breast milk and their effects on infants. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1846-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1846>

摘要

母乳历来被认为是无菌的, 但是最新的研究表明, 母乳可为婴儿持续提供能够定植于婴儿肠道的益生菌如乳酸乳球菌和发酵乳杆菌, 这些细菌可以促使婴儿肠道发育及免疫系统的成熟, 以提高自身对病原菌的抵抗能

■同行评议者

曲芬, 教授, 主任医师, 中国人民解放军302医院临床检验医学中心; 王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学学院制药工程系; 崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

力. 本文就母乳中细菌的种类、来源及其对新生儿代肠道菌群及免疫作用进行了综述, 以为母乳微生物的研究和利用提供参考.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 母乳; 母乳微生物; 婴儿肠道

核心提示: 母乳中的微生物正受到越来越多的关注, 已经成为一个新的研究热点, 本文就母乳中细菌的种类、来源及其对新生儿代肠道菌群及免疫作用进行了综述.

李思奇, 马守庆, 余凯凡, 朱伟云. 母乳微生物种类和来源及其对新生儿代作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1846-1852 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1846.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1846>

0 引言

母乳被认为是婴儿最健康的食物, 除了营养支持, 母乳还可以直接或间接地增强婴儿肠道黏膜屏障功能和免疫功能, 提高婴儿对疾病的抵抗能力^[1,2]. 经母乳喂养的婴儿其呼吸道和胃肠道抗感染的能力较强, 哮喘和过敏性疾病的发病率较低, 疾病持续时间较短^[3,4]. 一般认为, 母乳功能来源于其含有的多种生物活性成分如抗体、细胞因子、免疫活性细胞、多胺、低聚糖、乳铁蛋白和溶菌酶等. 微生物也是乳汁的重要组成成分, 他可能也是母乳功能来源因素之一. 传统认为只有受到了污染的乳汁中才含有一定数量的微生物^[5], 但最近分子生物学的研究表明, 乳腺在生产的前几周就已经开始分泌乳汁, 并且其中包含与生产后的乳汁中所含有的类似的细菌种类, 如链球菌(*Streptococcus*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)^[6]. 同时有研究^[7]表明, 母乳中微生物与人体其他组织微生物的组成是不同的, 他不是简单的通过皮肤接触所获得的污染物. 母乳中的微生物正受到越来越多的关注, 已经成为一个新的研究热点, 本文就对母乳中微生物的种类、来源以及母乳微生物的作用进行介绍.

1 母乳中微生物的种类及影响因素

研究者通过传统方法即培养基筛选法把母乳内的微生物通过一定的选择性培养基筛选出来, 对菌株进行分离鉴定, 发现母乳含有的

微生物主要为葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、肠球菌属(*Enterococcus*)、乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和明串珠菌属(*Leuconostococcus*)等^[8-10]. 而现代分子生物学方法可直接对母乳微生物DNA进行多样性分析, 得出其种类与构成, 如利用PCR-DGGE/TGGE, qPCR和高通量测序等方法确定母乳内存在的复杂微生物区系. Albesharat等^[11]分析了15份母乳样品, 其中含有的主要细菌为溶血葡萄球菌(*Staph. haemolyticus*)、解链食子酸链球菌(*Streptococcus gallolyticus*)、前庭链球菌(*Str. vestibularis*)、耐久肠球菌(*Enterococcus durans*)、海氏肠球菌(*E. hirae*)、蒙氏肠球菌(*E. mundtii*)、短乳杆菌(*Lactobacillus brevis*)、口乳杆菌(*L. oris*)、动物乳杆菌(*L. animalis*)等. Collado等^[12]用qRT-PCR方法分析发现, 50份母乳都能检出葡萄球菌、链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌, 96%的母乳内能检出梭状芽胞杆菌XIVa-XIVb, 76%的母乳能检出肠球菌. 本实验室首次利用高通量测序方法对72份奶牛原乳分析表明, 奶牛原乳中优势细菌主要属于4个门, 放线菌门相对丰度比例为29.66%-30.85%, 厚壁菌门22.06%-25.77%, 变形菌门23.20%-29.42%, 拟杆菌门占16.24%-19.35%, 其他门的丰度都低于1%. 但是在属的水平上, 优势菌属为: *Chryseobacterium*(10.02%-13.79%), *Corynebacterium*(11.23%-11.86%), *Enterococcus*(5.21%-7.65%), *Microbacterium*(5.69%-6.21%) 和 *Streptococcus*(2.69%-6.38%)^[13].

母乳中细菌构成会受到产妇的健康状况、生产方式以及泌乳时间等因素的影响. Cabrera-Rubio等^[7]通过对18例产妇乳汁中16S RNA进行测序的结果表明, 共有七百多种细菌存在于母乳中. 初乳中最常见细菌属为魏斯氏菌(*Weissella*), 明串珠菌(*Leuconostococcus*), 葡萄球菌(*Staphylococcus*)和乳球菌属(*Lactococcus*), 初乳中细菌种类要比婴儿1 mo和6 mo时乳汁样中的种类多. 同时研究发现, 孕妇的不同体质量指数值和不同的生产方式都对乳汁中微生物组成造成了影响^[7].

2 母乳中微生物的来源

传统理论认为只有母乳受到了污染才具有微生物, 但是近来许多研究表明母乳可能是对子代的一个益生菌传递系统. 在对母乳进行平板

■ 研究前沿

近年来, 运用宏基因组学、生物信息学分析等分子生物学技术体系全面分析胃肠道及乳汁各类微生物(细菌、厌氧真菌、原虫等)菌种多样性, 实现对微生物的数量定量、功能基因分析等研究目的.

■ 相关报道

Collado等用qRT-PCR方法分析发现, 50份母乳都能检出葡萄球菌、链球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌, 96%的母乳内能检出梭状芽胞杆菌XIVa-XIVb, 76%的母乳能检出肠球菌。Cabrera-Rubio等通过对18例产妇产乳、皮肤以及阴道分泌物中16S RNA进行测序后发现, 乳汁中的微生物除了与皮肤以及阴道分泌物中微生物有相似, 还有部分来源没有解释。所以本文作者推测的确存在一个肠乳途径, 将肠道中的微生物转移到乳腺之中。

培养后发现, 乳汁中的微生物主要是链球菌属和葡萄球菌属, 其与肠道早期定植的微生物区系中的微生物分型比较一致, 同时厌氧菌双歧杆菌属和乳杆菌属出现的频率也很高^[14-16]。但是, 母乳中的微生物来源一直是一个备受争议的问题。

2.1 外源途径 首先, 母亲乳头附近皮肤上的微生物是母乳微生物的一个来源^[17-19], 除此之外婴儿口腔也可能是母乳中微生物来源的重要部位。Ramsay等^[20]通过红外摄影发现在婴儿吮吸乳汁时会发生一定程度的乳汁逆行回流至乳腺导管的现象, 提示了乳汁的回流是母乳微生物的一个重要来源。在比较了四个通过阴道分娩和六个剖腹产生产的婴儿口腔肠道以及产妇阴道和肠道等部位的细菌种类后, Dominguez-Bello等^[5]发现通过阴道分娩的婴儿在生产过程中其口鼻接触到产妇阴道部位的细菌。另外Cabrera-Rubio等^[7]通过比对母乳中微生物与母亲身体其他部分微生物的结果显示, 某些普遍存在于口腔中的特征菌种可在产后1 mo和6 mo的母乳中检测到, 并且其数量较初乳中的高, 如: 韦荣球菌属、纤毛杆菌属以及普氏菌属。该研究提示, 产道内的微生物寄生于婴儿口鼻之中, 然后与口腔中的特有微生物在婴儿吮吸乳汁时回流至乳管并寄生其中, 这是母乳微生物的一个重要外源途径。

2.2 内生途径 近年来在乳汁中检测到的一些严格厌氧细菌例如双歧杆菌的来源无法通过外源途径解释, 有试验将乳杆菌作为治疗乳腺炎的药物给产妇服用过后对产妇乳汁进行了检测, 结果发现在乳汁中检测到了产妇服用的相同种类的乳杆菌, 推测乳汁中的部分微生物是通过某种内生途径进入到乳汁当中的^[21,22]。为了证明内生途径的存在, Perez等^[23]对哺乳期母亲和干乳期未怀孕母亲的乳汁和外周血进行比较, 表明哺乳期母亲的乳汁和外周血中肠道微生物生物多样性更大。孕妇粪便、血液与乳汁还有婴儿粪便中的微生物区系含有一些相同菌群, 相同最多的就是长双歧杆菌。由此可以证明, 孕妇体内存在一定的细菌移位。

正常情况下大量的细菌移位会给身体带来很多疾病例如败血症等, 而孕妇体内的细菌移位不会对孕妇造成影响, 所以孕妇体内可能存在一条“肠乳途径”, 该途径在不影响孕妇健康前提下将孕妇肠道内微生物转运至乳腺^[24]。

树突细胞广泛分布在肠道的黏膜固有层上, 他可以打开上皮细胞间的紧密连接, 把树突伸向细胞外抓取细菌。而且, 因为树突状细胞可以表达紧密连接蛋白, 如闭合蛋白, 紧密连接蛋白1和连接黏附分子, 并且可以与邻近上皮细胞建立紧密连接状结构, 所以在树突细胞获取肠道微生物的同时还能保持上皮屏障的完整性。树突细胞不仅可以穿透肠上皮获取肠腔细菌, 将细菌转运至体循环, 甚至可以在肠系膜淋巴结保留活菌数天^[25,26]。树突细胞将细菌转运至淋巴或者血液循环后, 细菌通过体循环到达乳腺, 而在哺乳期间来自免疫系统的细胞在乳腺的定植是一个受到促乳素影响的选择过程, 这一过程也决定了母乳中丰富的微生物种类的存在^[27,28]。所以在孕妇体内是树突细胞抓取肠道中的微生物并转运至体循环最后到达乳腺当中, 这是母乳微生物一条重要的内生途径。

3 母乳中微生物对新生子代的作用

母乳是影响新生儿肠道发育和免疫系统成熟的关键因素, 其中微生物起到了至关重要的作用。母乳中的微生物具有抑制其他有害病原菌的生长, 调节免疫系统, 帮助消化, 保护肠道健康等多种有益作用。

3.1 促进有益菌定植和抑制病原微生物 从母乳中分离出的一些细菌的益生作用也已明确, 他们可以为一些被建议使用人源益生菌的人群长期利用。其中, 从母乳中分离的细菌, 如加氏乳杆菌、唾液乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、发酵乳杆菌和双歧杆菌等都是由欧洲食品安全局认定的安全的人源益生菌。母乳中益生菌会在新生子代肠道内产生竞争性排斥反应来抑制其他微生物的定植^[29]。其次母乳中益生菌会在新生子代肠道内产生多种益生菌如有机酸和有效抗菌物质等, 不仅可以促进有益菌的定植, 还可以抑制有害菌的生长和定植, 使肠道内环境得到改善^[30-32]。母乳中的微生物会增加黏蛋白的分泌, 降低肠黏膜的通透性^[29]。这些都有助于在婴儿肠道创造一个特定的健康的微生物群^[33,34]。

从母乳中分离的一些菌株, 不论在体外和体内, 都表现出抗感染、抗炎症等作用^[35-37]。乳腺炎是哺乳期间常见的疾病, 在哺乳母亲中具有高达33%的发生率, 而金黄色葡萄球

菌被认为是急性乳腺炎的主要病原^[38]. Díaz-Ropero等^[39]以在胃肠道运输过程中具有高存活率并且能与树突细胞有特异性相互作用为条件, 从母乳中分离筛选得到的唾液乳杆菌 CECT 5713和加氏乳杆菌CECT 5714, 对金黄色葡萄球菌乳腺炎进行治疗. 30 d之后, 益生菌显著减少乳汁培养物中的葡萄球菌数. Vankerckhoven等^[40]将352例患有哺乳期乳腺炎的产妇随机分成了3组, 分别口服从乳汁中分离出的发酵乳杆菌CECT5716、唾液乳杆菌CECT5713和抗生素治疗乳腺炎, 结果表明口服益生菌组的细菌计数显著低于抗生素组, 同时在口服益生菌组的产妇乳汁中均检测出了相应的益生菌. Jara等^[41]研究来自母乳的乳杆菌对12种胃肠道病原体(4株大肠杆菌、4株志贺氏菌、3株肠炎沙门氏菌和1株假单胞菌)的抑制作用发现, 有4株乳杆菌对部分病原菌有抑制作用, 2株乳杆菌能抑制这12种致病菌. 这说明母乳内的乳杆菌具有较宽的抑菌谱. 另外, 从母乳中分离出的唾液乳VM5, 加氏乳杆菌VM22, 乳酸乳球菌VM17和唾液链球菌VM18在体外可以显著抑制HIV-1感染^[42]. 因此, 在抗生素滥用和耐药性问题日益突出的情况下, 发掘母乳中有益微生物可在一定程度上减少抗生素使用.

3.2 参与调节新生儿代的免疫系统 母乳微生物对于新生儿免疫系统的调节具有极其重要的意义, 因为与其他细菌相比, 乳汁中的微生物是在出生后第一时间定植到婴儿肠道中并与之互动的. 在婴儿出生第一个月期间纯母乳喂养可以降低其儿童阶段哮喘和过敏性皮炎的发病率. 同时纯母乳喂养也是预防过敏性湿疹的一个可能手段.

人类乳汁中的益生菌已经被发现参与多种遗传性过敏症和特应性疾病的预防. 母乳中的加氏乳酸杆菌CECT5714可以降低动物模型对于牛奶中的致敏蛋白产生过敏反应的发生率和减轻过敏反应的严重性^[43,44]. 肠道细菌被认为是最早最重要的刺激肠道淋巴组织发展的因素, 他们可以促进抗过敏过程. 例如唾液乳杆菌CECT5713和发酵乳杆菌CECT5716在没有炎症刺激的情况下会增强巨噬细胞产生细胞因子Th1, 如白介素(interleukin, IL)-2和IL-12和炎性介质肿瘤坏死因子- α . 但是当有脂多糖存在时这两种菌会降低细胞因子Th1的产

生^[45-47]. 因此, 健康妇女的乳汁是保护母亲和婴儿对抗各种特异性炎性和传染性疾病的重要因素之一.

3.3 保护新生儿代肠道健康 母乳细菌对婴儿的代谢作用也有着显著的影响. 从母乳中分离出的一些乳酸杆菌和双歧杆菌除了有助于在婴儿肠道创造一个特定的健康的微生物群, 抑制有害菌的定植. 由于新生儿代的消化道比成人短, 同时其胃内的pH要高于成人, 母乳中的微生物在婴儿肠道代谢活跃, 会产生更多的有益代谢物, 如丁酸. 丁酸是结肠上皮细胞最好的氧化底物, 可以直接为肠上皮细胞提供能量, 是肠上皮细胞的快速能量源, 占结肠细胞氧耗量的80%, 且极易从肠腔内吸收^[48]. 这些有益菌改善婴儿的肠道代谢, 增加粪便的水分含量^[49,50]. 所以母乳微生物不仅可以抑制病原微生物, 帮助新生儿免疫系统的正常成熟, 同时也可以保护其肠道消化健康.

4 结论

母乳中的大部分微生物是通过母体传递到乳汁中的, 并不完全是因为乳汁受到污染而来, 但是从母体传递到乳汁中的细菌具体有哪些种类还不确定, 这些细菌在体内的转移机制还不清楚. 母乳微生物很多都具有一定的益生作用, 但其益生作用途径及其对新生儿代免疫系统建立的影响机制有待进一步研究. 因此, 研究母乳微生物的种类、来源及作用, 对新生儿代肠道健康和抗生素替代的研究都有着重要的意义.

5 参考文献

- Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010; 156: S3-S7 [PMID: 20105662 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.021]
- Petherick A. Development: Mother's milk: A rich opportunity. *Nature* 2010; 468: S5-S7 [PMID: 21179083 DOI: 10.1038/468S5a]
- Loss G, Apprich S, Waser M, Kneifel W, Genuneit J, Büchele G, Weber J, Sozanska B, Danielewicz H, Horak E, van Neerven RJ, Heederik D, Lorenzen PC, von Mutius E, Braun-Fahrlander C. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 766-773. e4 [PMID: 21875744 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.048]
- Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics* 2010; 126: e18-e25 [PMID: 20566605 DOI: 10.1542/peds.2008-3256]
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras

■ 创新盘点

此前有报道对母乳中的其他营养物质做过对应的研究和综述, 但是对母乳中微生物相关内容并没有多做介绍. 本文着重介绍的母乳微生物来源和作用, 是近几年的热门话题, 值得研究.

■应用要点

母乳中的大部分微生物是通过母体传递到乳汁中的, 并不完全是因为乳汁受到污染而来, 但是从母体传递到乳汁中的细菌具体有哪些种类还不确定, 这些细菌在体内的转移机制还不清楚。母乳微生物很多都具有有一定的益生作用, 但其益生作用途径及其对新生儿代免疫系统建立的影响机制有待进一步研究。因此, 研究母乳微生物的种类、来源及作用, 对新生儿代肠道健康和抗生素替代的研究都有着重要的意义。

- 6 Rocío Martínez, Susana Langa, Carlota Reviriego, Esther Jiménez, María L Marina, Mónica Olivaresb, Julio Bozab, Jesús Jiménez, Leonides Fernández, Jordi Xausb, Juan M Rodríguez. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science & Technology* 2004; 15(s3-4): 121-127 [DOI: 10.1016/j.tifs.2003.09.010]
- 7 Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 544-551 [PMID: 22836031 DOI: 10.3945/ajcn.112.037382]
- 8 Jiménez E, Delgado S, Fernández L, García N, Albújar M, Gómez A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of human colostrum and screening of staphylococcal and enterococcal populations for potential virulence factors. *Res Microbiol* 2008; 159: 595-601 [PMID: 18845249 DOI: 10.1016/j.resmic.2008.09.001]
- 9 Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003; 143: 754-758 [PMID: 14657823 DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028]
- 10 Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact* 2012; 28: 36-44 [PMID: 22267318 DOI: 10.1177/0890334411424729]
- 11 Albesharat R, Ehrmann MA, Korakli M, Yazaji S, Vogel RF. Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Syst Appl Microbiol* 2011; 34: 148-155 [PMID: 21300508 DOI: 10.1016/j.syapm.2010.12.001]
- 12 Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 523-528 [PMID: 19228290 DOI: 10.1111/j.1472-765X.2009.02567.x]
- 13 Zhang R, Huo W, Zhu W, Mao S. Characterization of bacterial community of raw milk from dairy cows during subacute ruminal acidosis challenge by high-throughput sequencing. *J Sci Food Agric* 2015; 95: 1072-1079 [PMID: 24961605 DOI: 10.1002/jsfa.6800]
- 14 Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 1-10 [PMID: 22974824 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001]
- 15 Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol* 2013; 21: 6-13 [PMID: 23062765 DOI: 10.1016/j.tim.2012.09.001]
- 16 Sahl JW, Matalka MN, Rasko DA. Phylomark, a tool to identify conserved phylogenetic markers from whole-genome alignments. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 4884-4892 [PMID: 22582056 DOI: 10.1128/AEM.00929-12]
- 17 Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324: 1190-1192 [PMID: 19478181 DOI: 10.1126/science.1171700]
- 18 Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK, Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* 2011; 6: e21313 [PMID: 21695057 DOI: 10.1371/journal.pone.0021313]
- 19 Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 2927-2932 [PMID: 17293459 DOI: 10.1073/pnas.0607077104]
- 20 Ramsay DT, Kent JC, Owens RA, Hartmann PE. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics* 2004; 113: 361-367 [PMID: 14754950 DOI: 10.1542/peds.113.2.361]
- 21 Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4650-4655 [PMID: 18539795 DOI: 10.1128/AEM.02599-07]
- 22 Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1551-1558 [PMID: 20455694 DOI: 10.1086/652763]
- 23 Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, Segura-Roggero I, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007; 119: e724-e732 [PMID: 17332189 DOI: 10.1542/peds.2006-1649]
- 24 Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2891-2904 [PMID: 24033881 DOI: 10.1111/1462-2920.12238]
- 25 Macpherson AJ, Uhr T. Compartmentalization of the mucosal immune responses to commensal intestinal bacteria. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 36-43 [PMID: 15681741 DOI: 10.1196/annals.1309.005]
- 26 Qutaishat SS, Stemper ME, Spencer SK, Borchardt MA, Opitz JC, Monson TA, Anderson JL, Ellingson JL. Transmission of Salmonella enterica serotype typhimurium DT104 to infants through mother's breast milk. *Pediatrics* 2003; 111: 1442-1446 [PMID: 12777569 DOI: 10.1542/peds.111.6.1442]
- 27 Bertotto A, Gerli R, Castellucci G, Scalise F, Vaccaro R. Human milk lymphocytes bearing

- the gamma/delta T-cell receptor are mostly delta TCS1-positive cells. *Immunology* 1991; 74: 360-361 [PMID: 1836202]
- 28 Burton DR. Roitt's Essential Immunology (12th Edition). *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2012; 44: 1408
 - 29 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four Lactobacillus strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol* 2006; 101: 72-79 [PMID: 16834593 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.02981.x]
 - 30 Beasley SS, Saris PE. Nisin-producing Lactococcus lactis strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5051-5053 [PMID: 15294850 DOI: 10.1128/AEM.70.8.5051-5053.2004]
 - 31 Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Lactobacillus salivarius CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol* 2006; 112: 35-43 [PMID: 16843562 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicr.2006.06.011]
 - 32 Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact* 2005; 21: 8-17; quiz 18-21, 41 [PMID: 15681631]
 - 33 Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes* 2011; 2: 91-98 [PMID: 21637025 DOI: 10.4161/gmic.2.2.15414]
 - 34 Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-633 [PMID: 18352976 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x]
 - 35 Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara-Villoslada F. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 55-61 [PMID: 21873895 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18]
 - 36 Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, Agata T, Mizunoe Y. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010; 465: 346-349 [PMID: 20485435 DOI: 10.1038/nature09074]
 - 37 Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K. H(2)O(2) produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1408-1413 [PMID: 11317240 DOI: 10.1086/320179]
 - 38 Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 103-114 [PMID: 11790672 DOI: 10.1093/aje/155.2.103]
 - 39 Díaz-Ropero MP, Martín R, Sierra S, Lara-Villoslada F, Rodríguez JM, Xaus J, Olivares M. Two Lactobacillus strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol* 2007; 102: 337-343 [PMID: 17241338 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.03102.x]
 - 40 Vankerckhoven VV, Autgaerden TV, Huys G, Vancanneyt M, Swings J, Goossens H. Establishment of the PROSAFE collection of probiotic and human lactic acid bacteria. *Microbial Ecology in Health & Disease* 2009; 16: 131-136 [DOI: 10.1080/08910600410032349]
 - 41 Jara S, Sánchez M, Vera R, Cofré J, Castro E. The inhibitory activity of Lactobacillus spp. isolated from breast milk on gastrointestinal pathogenic bacteria of nosocomial origin. *Anaerobe* 2011; 17: 474-477 [PMID: 21846506 DOI: 10.1016/j.janaerobe.2011.07.008]
 - 42 Martín V, Maldonado A, Fernández L, Rodríguez JM, Connor RI. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by lactic acid bacteria from human breastmilk. *Breastfeed Med* 2010; 5: 153-158 [PMID: 20491589 DOI: 10.1089/bfm.2010.0001]
 - 43 Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-1871 [PMID: 12788576 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3]
 - 44 Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003664 [PMID: 17054180 DOI: 10.1002/14651858.cd003664.pub2]
 - 45 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Gómez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol* 2006; 9: 47-52 [PMID: 16636989]
 - 46 Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonollá J, Navas M, Rodríguez JM, Xaus J. Oral intake of Lactobacillus fermentum CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23: 254-260 [PMID: 17352961]
 - 47 Pérez-Cano FJ, Dong H, Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of Lactobacillus fermentum CECT5716 and Lactobacillus salivarius CECT5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. *Immunobiology* 2010; 215: 996-1004 [PMID: 20219262 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.01.004]
 - 48 Maldonado J, Lara-Villoslada F, Sierra S, Sempere L, Gómez M, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J, Olivares M. Safety and tolerance of the human milk probiotic strain Lactobacillus salivarius CECT5713 in 6-month-old children. *Nutrition* 2010; 26: 1082-1087 [PMID: 20018483 DOI: 10.1016/j.nut.2009.08.023]
 - 49 Gil-Campos M, López MÁ, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD,

■ 名词解释

菌群: 指生存在特定环境中的微生物群落集合, 如肠道菌群, 动物肠道中尤其是结肠部位数目巨大、多样性丰富的微生物集体。

■同行评价

本文通过查阅文献,就母乳中细菌的种类、来源及其对新生子代肠道菌群及免疫作用进行了综述,为母乳微生物的研究和利用提供部分研究参考,综述内容体现了现今的研究热点问题,具有一定的创新性及学术价值.

Maldonado J, López-Huertas E, Berwind R, Ritzenthaler KL, Navas V, Sierra C, Sempere L, Geerlings A, Maldonado-Lobón JA, Valero AD, Lara-Villoslada F, Olivares M. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized

50

controlled trial. *Pharmacol Res* 2012; 65: 231-238 [PMID: 22155106 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.016] Morrow AL, Rangel JM. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 221-228 [PMID: 15494945]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4在大鼠幽门结扎性肝损伤中的表达变化

王欢, 佟山, 红梅, 徐艳华, 巴图德力根, 韩志强, 图拉, 巴根那

王欢, 红梅, 图拉, 巴根那, 内蒙古民族大学蒙医药学院 内蒙古自治区通辽市 028000

佟山, 内蒙古民族大学附属医院蒙医外科 内蒙古自治区通辽市 028000

徐艳华, 巴图德力根, 韩志强, 内蒙古民族大学附属医院蒙药临床研究所 内蒙古自治区通辽市 028000

王欢, 副教授, 主要从事蒙药药理与毒理方向的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81441105

作者贡献分布: 王欢与佟山对本文贡献相同; 此课题由王欢与佟山设计、数据分析并完成写作; 徐艳华、巴图德力根及韩志强完成了实验操作指导; 动物模型的制造、各项指标的测定以及病理切片和实时定量PCR检测的测定由王欢、红梅及图拉完成; 巴根那做了蒙医传统理论和现代研究结合点的指导。

通讯作者: 巴根那, 教授, 028000, 内蒙古自治区通辽市西拉木伦大街西996号, 内蒙古民族大学蒙医药学院。
 bagenna@126.com

收稿日期: 2016-02-21

修回日期: 2016-03-24

接受日期: 2016-03-28

在线出版日期: 2016-04-28

Expression of MRP3 and MRP4 in pyloric ligation induced hepatic injury in rats

Huan Wang, Shan Tong, Mei Hong, Yan-Hua Xu, Batudeligen, Zhi-Qiang Han, Tula, Bagenna

Huan Wang, Mei Hong, Tula, Bagenna, College of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Shan Tong, Department of Mongolian Medicine Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia

Autonomous Region, China

Yan-Hua Xu, Batudeligen, Zhi-Qiang Han, Mongolian Clinical Research Institute, Mongolian Medicine College of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81441105

Correspondence to: Bagenna, Professor, College of Mongolian Medicine, Inner Mongolia University for the Nationalities, 996 Xilamulun West Street, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. bagenna@126.com

Received: 2016-02-21

Revised: 2016-03-24

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To detect the expression of drug-resistant related protein (MRP) 3 and MRP4 genes in pyloric ligation induced hepatic injury in rats.

METHODS: A rat model of pyloric ligation induced liver injury was first developed. Serum indexes were determined, and HE staining was used to observe pathological changes. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of MRP3 and MRP4 in pyloric ligation induced liver injury.

RESULTS: Serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), BILD2, and SBIL3 were significantly increased in model rats compared with normal rats ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Macroscopically, model rats showed liver congestion and peritoneal effusion. Microscopically, obvious hepatocyte

背景资料

蒙医理论是以“整体观”为指导下诊断和治疗疾病。此观点为依据, 本文建立了幽门结扎肝损伤, 初步探讨蒙医学胃和肝脏的相关性。

同行评议者

麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科; 王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■ 研究前沿

蒙医药学“整体观”指导思想与现代生物学基因组学和蛋白组学的相关性。从生物学角度进一步分析胃和肝脏的相关性问题。

fatty change, edema, liver cell necrosis, and liver cell apoptosis were noted in model rats. The expression of MRP3 was 3.5 times higher in the model group than in the normal group, while the expression of MRP4 was 0.05 times lower in the model group than in the normal group.

CONCLUSION: Pyloric ligation induces liver injury *via* mechanisms possibly associated with regulating MRP3 and MRP4 expression.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pyloric ligation induced liver injury; Pathological form; Expression

Wang H, Tong S, Hong M, Xu YH, Batudeligen, Han ZQ, Tula, Bagenna. Expression of MRP3 and MRP4 in pyloric ligation induced hepatic injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1853-1859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1853>

摘要

目的: 通过实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)的方法研究多耐药相关蛋白-3(multidrug resistance-associated protein3, *MRP3*)、*MRP4*基因在大鼠幽门结扎性肝损伤中的表达变化。

方法: 采用幽门结扎法建立大鼠肝损伤模型, 测定血清指标、HE染色法在镜下观察病理形态变化、qRT-PCR方法研究MRP3、MRP4在幽门结扎性肝损伤大鼠和正常大鼠肝脏组织中的表达变化。

结果: 模型组与正常组比较血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、BILD2、SBIL3等均明显增高($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 肉眼观察模型组大鼠肝脏淤血、腹腔积水; 形态学观察肝细胞有明显的脂肪变、水肿、边膜外肝细胞大量坏死、有部分肝细胞凋亡; 肝细胞膜蛋白MRP3表达上调至正常组的3.5倍、MRP4表达下调至正常组的0.05倍。

结论: 幽门结扎引起肝损伤模型的形成, 与肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4的调节有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大鼠幽门结扎性肝损伤; 病理形态; 蛋白

表达

核心提示: 通过研究, 从基因和蛋白水平上解释了幽门结扎性肝损伤对肝脏分泌胆汁功能的影响, 此结果对蒙医学其他病症研究提供了研究思路, 同时对临床类似与该疾病的治疗靶点提供参考。

王欢, 佟山, 红梅, 徐艳华, 巴图德力根, 韩志强, 图拉, 巴根那. 肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4在大鼠幽门结扎性肝损伤中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1853-1859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1853.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1853>

0 引言

大鼠幽门结扎性肝损伤是一种新型的肝损伤模型, 是基于蒙医“下结包如”病理论基础上建立的。“下结包如”病是蒙医“包如”病的一种, 在蒙医临床上病因不但复杂, 症状亦多变的重症疾病之一。主要由于饮食失节, 如过食不易消化或进食不合胃腑之食物, 滞留于胃, 蕴积不化, 致使胃中黏液增多、瘀积, 导致胃内“调火赫依(五种赫依之一)”和“消化希拉(五种希拉之一)”功能衰退, 不能分解精华和糟粕。侵入肝脏的部分又不能转化成正精, 反而恶血充斥, 影响肝脏功能(蒙医理论上, 肝脏具有造血和分泌胆汁功能^[1]), 肝脏肿大, 血不循经而外溢, 又侵入胃腑、小肠和大肠, 则胃肠之消化功能因之减弱, 致使“巴达干”激增。从而引起“下结包如”病, 也叫“寒性包如病”^[1]。“下结包如”病, 病因复杂尤其是与血混合则是主要原因, 所涉及到的脏器是以肝脏、胃和小肠为主。因此, 蒙医“下结包如”病是由于“肝脏、胃和小肠”代谢功能紊乱而引起的疾病。

肝细胞膜多耐药相关蛋白-3(multidrug resistance-associated protein3, *MRP3*)、*MRP4*是多耐超家族成员, 是ATP依赖的有机阴离子转运蛋白。正常生理状态下, 他作为胆汁酸排泄系统对维持胆汁酸平衡是极为重要的。*MRP3*表达于人类和啮齿类动物的许多组织中, 如肝脏、肾脏、肠道等。*MRP3*、*MRP4*定位于细胞的基底侧膜, 主要介导甘氨酸、硫酸化和牛磺酸结合的胆汁酸、胆红素葡萄糖苷酸以及许多药物的转运^[2-4]。在正常生理状态下, *MRP3*、*MRP4*在肝脏中低或不表达, 但在

肝损伤性胆汁淤积模型中表达增高^[5,6]。本研究中以大鼠为研究对象, 幽门结扎而引起胃溃疡, 进一步诱导肝损伤, 观察MRP3、MRP4在肝脏中的表达变化, 分析此模型对肝脏胆汁分泌的影响, 为该方法引起肝损伤的病理机制研究提供实验数据。

1 材料和方法

1.1 材料 SD ♂ 大鼠, SDF级, 体质量约200 g, 由辽宁本溪实验动物中心提供, 实验动物合格证号: SCXK(辽)2014-0029。动物组织总RNA提取试剂盒[天根生化(北京)科技有限公司, 批号: DP121221]; cDNA第一链合成试剂盒[天根生化(北京)科技有限公司, 批号: KR140818]; miRcute miRNA荧光定量试剂盒[天根生化(北京)科技有限公司, 批号: Lot#N3028]; 水合氯醛; 甲醛; MRP3、MRP4等基因特异性引物[由生工生物工程(上海)股份有限公司合成]; 谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)试剂盒(德国罗氏疾病诊断有限公司提供, 批号: 20140618); 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)(德国罗氏疾病诊断有限公司提供, 批号: 20130206); BILD2(德国罗氏疾病诊断有限公司提供, 批号: 20140618); BILD2(德国罗氏疾病诊断有限公司提供, 批号: 20130206); 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)(德国罗氏疾病诊断有限公司提供, 批号: 20130708); 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)(南京建成生物工程中心提供, 批号: 20140903); 总蛋白测试试剂盒(南京建成生物工程中心提供, 批号: 20141128); 实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测仪(型号: AB Applied Biosystems, Stepone); 凝胶成像系统(型号: WD-9413B, 北京市六一仪器厂提供); 超速冷冻离心机(型号: TGL-18R Refrigerated Centrifuge); 二级生物安全净化工作台(型号: BH-C-1300II B2, 江苏安泰空气技术有限公司提供); TGear微型离心机(型号: 0SE-MC8, 天根生化科技有限公司提供); 移液枪1000、100、10 μ L(型号: eppendorf Research plus); 罗氏全自动生化分析仪(型号: cobas c 311); 酶标液(型号: SUNRISE); 紫外分光光度计(型号: T6新世纪); 电泳仪(型号: DYY-6D型, 北京市六一仪器厂提供); 微波炉(型号: G80W23YSL-V9, 佛山市顺德区格兰仕

微波炉电器有限公司提供); 小型电动匀浆器(天根生化科技有限公司提供); 梯度PCR(型号: Multigene Gradient)。

1.2 方法

1.2.1 部分试剂液的配制: 10%甲醛: 取10 mL甲醛溶液加36 mL蒸馏水; 10%水合氯醛: 10 g水合氯醛固体加至蒸馏水100 mL; DNase I工作液: 取10 μ L DNase I储存液放入新的RNase-Free离心管中, 加入70 μ L缓冲液RDD, 轻柔混合。

1.2.2 幽门结扎性肝损伤模型的建立: 取20只 ♂ 大鼠, 在实验室环境中适应1 wk, 按体质量随机分成2组, 即正常组和模型组。实验开始后禁食不禁水24 h, 用10%水合氯醛麻醉(给药剂量3 mg/kg), 指定位置消毒, 在无菌情况下开腹结扎幽门, 缝合腹腔。术后单笼饲养, 禁食禁水16-18 h, 用10%水合氯醛麻醉, 开腹, 腹主动脉采血, 取肝脏。分离血清(在37 $^{\circ}$ C水浴锅放置30 min, 3000 r/min, 离心10 min, 取上清液)备用。肝脏用生理盐水清洗后, 称质量, 迅速分装, 液氮冻置, -80 $^{\circ}$ C保存备用。一部分固定在10%甲醛24 h, HE染色, 在镜下观察病理形态变化。

1.2.3 检测指标: (1)测定血清生化指标: ALT、AST、ALP、BILD2、SBIL3、GSH-Px等指标的测定均按照试剂盒说明书要求操作; (2)组织病理检查: 取大鼠相同部位的肝组织, 大小5 mm \times 5 mm, 置于10%甲醛中, 固定24 h。样品用梯度乙醇脱水和二甲苯透明后, 同石蜡包埋, 制备5 μ m连续切片, 用HE法染色, 并镜下观察形态变化; (3)qRT-PCR: 总RNA的提取、逆转录、荧光定量扩增液的配制均按照试剂盒步骤操作。PCR扩增反应的条件为95 $^{\circ}$ C 15 min、95 $^{\circ}$ C 10 s、60 $^{\circ}$ C 32 s、60 $^{\circ}$ C 1 min、95 $^{\circ}$ C 15 min。以磷酸甘油醛脱氢酶基因(*GAPDH*)作为扩增实验的内参对照, 按 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目标基因相对水平。各基因引物序列如表1。提取总RNA纯度检测时 $A_{260/280}$ 均为1.8-2.1(图1)。

统计学处理 血清指标应用SPSS17.0统计软件, 数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠幽门结扎性肝损伤动物模型对血清指标的影响 与正常组比较, 模型组AST、ALT、BILD2、SBIL3明显高于正常组, 差异具有统

■创新盘点

以蒙医理论为指导下建立的幽门结扎性肝损伤模型, 且从基因水平上初步探讨了它的发病机制。该模型与其他肝损伤模型比较操作简单, 重现性好, 成功率高, 经济实惠, 安全可靠。

应用要点

为蒙医肝脏与胃的相关性提供基因水平的分析打好基础,也为临床类似消化系统疾病的诊断和治疗靶点提供实验依据。

表 1 RT-PCR寡核苷酸引物序列

基因	上游5'-3'	下游5'-3'
<i>GAPDH</i>	GATTGTTGCCATCAACGACC	GTGCAGGATGCATTGCTGAC
<i>MRP3</i>	TTCCGATTCACCACTTTCTACA	GGCAAGGATTTGTGTCAAGATT
<i>MRP4</i>	GAAGGAAAATGAGGAAGCAGAG	GGATGACTGTTGCCAAATC

表 2 大鼠幽门结扎性肝损伤动物模型对各项指标的影响 (n = 10, mean ± SD)

指标	正常组	模型组
AST(U/L)	149.58 ± 28.52	861.63 ± 195.63 ^b
ALT(U/L)	30.43 ± 4.72	198.25 ± 60.05 ^b
ALP(U/L)	121.92 ± 22.01	143.67 ± 26.53 ^a
肝指数	2.67 ± 0.17	2.88 ± 0.15 ^a
BILD2(U/L)	0.58 ± 0.16	0.84 ± 0.16 ^b
SBIL3(U/L)	0.33 ± 0.27	0.89 ± 0.33 ^b
GSH-Px(U/L)	259.12 ± 55.22	210.76 ± 45.55 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶。

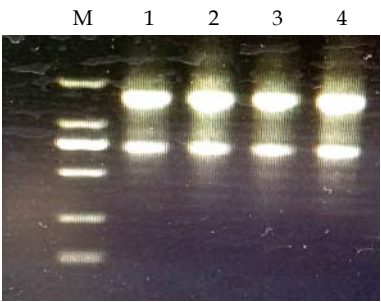


图 1 提取总RNA纯度检测. M: maker; 1, 2: 正常组; 3, 4: 模型组。

计学意义(P<0.01), 模型组ALP、肝指数明显高于正常组, 差异具有统计学意义(P<0.05). 模型组GSH-Px明显降低(P<0.05)(表2).

2.2 大鼠幽门结扎性肝损伤动物模型对肝脏组织的影响 镜下观察结果表明, 模型组大鼠肝脏具有明显的脂肪变、水肿、边膜外肝细胞大量坏死、有部分肝细胞凋亡等形态改变(图2A, B). 大鼠腹腔内变黄疸, 肝脏淤血及腹水(图2C, D).

2.3 大鼠幽门结扎性肝损伤动物模型对肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4的影响 采用qRT-PCR检测幽门结扎引起大鼠肝损伤, 观察肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4表达的影响, 与正常组比较模

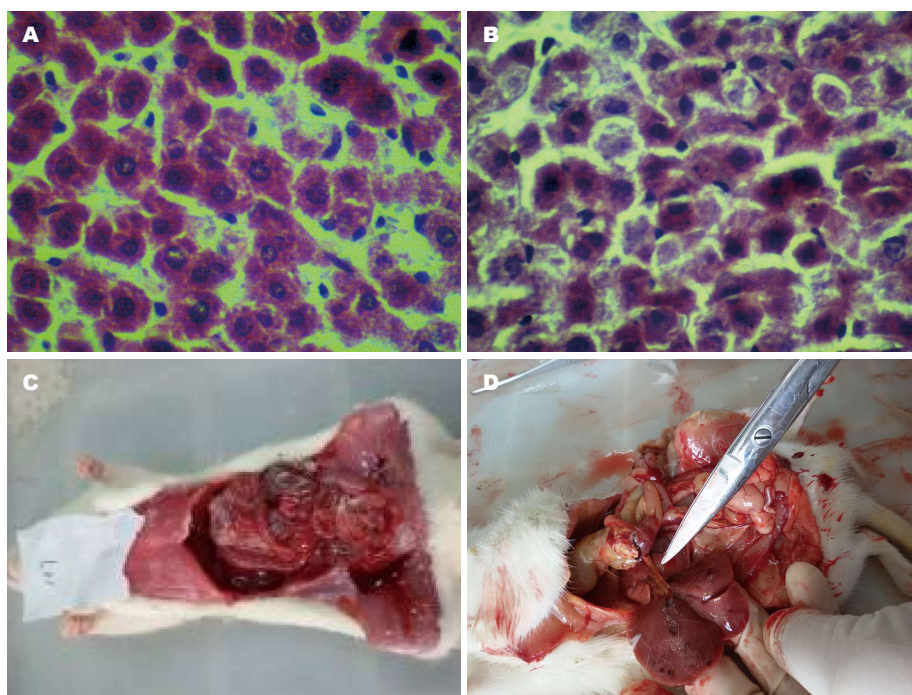
型组对肝细胞膜蛋白MRP3表达与正常组上调至3.5倍, 对肝细胞膜蛋白MRP4的表达与正常组下调至0.05倍(表3, 图3).

3 讨论

蒙医对胃的认识: 胃位于膈下上腹部, 上接食道, 下通小肠, “希拉”之总位, 也是“病变巴达干”窜行之道. 另外“消化三能”, 即磨碎巴达干、消化希拉和调火赫依共存于胃内, 在正常情况下“消化三能”处于动态平衡中, 顺利完成代谢功能, 也就是说, 胃内食物经磨碎巴达干(五种巴达干, 即主靠巴达干、腐熟巴达干、司味巴达干、能足巴达干、能合巴达干等^[1]之一)所腐熟成甘味泡沫状乳糜; 其次被消化希拉所溶解转化为酸味; 最后被调火赫依分解成苦味的精华和糟粕^[1], 经过初步消化分成的精华经脉道被送至肝脏。

蒙医对肝脏的认识: 肝脏位于右侧上腹, 横膈之下, “希拉”之总位, 五元(即木、火、土、铁、水等五元素)中之火元素精华所藏之处, 也是“变色希拉(五种希拉之一)”之所舍, 也是“病变希拉”窜行之道. 肝脏生理功能是通过“分热能”和“变色希拉”之作用, 使水谷之精华生化为血液, 即食物借“司命赫依(五种赫依之一)”之作用被咽进胃内所分成的精华经脉道被送至肝脏的部分在肝脏内通过“变色希拉”之作用变成血液, 同时把肝内生成的血液之糟粕—胆汁液则留于消化系内, 辅助滋养胃之腐熟巴达干^[1].

蒙医对肝脏与胃关系的认识: 胃内分成的精华经脉道被送至肝脏. 如果饮食、起居、气候、其他等四种致病条件变化而导致胃内“消化三能”动态平衡被破坏的话就能引起相应的疾病, 从而影响到下一个脏器, 即肝脏. 乌云其木格^[7]“胃《宝日》病的治疗体会”; 大格巴雅尔等^[8]“胃(包如)溃疡临床治验”; 齐淑芬^[9]“胃、十二直肠溃疡治验”; 布仁特古斯^[10]“治疗肝《宝日》病(肝硬化)2例”; 陈



名词解释

三根: 指的是人体赖以进行生命活动的三种能量和基本物质(即赫依、希拉、巴达干);

七素: 指的是构成人体和维持生命活动之七种基本物质(即食物精华、血、肉、脂、骨、骨髓、精液).

图 2 大鼠幽门结扎性肝损伤动物模型对组织形态学的影响. A, C: 正常组(A × 400); B, D: 模型组(B × 400).

表 3 地格达-4味汤对幽门结扎性肝损伤大鼠肝细胞膜蛋白MRP3和MRP4的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

蛋白	正常组	模型组
MRP3(Δ Ct)	-5.8544 ± 1.2353	-7.6438 ± 4.6084
$-\Delta\Delta$ Ct	—	1.7894
$2^{-\Delta\Delta}$ Ct	—	3.4568
MRP4(Δ Ct)	2.5222 ± 1.2515	6.7146 ± 3.9845
$-\Delta\Delta$ Ct	—	-4.1924
$2^{-\Delta\Delta}$ Ct	—	0.0547

会议联合修订的《病毒性肝炎(淤胆性)防治方案》制定标准中提示,血清胆红素升高,一直接胆红素为主,碱性磷酸酶也升高. GSH-Px 是细胞内抗脂质过氧化作用的酶性保护系统的主要成分,可催化过氧化脂(lipid peroxide, LPO)分解生成相应的醇,防止LPO均裂和引发脂质过氧化作用的链式支链反应,减少LPO的生成以保护机体免受损害. 研究^[16-18]发现梗阻性黄疸时肝脏脂质过氧化作用活跃,自由基清除系统下降.

肝细胞膜蛋白MRP3、MRP4是多耐超家族成员,是ATP依赖的有机阴离子转运蛋白. 正常生理状态下,他作为胆汁酸排泄系统对维持胆汁酸平衡是极为重要的. MRP3表达于人类和啮齿类动物的许多组织中,如肝脏、肾脏、肠道等. 在胆汁淤积状态下,当肝内和系统内胆汁酸水平增加,复杂的适应性反映被激活,进而抵抗胆汁淤积性肝损伤. 其中基底外侧膜MRP3和MRP4是肝细胞预防系统的重要的转运蛋白,他们主要介导胆汁酸、硫酸盐以及某些抗癌药物的转运^[3,4].

总之,幽门结扎引起胃溃疡,进一步诱发肝损伤,结果导致肝脏功能紊乱胆汁酸分泌障碍,初步证实了蒙医理论的胃和肝脏的相关性,此造模方法正好吻合蒙医学“整体观”理论. 其他相关研究正在进行中.

海洁^[11]“胃溃疡治验”;都格尔扎布^[12]“治疗《宝日》症的体会”;锁链经验天山整理的“胃溃疡的治疗经验”^[13];胡宝力高^[14]“酒精中毒引起肝病的治疗”;白万福等^[15]的“蒙医治疗《肝硬化》23例”等文献均能证明蒙医临床上肝脏和胃疾病的情况及之间相互的联系性. 蒙医理论是以“整体观”为指导下诊断和治疗疾病,因此外界环境和个体是统一体,外界环境和个人习惯直接影响到人体的“三根”和“七素”,进而影响到胃内“消化三能”的动态平衡,进一步影响到肝脏.

实验结果得知,血清中通常被用做肝损伤最敏感性指标的AST、ALT明显升高;ALP、肝脏指数、BILD2、SBIL3也明显升高;肝脏组织中GSH-Px明显降低. 参照2000-09中华医学会传染病与寄生虫病分会,肝病学会西安

同行评价

本文建立了新型的肝损伤模型,即大鼠幽门结扎性肝损伤,此模型操作简单,重现性好,成功率高,经济实惠,安全可靠,为蒙医学病症研究提供思路,也为临床类似消化系统疾病的诊断和治疗靶点提供实验依据。

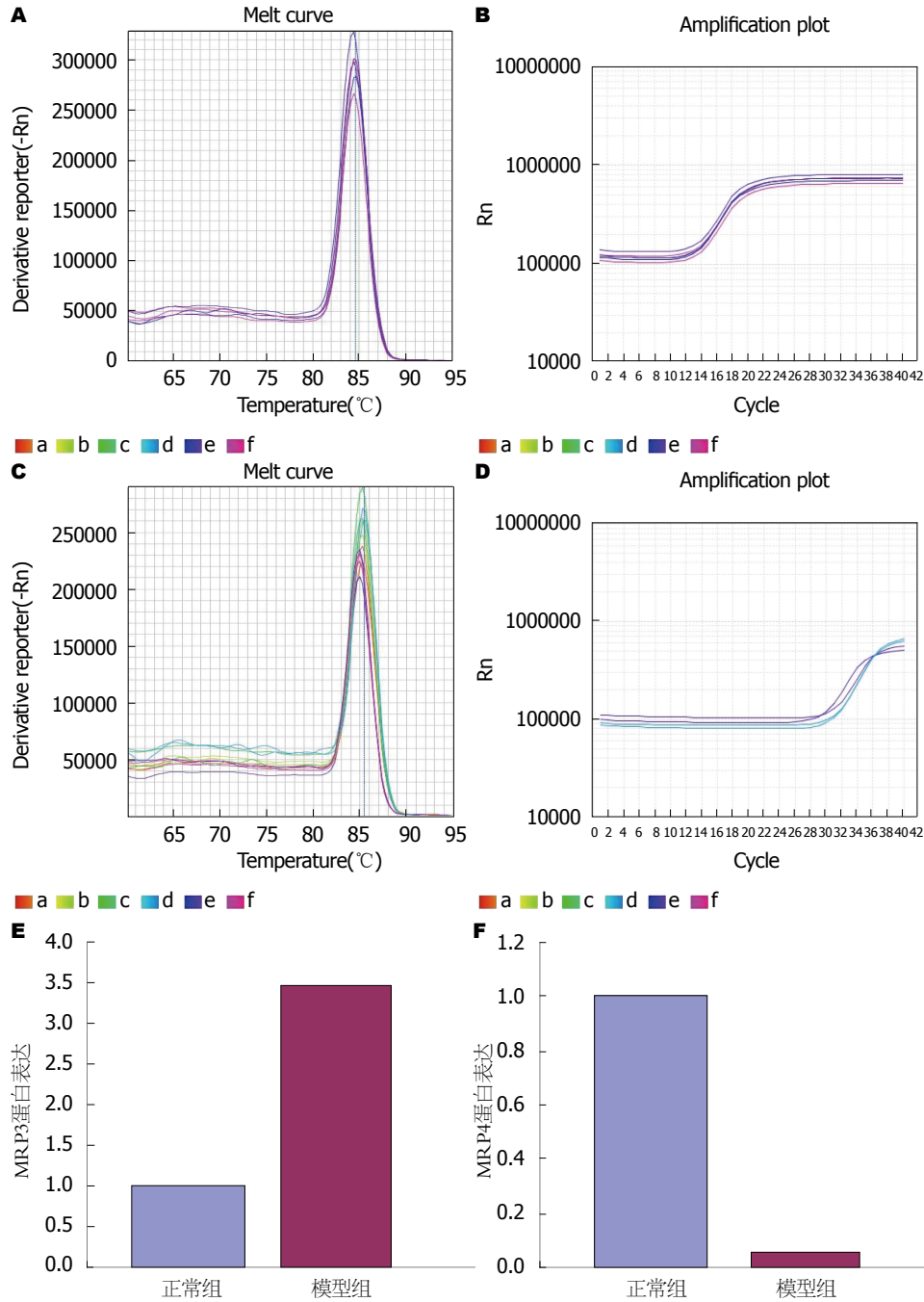


图 3 MRP3、MRP4扩增图、溶解曲线及蛋白表达。A: MRP3扩增图; B: MRP3溶解曲线; C: MRP4扩增图; D: MRP4溶解曲线; E: MRP3的蛋白表达; F: MRP4的蛋白表达。

4 参考文献

- 1 百清云. 中国医药百科全书·蒙医学(第1版). 上海: 上海科技出版社, 1992
- 2 Anakk S, Watanabe M, Ochsner SA, McKenna NJ, Finegold MJ, Moore DD. Combined deletion of Fxr and Shp in mice induces Cyp17a1 and results in juvenile onset cholestasis. *J Clin Invest* 2011; 121: 86-95 [PMID: 21123943 DOI: 10.1172/JCI42846]
- 3 Scheffer GL, Kool M, de Haas M, de Vree JM, Pijnenborg AC, Bosman DK, Elferink RP, van der Valk P, Borst P, Scheper RJ. Tissue distribution and induction of human multidrug resistant protein 3. *Lab Invest* 2002; 82: 193-201 [PMID: 11850532 DOI: 10.1038/labinvest.3780411]
- 4 Hirohashi T, Suzuki H, Takikawa H, Sugiyama Y. ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3). *J Biol Chem* 2000; 275: 2905-2910 [PMID: 10644759 DOI: 10.1074/jbc.275.4.2905]
- 5 Denk GU, Soroka CJ, Takeyama Y, Chen WS, Schuetz JD, Boyer JL. Multidrug resistance-associated protein 4 is up-regulated in liver but down-regulated in kidney in obstructive cholestasis in the rat. *J Hepatol* 2004; 40: 585-591 [PMID: 15030973 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.12.001]
- 6 Donner MG, Keppler D. Up-regulation of

- basolateral multidrug resistance protein 3 (Mrp3) in cholestatic rat liver. *Hepatology* 2001; 34: 351-359 [PMID: 11481620 DOI: 10.1053/jhep.2001.26213]
- 7 乌云其木格. 胃《宝日》病的治疗体会. 蒙医药 1993; (3): 19-25
- 8 大格巴雅尔, 敖特根其木格. 胃(包如)溃疡临床治验. 蒙医药 1993; (3): 28
- 9 齐淑芬. 胃、十二指肠溃疡治验. 蒙医药 1991; (3): 20-21
- 10 布仁特古斯. 治疗肝《宝日》病(肝硬化)2例. 蒙医药 1991; (2): 12-13
- 11 陈海洁. 胃溃疡治验. 蒙医药 1991; (1): 24-26
- 12 都格尔扎布. 治疗《宝日》症的体会. 蒙医药 1990; (2): 12-14
- 13 锁链经验天山整理. 胃溃疡的治疗经验. 蒙医药 1990; (1): 14-15
- 14 胡宝力高. 酒精中毒引起肝病的治疗. 蒙医药 1999; (2): 23
- 15 白万福, 斯琴格日乐. 蒙医治疗《肝硬化》23例. 蒙医药 1996; (2): 30-32
- 16 Ito H, Asahi H, Horiuchi S. [Role of oxygen radicals in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion under obstructive jaundice]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1993; 94: 225-233 [PMID: 8316198]
- 17 Ohshio G, Miyachi Y, Kudo H, Niwa Y, Manabe T, Tobe T. Effects of sera from patients with obstructive jaundice on the generation of oxygen intermediates by normal polymorphonuclear leukocytes. *Liver* 1988; 8: 366-371 [PMID: 2851082 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1988.tb01018.x]
- 18 Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E, Chakraborty J, Bailey ME. Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat. *Gastroenterology* 1992; 103: 1625-1629 [PMID: 1426883]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响

杨晟, 林军

■背景资料

胰腺癌的病因尚未明确, 临床表现多变, 没有特异性, 发现时多为中晚期, 已失去手术机会, 化疗药物不良反应大。维生素D及其衍生物有望成为临床上治疗胰腺癌的一种辅助药物治疗方法, 对于降低患者病死率, 提高患者生存率, 改善患者的生活质量有一定作用。

杨晟, 林军, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

杨晟, 主要从事消化系统肿瘤防治的研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB747

作者贡献分布: 本课题由杨晟与林军共同设计; 研究所用试剂和设备由杨晟提供; 杨晟主要负责实验完成及数据结果的分析及文章的撰写; 林军主要负责文章的审核、修改、校对及实验辅导。

通讯作者: 林军, 教授, 硕士生导师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。
 linjun64@126.com

收稿日期: 2016-01-08
 修回日期: 2016-03-02
 接受日期: 2016-03-08
 在线出版日期: 2016-04-28

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To analyze the effect of MART-10, a new kind of vitamin D₃ derivative, on cell growth and proliferation and the expression of *survivin* mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells.

METHODS: After BxPC-3 cells were treated with MART-10, the growth of BxPC-3 cells was assessed by MTT assay, cell cycle was analyzed by flow cytometry, *survivin* mRNA level was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and c-myc and P21 protein expression was detected by Western blot.

RESULTS: Treatment with MART-10 significantly inhibited the growth of BxPC-3 cells, and the IC₅₀ concentration was 10⁻⁷ mmol/L. Flow cytometry results suggested that the proportion of S phase cells was decreased and the proportion of cells in G₀/G₁ phase was increased after treatment with MART-10. RT-PCR results showed that MART-10 significantly downregulated the mRNA level of *survivin* gene. Western blot results indicated that MART-10 significantly increased the protein levels of P21 but decreased the protein expression of c-myc.

CONCLUSION: Our results suggest that MART-10 can effectively inhibit the growth and proliferation of BxPC-3 cells, and the mechanism may be related with its influence on the expression of *survivin*, c-myc and P21.

Effect of vitamin D₃ derivative MART-10 on cell growth and expression of *survivin* mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells

Sheng Yang, Jun Lin

Sheng Yang, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: Hubei Provincial Natural Science Foundation, No. 2014CFB747

Correspondence to: Jun Lin, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@126.com

Received: 2016-01-08
 Revised: 2016-03-02

■同行评议者

韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vitamin D₃ derivative; BxPC-3 cells; *survivin* gene; c-myc protein; P21

Yang S, Lin J. Effect of vitamin D₃ derivative MART-10 on cell growth and expression of survivin mRNA, c-myc protein and P21 protein in BxPC-3 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1860-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1860>

摘要

目的: 研究维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响,以期探讨其抑癌机制。

方法: 四甲基谷氮咪盐(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)比色法检测MART-10对BxPC-3细胞生长的影响;流式细胞术检测细胞周期,观察细胞的生长情况;逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测BxPC-3细胞中survivin mRNA的表达;Western blot法检测BxPC-3细胞中c-myc蛋白和P21蛋白的表达。

结果: MTT结果显示, MART-10可显著抑制人胰腺癌BxPC-3细胞的生长,其抑制50%细胞生长的给药浓度(IC₅₀)为10⁻⁷ mmol/L;流式细胞术结果显示,癌细胞在MART-10的作用下, G₀/G₁期的细胞比例上升而S期的细胞比例则下降;RT-PCR及Western blot结果表明,随着MART-10作用时间的延长及给药浓度的增加,胰腺癌BxPC-3细胞中survivin mRNA和c-myc蛋白的表达量逐渐减低,而P21蛋白的表达量则逐渐增强。

结论: 维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长具有显著抑制作用,其作用的机制可能与其调节survivin、c-myc及P21的表达有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 维生素D₃衍生物; BxPC-3细胞; *survivin* 基因; c-myc蛋白; P21蛋白

核心提示: 本研究使用四甲基谷氮咪盐检测生长抑制率,流式细胞术分析细胞周期,逆转录-聚合酶链反应与Western blot法检测survivin

mRNA、c-myc蛋白和P21蛋白的表达,探讨了MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的抗肿瘤机制,认为MART-10有望成为临床上治疗胰腺癌的一种新型靶向基因治疗药物。

杨晟, 林军. 维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞的生长及survivin mRNA、c-myc蛋白、P21蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1860-1865 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1860.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1860>

0 引言

Norman等于1991年首次合成了一种名为EB1089的维生素D衍生物^[1],自此,多种维生素D的衍生物相继被合成出来。MART-10是一种新型的维生素D₃衍生物,其具有显著抑制肿瘤细胞的生长、增殖,促进肿瘤细胞的分化等作用^[2],除此之外,有研究^[3]报道, MART-10可显著提高患者的血钙水平,具有诸多抗癌及防癌的药学活性,国内外医师已将其初步运用于部分恶性肿瘤(如乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌)的临床预防及治疗等方面,但其对人体胰腺癌的临床应用效果还未报道^[4]。本研究通过采用不同浓度的MART-10对体外培养的人胰腺癌BxPC-3细胞进行干预,分析其对BxPC-3细胞的生长、增殖等方面的影响,研究其抗胰腺癌的可能机制,为人类胰腺癌的防治提供新思路。

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌BxPC-3细胞系购自美国菌种保藏中心(American Tissue Type Culture Collection, ATCC)。MART-10(购自Christina Mk Hansen, M. Sc.药业公司),于-20℃冰箱内避光保存,使用时采用RPMI 1640培养基和二甲亚砜(DMSO)进行稀释。将细胞置于37℃、50 mL/L CO₂的细胞培养箱内,使用含10%胎牛血清、2 g NaHCO₃及80000 U/L庆大霉素的RPMI 1640培养基(购自Gibico, UK)进行培养、传代,取处于对数生长期的细胞进行实验,以2×10⁵个细胞/mL的密度接种到96孔细胞培养板上,50 μL/孔,其中实验组按照MART-10给药浓度的不同分为5组,且每组均设5个复孔。分别向每孔中加入50 μL MART-10,使其终浓度分别为10⁻¹¹ mmol/L、10⁻¹⁰ mmol/L、10⁻⁹ mmol/L、10⁻⁸ mmol/L和10⁻⁷ mmol/L,而对照组中则加入等量的RPMI 1640

■ 研究前沿

MART-10在多种恶性肿瘤中表现出强大的抗肿瘤作用,且可提高患者的血钙水平,具有诸多抗癌及防癌的药学活性,国内外医师已将其初步运用于临床预防及治疗等方面,但其对人体胰腺癌的临床应用效果还未报道。

■ 相关报道

维生素D及其衍生物对多种恶性肿瘤有抗肿瘤作用。已有研究报道,其与细胞内的高亲和受体结合,调节有关基因和蛋白的表达,使细胞周期发生阻滞,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长,在乳腺癌、肝癌、前列腺癌、结肠癌、基底细胞癌等肿瘤中发挥抑癌作用,随着认识的深入,将会发现其对更多的肿瘤有抑癌作用。

■ 创新盘点

MART-10可抑制人胰腺癌BxPC-3细胞的生长, 通过调节survivin、c-myc及P21的表达使其发生细胞周期阻滞, 促进其凋亡, 对其涉及的可能机制进行了深入分析.

表 1 MART-10给药浓度对胰腺癌细胞的生长抑制率的分析 (mean ± SD)

指标	空白对照	阴性对照	给药浓度(mmol/L)				
			10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
吸光度值	0.04 ± 0.01	1.40 ± 0.01	1.27 ± 0.03	1.17 ± 0.03	1.13 ± 0.01	1.02 ± 0.02	0.74 ± 0.02
生长抑制率(%)			9.75 ± 2.81	17.32 ± 0.27	20.10 ± 0.80	28.82 ± 1.26	55.75 ± 2.05
P值			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

培养基和DMSO(<0.1% V/V), 以上所有操作均需在避光、无菌环境下进行.

1.2 方法

1.2.1 四甲基谷氮咪盐(methyl-thiazolyl-tetrazolium, MTT)实验检测生长抑制率: 将细胞置于37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养72 h后, 吸取上清, 每孔按照1:10的比例加入100 μL 5 g/L的MTT(购自华美生物公司)孵育4 h后, 加入DMSO以终止反应, 震荡30 min后采用酶标仪(型号为: SLP SPECTRA-1)于575 nm波长处测定其吸光度(A)值, 并计算各浓度MART-10对胰腺癌细胞生长的抑制率, 其中抑制率的计算公式为: 抑制率 = (阴性对照组的A值-空白对照组的A值-观察组的A值)/(阴性对照组的A值-空白对照组的A值).

1.2.2 流式细胞法分析细胞周期: 使用1×10⁻⁷ mmol/L的MART-10处理人胰腺癌BxPC-3细胞72 h后, 0.25%的胰蛋白酶对其进行消化并收集细胞, 经PBS洗涤后采用70%冷乙醇固定24 h, 后经PBS洗涤并制备单细胞悬液, 采用50 μg/mL的RNA酶在37℃条件下反应30 min, 50 μg/mL的PI于4℃条件下进行避光染色1 h, 将细胞的浓度调节为10⁶个/mL后上流式细胞仪检测, 根据其DNA的含量对细胞周期的变化进行分析.

1.2.3 逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测survivin基因的表达: TRIzol法提取细胞总RNA, 逆转录合成cDNA, RT-PCR法检测survivin mRNA的表达. cDNA扩增survivin基因的引物序列为: 5'-GGACCTCCGCACCTCTACAT-3'(上游)和5'-GCACTTTCTTCGCAGTTTCC-3'(下游); 内参为: β-肌动蛋白(β-action), 其引物序列为: 5'-CGCTGCGCTGGTCGTCGACA-3'和5'-GTCACGCACGATTTCCCGCT-3'. PCR反应体系如下: 1 μL的cDNA, 2 μL 2.5 mmol/L的dNTP, 0.5 μL 20 pmol/L的上下游引物, 0.25 μL 1.25 U的Pfu DNA聚合酶, 2.5 μL 5×Pfu

DNA聚合酶缓冲液, 反应的条件为: 94℃, 40 s; 60℃, 1 min; 72℃, 1 min; 共计32个循环. 以β-actin为内参对其转录效率进行检测. PCR的产物采用2%的琼脂糖凝胶进行电泳分析, 采用溴化乙锭(EB)对其进行显色并拍照.

1.2.4 Western blot法检测c-myc蛋白和P21蛋白的表达: 收集各组细胞, 提取蛋白, 酚试剂法检测蛋白含量, 取50 μg蛋白上样进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 后将蛋白转印至硝酸纤维素膜(NC)上, 小牛血清封闭后分别采用一抗(1:2000的稀释比)和辣根过氧化物酶标记的二抗(1:1000的稀释比)进行孵育, 并采用化学发光试剂进行增强反应, 采用X光片进行压片曝光, 凝胶成像仪对其结果进行分析.

统计学处理 采用统计学软件SPSS17.0进行统计分析, 其中计量资料采用mean±SD表示, 而计数资料采用百分率(%)表示, 组间比较采用方差分析, 采用Q检验进行显著性检验, 将P<0.05定义为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 人胰腺癌BxPC-3细胞生长抑制率分析 本研究中, 对照组胰腺癌细胞生长状态良好, 而实验组BxPC-3细胞的生长抑制率随MART-10药物的浓度上升而逐渐提高, 其中最大抑制率可达54.7%(表1), 各药物浓度组的组间F值为12.38, 经统计分析, 具有显著性差异(P<0.05).

2.2 细胞周期变化分析 流式细胞术结果提示, 对照组癌细胞的周期分布比例为: G₁期: 47%, S期: 18%, G₂/M期: 14%; 实验组(1×10⁻⁷ mmol/L)的细胞周期分布比例: G₁期: 72%, S期: 7%, G₂/M期: 11%(图1). 给药后其G₁期的细胞比例上升, DNA合成较活跃的S期其细胞比例则下降, 产生了G₁期细胞的阻滞效应.

2.3 BxPC-3细胞中survivin基因的表达分析 RT-PCR结果表明, MART-10可显著抑制人胰腺癌BxPC-3细胞中survivin基因的表达, 且其表达量均随给药浓度的增加及作用时间的延长而

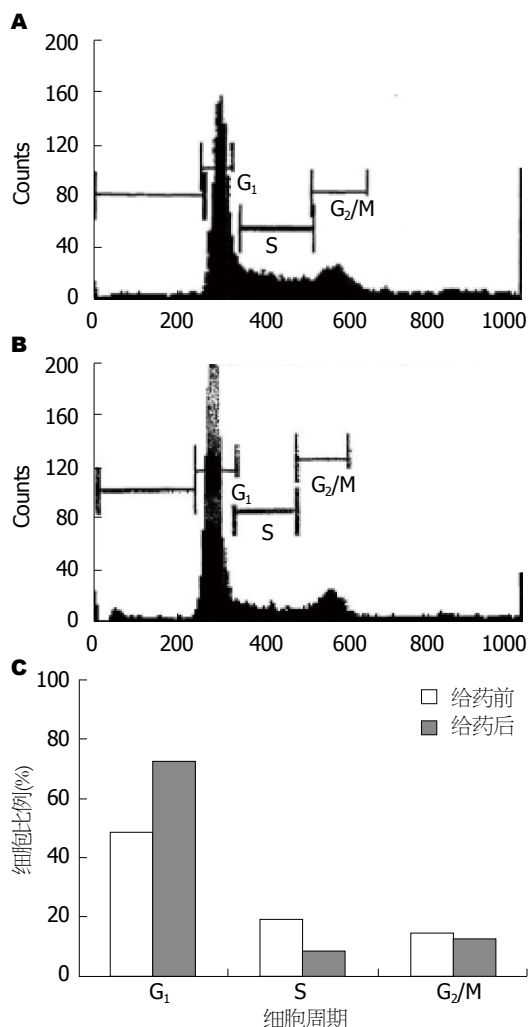


图1 流式细胞法检测细胞周期. A: 给药前; B: 给药后; C: 给药前后胰腺癌细胞周期变化比较.

逐渐下降(图2)

2.4 c-myc蛋白和P21蛋白的表达分析 Western blot结果提示, MART-10可抑制人胰腺癌BxPC-3细胞中c-myc蛋白的表达, 促进P21蛋白的表达, 其中随着作用时间的延长及药物浓度的增加, c-myc蛋白的表达量逐渐下降(图3A, B), 而P21蛋白的表达量则逐渐上升(图3C, D).

3 讨论

维生素D₃及其衍生物已在多种恶性疾病中得到应用^[5]. 肿瘤发生的根本原因在于基因组不稳定, 使本来应停止增殖或生理性凋亡的细胞不停地进入细胞周期, 因而造成恶性增生. 研究^[6]表明, 维生素D具有抗肿瘤的药理活性, 体外实验发现其抗肿瘤的效应主要是与其细胞内的高亲和力受体, 即维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)发生结合. 该受体属于类固醇

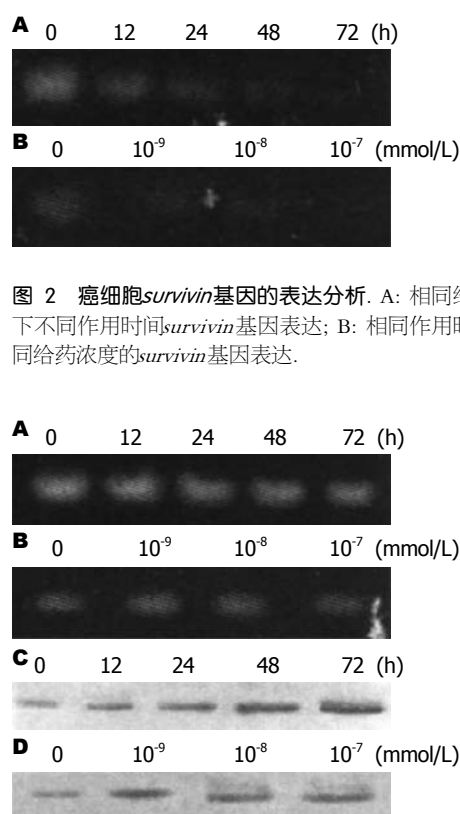


图2 癌细胞survivin基因的表达分析. A: 相同给药浓度下不同作用时间survivin基因表达; B: 相同作用时间下不同给药浓度的survivin基因表达.

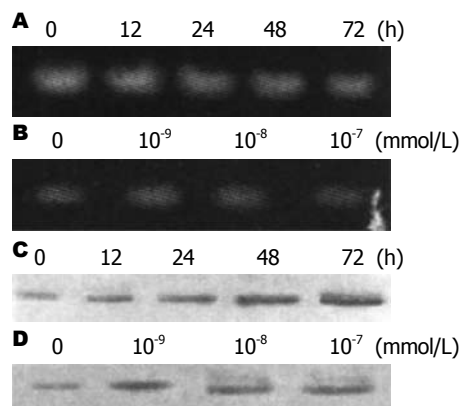


图3 c-myc和P21蛋白的表达分析. A: 相同给药浓度下不同作用时间的c-myc蛋白表达; B: 相同作用时间下不同给药浓度的c-myc蛋白的表达; C: 相同给药浓度下不同作用时间的P21蛋白表达; D: 相同作用时间下不同给药浓度的P21蛋白的表达.

受体超家族成员, 这种配体-受体复合物可作为一种影响DNA特定序列转录的反应元件(vitamin D response element, VDRE), 在特定基因转录及翻译过程中起作用, 使其基因的转录过程被激活或受到抑制^[7,8]. 人体内约有50多种基因对维生素D具有敏感性, 其中很大一部分为VDRE. 国内外研究表明, 维生素D对胆囊、结肠、垂体、甲状腺、前列腺、乳腺癌或白血病等均具有不同程度地抑制细胞生长、促进细胞分化等作用. 但维生素D的提高血钙水平的不良反应使其在抗肿瘤的临床应用受到了限制^[9]. 本次研究中采用的药物MART-10是合成维生素D₃的衍生物之一, 其能显著抑制肿瘤细胞的生长、促进其分化, 还可提高患者的血钙水平, 其对肿瘤细胞周期的调节作用是1,25(OH)₂维生素D₃的200倍之多, 而对血钙含量的影响仅是1,25(OH)₂维生素D₃的50%左右^[10]. 通过采用MTT法检测发现, 给药72 h后, 胰腺癌细胞的生长抑制率达55%, 可见胰腺癌细胞对MART-10具有一定程度的敏感

应用要点
维生素D导致的高钙血症不良反应使其在抗肿瘤的临床应用中受到了限制. MART-10是合成维生素D₃的衍生物之一, 其能显著抑制肿瘤细胞的生长、促进其分化, 还可提高患者的血钙水平, 其有望产生更强大的抗肿瘤作用和更小的不良反应.

■名词解释

维生素D受体(VDR): 即维生素D受体, 是一种核转录因子, 通过与配体特异结合, 调控多种基因的表达, 从而调节多种生命活动的进行。

性, MART-10对胰腺癌细胞具有明显的生长抑制效应, 且这一效应具有剂量依赖性。

细胞凋亡对于多细胞生物体的发育和稳态的维持是至关重要的, 细胞凋亡异常在许多人体恶性肿瘤的发病学上占有十分重要的地位^[11,12]。凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族是抑制细胞凋亡的重要成分, 其作用远远大于B淋巴瘤细胞瘤-2家族。survivin是IAP家族的新成员, 作用于凋亡途径的终末效应蛋白酶Caspase3和Caspase7活性, 具有强大的抑制凋亡功能^[13]。survivin基因在胰腺癌组织中表达上调, 提示survivin基因可能通过抑制胰腺癌细胞凋亡, 对胰腺癌的发生发展起重要作用, c-myc基因具有促进细胞增殖和凋亡的双重作用, c-myc蛋白可能通过促进survivin基因表达来抑制胰腺癌细胞的凋亡^[14]。

本次研究通过采用流式细胞法对MART-10作用于各期细胞的比例进行观察, 发现G₁期细胞显著增多而S期细胞则显著减少, 细胞周期在G₁期发生阻滞。细胞周期的变化与细胞的生长、分化、衰老或癌变均具有密切的关系^[15]。本次研究也表明, MART-10可使人体胰腺癌细胞的细胞周期发生阻滞, 而细胞在非DNA合成期发生阻滞时, 可使其错误过程暂停, 待损伤修复后即可恢复至正常细胞周期, 这可能是MART-10的抗肿瘤机制^[16]。

P21是cyclin-CDK中的一种普遍的抑制因子, P21能抑制细胞周期蛋白A或E与CDK2的结合, 从而使细胞周期停滞于G₁期^[17]。Chiang等^[18]报道MART-10可抑制头颈部鳞状细胞癌的生长, 使头颈部鳞状细胞癌细胞系SCC-25发生G₁期细胞周期阻滞, 并伴随着P21蛋白表达的上调。本次研究发现MART-10可使BxPC-3细胞的P21蛋白的表达增强, 由此可见MART-10诱导人体胰腺癌细胞周期的阻滞与P21的表达上调相关。

总之, 在本次实验应用MART-10后, survivin基因在胰腺癌细胞系中的表达受到明显抑制, 提示MART-10可能通过作用于VDRE后, 抑制survivin基因和c-myc基因的激活, 同时上调P21蛋白的表达, 促进胰腺癌细胞系的凋亡, 因此, MART-10有望成为临床上治疗胰腺癌的一种新型靶向基因治疗药物。

4 参考文献

1 Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Yeh TS, Jan YY,

- Wu CT, Chen HY, Jwo SC, Takano M, Kittaka A, Juang HH, Chen TC. Evaluation of the potential therapeutic role of a new generation of vitamin D analog, MART-10, in human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cell Cycle* 2013; 12: 1316-1325 [PMID: 23549173 DOI: 10.4161/cc.24445]
- 2 陈文浩, 杨明, 张艳桥. 维生素D及其受体在胰腺癌中的研究进展. *中国肿瘤* 2015; 24: 307-313
- 3 郑敏, 刘强. 维生素D及维生素D受体的研究进展. *医学综述* 2013; 19: 3965-3967
- 4 Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriach H, Collisson EA, Connor F, Van Dyke T, Kozlov S, Martin P, Tseng TW, Dawson DW, Donahue TR, Masamune A, Shimosegawa T, Apte MV, Wilson JS, Ng B, Lau SL, Gunton JE, Wahl GM, Hunter T, Drebin JA, O'Dwyer PJ, Liddle C, Tuveson DA, Downes M, Evans RM. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* 2014; 159: 80-93 [PMID: 25259922 DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.007]
- 5 Kennel KA, Drake MT. Vitamin D in the cancer patient. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7: 272-277 [PMID: 23912386 DOI: 10.1097/SPC.0b013e3283640f74]
- 6 崔健, 陈虹, 黄秉仁. 维生素D受体最新研究进展. *生理科学进展* 2011; 42: 95-99
- 7 Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Kopp W, Rager H, Virtamo J, Albanes D. Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Res* 2012; 72: 1190-1198 [PMID: 22232734 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2950]
- 8 彭昌能, 谷苗, 李国庆. 1,25(OH)₂D₃用于抗肿瘤的研究进展. *中国现代医药杂志* 2010; 12: 127-130
- 9 Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 342-357 [PMID: 24705652 DOI: 10.1038/nrc3691]
- 10 Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Jan YY, Chen LW, Kuo SF, Takano M, Kittaka A, Chen TC, Chen WT, Pang JH, Yeh TS, Juang HH. The vitamin D analog, MART-10, represses metastasis potential via downregulation of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2014; 354: 235-244 [PMID: 25149065 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.019]
- 11 Zhu X, Yi F, Chen P, Chen L, Zhang X, Cao C, Tan W. 5-Aza-2'-Deoxycytidine and CDDP Synergistically Induce Apoptosis in Renal Carcinoma Cells via Enhancing the APAF-1 Activity. *Clin Lab* 2015; 61: 1821-1830 [PMID: 26882803]
- 12 Chen TC, Chien CC, Wu MS, Chen YC. Evodiamine from *Evodia rutaecarpa* induces apoptosis via activation of JNK and PERK in human ovarian cancer cells. *Phytomedicine* 2016; 23: 68-78 [PMID: 26902409 DOI: 10.1016/j.phymed.2015.12.003]
- 13 Sam MR, Ahangar P, Nejati V, Habibian R. Treatment of LS174T colorectal cancer stem-like cells with n-3 PUFAs induces growth suppression through inhibition of survivin expression and induction of caspase-3 activation. *Cell Oncol (Dordr)* 2016; 39: 69-77 [PMID: 26671842 DOI: 10.1007/s13402-015-0254-4]

- 14 Wang YW, Wu X, Zhou Y, Jiang H, Pan S, Sun B. Piperlongumine suppresses growth and sensitizes pancreatic tumors to gemcitabine in a xenograft mouse model by modulating the NF-kappaB pathway. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015 Dec 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26667450]
- 15 高燕, 林莉萍, 丁健. 细胞周期调控的研究进展. *生命科学* 2005; 17: 318-322
- 16 Chiang KC, Kuo SF, Chen CH, Ng S, Lin SF, Yeh CN, Chen LW, Takano M, Chen TC, Juang HH, Kittaka A, Lin JD, Pang JH. MART-10, the vitamin D analog, is a potent drug to inhibit anaplastic thyroid cancer cell metastatic potential. *Cancer Lett* 2015; 369: 76-85 [PMID: 26282787 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.024]
- 17 郑丽华, 赵亚恒, 刘运江. p21和p27在肿瘤发生机制中的作用与耐药性. *国际外科学杂志* 2014; 41: 494-498
- 18 Chiang KC, Yeh CN, Hsu JT, Chen LW, Kuo SF, Sun CC, Huang CC, Pang JH, Flanagan JN, Takano M, Kittaka A, Juang HH, Yang SW, Chen TC. MART-10, a novel vitamin D analog, inhibits head and neck squamous carcinoma cells growth through cell cycle arrest at G0/G1 with upregulation of p21 and p27 and downregulation of telomerase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 427-434 [PMID: 24044969 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.002]

■同行评价

本文通过研究维生素D₃衍生物MART-10对人胰腺癌BxPC-3细胞系的生长抑制作用及可能的分子机制。选题有一定的新颖性, 研究方法采用正确, 结论基本可靠, 对探索胰腺癌的治疗有一定参考意义。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

EOX与FOLFIRI方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较

李建旺, 黄春珍, 元建华, 陈琼慧

■背景资料

2012年全球胃癌新发病例近1百万, 在全世界恶性肿瘤发病率位居第5位, 在癌症死亡原因中位居第3位, 胃癌近一半发生在东亚, 主要在我国, 且大多确诊时已处于中晚期, 常已失去手术机会, 同时早期胃癌患者术后2年内有一半以上出现转移, 5年生存率不足20%, 是严重威胁我国人民身体健康的主要癌症之一, 化疗是治疗晚期胃癌的重要手段之一。

李建旺, 黄春珍, 元建华, 陈琼慧, 海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院)肿瘤科 海南省海口市 570208

李建旺, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床研究。

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由李建旺完成; 黄春珍负责数据分析; 研究过程由元建华完成; 数据收集由陈琼慧完成。

通讯作者: 李建旺, 副主任医师, 570208, 海南省海口市美兰区人民大道43号, 海口市人民医院(中南大学湘雅医学院附属海口医院)肿瘤科, ljw7505@163.com
 电话: 0898-66189907

收稿日期: 2016-03-09
 修回日期: 2016-03-24
 接受日期: 2016-03-29
 在线出版日期: 2016-04-28

Comparison of efficacy of modified EOX and FOLFIRI regimens in treatment of metastatic gastric cancer

Jian-Wang Li, Chun-Zhen Huang, Jian-Hua Yuan, Qiong-Hui Chen

Jian-Wang Li, Chun-Zhen Huang, Jian-Hua Yuan, Qiong-Hui Chen, Department of Oncology, People's Hospital of Haikou (Xiangya Haikou Hospital of Central-South University), Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Jian-Wang Li, Associate Chief Physician, Department of Oncology, People's Hospital of Haikou (Xiangya Haikou Hospital of Central-South University), 43 Renmin Avenue, Meilan District, Haikou 570208, Hainan Province, China. ljw7505@163.com

Received: 2016-03-09
 Revised: 2016-03-24
 Accepted: 2016-03-29
 Published online: 2016-04-28

■同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

Abstract

AIM: To compare the efficacy and toxicity of

modified epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) and irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) regimens in metastatic gastric cancer patients.

METHODS: A total of 105 patients with advanced gastric carcinoma were randomly divided into either an EOX group ($n = 55$) or a FOLFIRI group ($n = 50$). The EOX group was given epirubicin 50 mg/m² iv on day one, oxaliplatin 85 mg/m² iv on day 1 and capecitabine at a twice-daily dose of 625 mg/m² po for 2 wk, which was repeated every 3 wk. Efficacy was analyzed at least every 2 cycles along with adverse reactions. Patients in the FOLFIRI group received irinotecan 180 mg/m² on day 1, leucovorin 400 mg/m² as two-hour infusion and 5-fluorouracil 400 mg/m² as a bolus, on day 1 and day 2 followed by 1200 mg/(m²·d) as 22 h continuous infusion regimen every 2 wk. Efficacy was analyzed at least every 4 cycles along with adverse reactions.

RESULTS: The objective response rates (ORR) in the modified EOX group and FOLFIRI group were similar (40.0% vs 48.0%, $P = 0.409$). The progression-free survival (PFS) rates in the first-line modified EOX group and FOLFIRI group were 7.3 mo and 8.4 mo ($P = 0.07$), respectively. The PFS rates in the second-line modified EOX group and FOLFIRI group were 2.4 mo and 3.4 mo ($P = 0.098$), respectively. The overall survival (OS) in the modified EOX group and FOLFIRI group was 13.5 mo and 14.3 mo ($P = 0.40$), respectively. The risk ratio (HR) of the modified EOX group to the FOLFIRI group was 0.810 (95% CI: 0.501-1.163) and less than 1.25, which suggests that non-inferiority was established. The

incidence rates of grades III-IV neutropenia, thrombocytopenia, anemia and stomatitis in the modified EOX group were significantly lower than those in the FOLFIRI group ($P < 0.05$). The rates of dose reduction and dose delay in the modified EOX group were significantly lower than those in the FOLFIRI group ($P < 0.001$).

CONCLUSION: The modified EOX regimen is safe and feasible, and has the potential to become a standard regimen against advanced gastric cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Metastatic; FOLFIRI; EOX; First-line; Palliative

Li JW, Huang CZ, Yuan JH, Chen QH. Comparison of efficacy of modified EOX and FOLFIRI regimens in treatment of metastatic gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1866-1873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1866>

摘要

目的: 比较表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(mEOX)与伊立替康、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFIRI)在晚期胃癌一线治疗中的疗效及不良反应。

方法: 将105例病理学诊断的进展期胃癌患者随机分为mEOX组及FOLFIRI组, mEOX组($n = 55$)给予表柔比星50 mg/m²静推, d1; 奥沙利铂130 mg/m²静脉滴注, d1; 卡培他滨625 mg/m², 2次/d, d1-14, 21 d为1周期, 至少完成2个周期。FOLFIRI组($n = 50$)给予伊立替康180 mg/m², 静脉滴注, d1; 亚叶酸钙400 mg/m²静脉滴入2 h, d1; 5-氟尿嘧啶注射液400 mg/m²静推, d1; 5-氟尿嘧啶1200 mg/m², 持续22 h静脉滴注或泵入, d1-2, 每14 d为1个周期, 至少用4个周期。进展后行二线单药化疗。观察两组的疗效和不良反应。

结果: mEOX组及FOLFIRI组客观有效率(objective response rate, ORR)分别为40.0%和48.0%, 差异无统计学意义($P = 0.409$); mEOX组及FOLFIRI组一线化疗后的无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为7.3 mo和8.4 mo($P = 0.07$), 进展后二线单药化疗中位PFS分别为2.4 mo和3.4 mo($P = 0.098$), 总生存期(overall survival, OS)分

别为13.5 mo和14.3 mo($P = 0.40$), 无统计学差异。风险比(risk ratio, HR)为0.810(95%CI: 0.501-1.163), 均小于1.25界值, 非劣效性检验成立。mEOX组III-IV度粒细胞减少、血小板减少、贫血及腹泻发生率均明显低于FOLFIRI组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), mEOX组因不良反应至化疗药物减量或延期使用的发生率也明显低于FOLFIRI组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: mEOX方案方便易用安全有效, 可以成为局部晚期胃癌的标准方案, 值得进一步研究。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 转移; FOLFIRI; EOX; 一线; 姑息治疗

核心提示: 本研究中采用表柔比星、奥沙利铂和卡培他滨(mEOX)与伊立替康、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFIRI)一线治疗晚期胃癌的疗效, 其中mEOX的客观有效率、无进展生存期及生存期少于FOLFIRI组, 但两组间比较无统计学差异。在不良反应方面, mEOX组较FOLFIRI组出现更少的粒细胞减少、血小板减少、贫血及腹泻等, 且FOLFIRI组较mEOX组因不良反应至化疗药物减量或延期使用的患者更多, 证明mEOX组同FOLFIRI组一线化疗晚期胃癌患者疗效相当, 但FOLFIRI组伴随更高的血液毒性。

李健旺, 黄春珍, 元建华, 陈琼慧. EOX与FOLFIRI方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1866-1873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1866.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1866>

0 引言

胃癌在全世界恶性肿瘤致死原因中位居第3位, 近十年来, 尽管胃癌死亡率每年均有下降趋势, 但超过一半以上患者确诊时已处于中晚期^[1], 手术是早期胃癌患者的主要治疗方式, 而晚期进展期胃癌患者往往选择系统化疗和姑息治疗^[2]。一些随机试验显示, 姑息化疗较最佳支持治疗更能提高晚期进展期胃癌患者的生存期^[3,4], 但目前可供临床选择的方案仍十分有限。一项Meta分析的结果显示, 姑息化疗(尤其是3药联合)能使晚期胃癌患者有效的延长生存期^[5]。一项随机试验显示, 表阿霉素、顺铂联

■ 研究前沿

多年来, 晚期胃癌的治疗似乎进入“瓶颈”阶段, 目前化疗仍然是晚期胃癌的主要治疗手段, 但尚无标准方案。与最佳支持治疗相比, 化疗可延长患者中位生存期, 提高其生存质量。近年来, 随着各种新型抗癌药物的出现, 化疗方案不断演进, 晚期胃癌的治疗有效率和生存期得到进一步提高, 如何选择高效低毒的化疗药物联合治疗是当前临床研究的热点。同时, 随着胃癌分子生物学研究的不断深入, 针对人表皮生长因子受体-2、表皮生长因子受体、血管内皮生长因子的分子靶向治疗也成为胃癌综合治疗的热点。

■ 相关报道

有文献报道,在联合化疗方案中,卡培他滨较氟尿嘧啶、奥沙利铂较顺铂具有更好的疗效。荟萃分析显示,与氟尿嘧啶相比,联合卡培他滨的化疗方案将延长患者生存期,并提高客观反应率及生存率。

合氟尿嘧啶(ECF)组较5-氟尿嘧啶、阿霉素和甲氨蝶呤一线治疗晚期食管胃连接部癌具有更好的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[6]。REAL-2研究显示,表阿霉素、奥沙利铂联合卡培他滨(EOX)对比ECF组治疗初治晚期食管胃连接部腺癌患者,取得生存期更长。表明卡培他滨替代氟尿嘧啶及奥沙利铂替代顺铂将疗效更好^[7]。法国的一项随机的III期临床研究^[8]显示,氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康联用(FOLFIRI)对比ECF耐受性好,毒性较低,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)小组认为FOLFIRI是一线治疗晚期胃癌患者可接受的选择。另外,一项随机对照III期临床试验对既往均接受含氟尿嘧啶类及铂类化疗失败后的晚期胃癌患者,进行最佳支持治疗与挽救性化疗(多西他赛每3 wk 1次或伊立替康每2 wk 1次)对照研究,结果显示,二线化疗患者能取得更好的OS^[9]。目前临床仍缺乏标准的一线化疗方案。因此,本研究主要目的在于比较一线mEOX和FOLFIRI方案对晚期胃癌患者的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 105例患者均为2009-01/2014-06在海口市人民医院肿瘤科住院患者,且均经病理明确诊断为胃腺癌,具有临床可评价病灶,所有患者中男69例,女36例,年龄32-70岁,中位年龄为52岁,17例患者接受过胃癌手术,其中7例行姑息性全胃切除,88例未行手术治疗。105例患者中,弥漫型腺癌30例,肠型腺癌39例,其他型腺癌36例。所有患者有明确的观察指标,可经CT或MRI检测病灶大小结果;既往未接受过化疗或辅助治疗,如曾使用过化疗方案中同类药物者停用化疗>6 mo;肝肾功能、白细胞和血小板均正常,无化疗禁忌证;ECOG评分≤2分;没有第二原发肿瘤。病变侵及一个脏器或部位者59例,侵及两个及以上脏器或部位者46例,其中肝转移36例,肺转移16例,腹膜后淋巴结转移41例,锁骨上淋巴结19例,盆腔转移13例。105例患者随机分为A、B两组,所有患者均签署化疗知情同意书,其中A组为mEOX, B组为FOLFIRI组。两组在年龄、性别、ECOG评分、原发肿瘤部位、病理特征等方面均具有可比性(表1)。注射用盐酸表柔比星,辉瑞

表 1 105例晚期胃癌患者一线化疗前基线临床病理特征

临床特点	mEOX (n = 55)	FOLFIRI (n = 50)	P值
年龄(岁)			0.20
<50	24(43.6)	18(36.0)	
≥50	31(56.4)	32(64.0)	
性别			0.74
男	35(63.6)	34(68.0)	
女	20(36.4)	16(32.0)	
ZPS评分			0.68
0	4(7.3)	5(10.0)	
1	47(94.0)	38(76.0)	
2	4(7.3)	7(14.0)	
既往胃手术史			0.27
无	45(81.8)	43(86.0)	
有	10(18.2)	7(14.0)	
CEA基线水平(ng/mL)			<0.01
<50	41(74.5)	12(24.0)	
≥50	14(25.5)	38(76.0)	
CA19-9基线水平(ng/mL)			0.57
<50	24(43.6)	23(46.0)	
≥50	31(56.4)	27(54.0)	
既往放疗史			0.27
无	46(83.6)	42(84.0)	
放化疗	9(16.4)	7(14.0)	
姑息放疗	0(0.0)	1(2.0)	
肿瘤初始部位			0.04
胃食管连接部	6(10.9)	5(10.0)	
胃	49(89.1)	45(90.0)	
原发肿瘤病理特征			0.20
弥漫型腺癌	12(21.8)	18(36.0)	
肠型腺癌	22(40.0)	17(34.0)	
其他类型腺癌	21(38.2)	15(30.0)	
转移部位数			0.92
1	32(58.2)	27(54.0)	
>2	23(41.8)	23(46.0)	
既往化疗史			0.11
无	47(85.5)	43(86.0)	
氟尿嘧啶类	4(7.3)	4(8.0)	
顺铂为基础	4(7.3)	3(6.0)	

制药有限公司生产,规格10 mg/支,产品批号:20100320;奥沙利铂,杭州赛诺菲生产,规格:50 mg/支,批号:0906087;卡培他滨,上海罗氏制药有限公司生产,片剂,规格为0.15 g,生产批号:SH0216;伊立替康,齐鲁制药有限公司生产,规格:每支(瓶)0.1 g,批号:B2E0903001;亚叶酸钙,山东罗欣药业股份有限公司生产,规格:每支(瓶)0.1 g,批号:0903209-2;5-氟尿嘧啶注射液,天津金耀氨基酸有限公司生产,

规格: 每支(瓶)0.25 g, 批号: 0902221; 多西他赛, 赛诺菲安万特生产, 规格: 20 mg/支, 批号: 100666-200401; 紫杉醇, 哈药集团生物工程有限公司生产, 规格: 5 mL:30 mg, 产品批号: 20100913.

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组(EOX组)采用注射用盐酸表柔比星50 mg/m²静推, d1; 奥沙利铂130 mg/m²静脉滴注, d1; 卡培他滨625 mg/m², 2次/d, d1-14, 餐后服用, 21 d为1周期. B组(FOLFIRI组)采用伊立替康180 mg/m², 静脉滴注, d1; 亚叶酸钙400 mg/m²静脉滴入2 h, d1; 5-氟尿嘧啶注射液400 mg/m²静推, d1; 5-氟尿嘧啶1200 mg/m², 持续22 h静脉滴注或泵入, d1-2, 每14 d为1个周期. 两组化疗前后常规予以止吐处理; 因腹泻为伊立替康的剂量限制性毒性, 一旦出现腹泻, 采用易蒙停每2 h口服对症处理腹泻症状. 全部患者均接受2周期以上的全身静脉化疗, 两组均治疗到疾病进展或出现无法耐受的不良反应. A组2个化疗周期结束后7 d临床评价疗效, B组3周期化疗结束后12 d评价疗效. 复查影像学评价疗效, 治疗后每周行血常规、肝肾功能检查. 化疗后复查经RECIST标准评价进展后, 体能状况好的患者继续进行了单药二线化疗, 均为与一线治疗无交叉耐药的化疗药物. 分别为: 多西他赛75 mg/m², 持续静脉滴入1 h, d1; 21 d为1个周期. 两组化疗前1 d开始常规使用地塞米松7.5 mg, 口服, 2次/d, 连服3 d, 预防多西他赛引起的水钠储留. 伊立替康350 mg/m², 静脉滴注, d1; 21 d为1个周期. 紫杉醇175 mg/m², 静脉滴注, d1; 21 d为1个周期, 化疗后每2周期评价疗效.

1.2.2 评价标准: (1)治疗和疗效评估: 按照RECIST1.1实体瘤客观疗效评定标准进行评价, 分为完全缓解(complete remission, CR), 部分缓解(partial remission, PR)和稳定(stable disease, SD), 疾病进展(progressive disease, PD). 客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR+PR, 疾病控制率(disease control rate, DCR) = CR+PR+SD. 体能状态(performance status scale, PS)评价按照美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)一般状况评分标准, 分为0-5分. PFS定义为从治疗开始至肿瘤客观进展或任何原因的死亡的时间. OS是指从治疗开始至死亡或末次随访的时间. 本

研究中, PFS-1定义为从一线化疗开始至肿瘤客观进展或任何原因的死亡的时间, PFS-2定义为从二线治疗开始至肿瘤客观进展或任何原因的死亡的时间. 随访采取来院复查或电话询问方式, 随访直至患者死亡或2015-09-30; (2)不良反应评价: 根据NCICTC 3.0标准评价不良反应, 分为0-4级; 而神经系统毒性参照奥沙利铂专用Levi神经病变分级标准进行评价, 分为0-4级: 0级, 无反应; 1级, 感觉异常或感觉迟钝(遇冷引起), 7 d内完全消退; 2级, 感觉异常或感觉迟钝, 21 d内能完全消退; 3级, 感觉异常或感觉迟钝, 21 d内不能完全消退; 4级, 感觉异常或感觉迟钝, 伴有功能障碍.

统计学处理 意向性分析数据集(intention to treat, ITT)分析所有随机患者. 符合方案数据集(per-protocol population, PP)分析指将明显违犯方案(major protocol violations)的患者排除分析之外. 接受过化疗者都归入安全性分析. 非劣效性检验采用单侧可信区间法. 主要研究终点是PP分析, 以证明mEOX与FOLFIRI比较, 肿瘤疗效ORR的非劣效性. ORR非劣效性指mEOX与FOLFIRI治疗组之间的ORR差异的单侧95%可信区间的上限低于15%. 在 $\alpha = 0.05$ 的显著性水平下, 单侧 I 型错误为5%, 设定非劣效界值 δ 为0.15, 确保80%效能验证mEOX与FOLFIRI的ORR非劣效性. 并行ITT分析研究结果. 采用COX回归分析PFS、OS; 双侧90%CI上限低于非劣效性所需界值(1.25)被证明非劣效性. 应用SPSS13.0软件进行数据分析处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验. PFS采用Kaplan-Meier法, 生存时间比较采用Log-rank检验. 以mEOX与FOLFIRI对比的HR值95%CI<1.25为有统计学意义, 单侧检验. 其余均为双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组分组情况及均衡性比较 本研究中位年龄52岁(32-70岁), 其中mEOX组51岁(30-71岁), FOLFIRI组52岁(31-72岁), 两组间无显著差异($P = 0.43$). 共15例患者在辅助化疗±放疗后出现转移, 90例患者确诊胃癌时已处于进展期或远处转移. 两组患者中初始行放疗或辅助化疗治疗史比例无显著差异, 初始行手术切除史患者比例亦相似.

■ 创新点

一项来自法国的临床3期研究对416例晚期胃癌和胃食管连接部癌患者给予FOLFIRI和ECF一线化疗, 结果显示, FOLFIRI组比较ECF组疗效相似, 但不良反应更低, 耐受性更好. 而本研究使用卡培他滨替代氟尿嘧啶、奥沙利铂替代顺铂的改良EOX方案, 相反却显示出较FOLFIRI疗效相当, 不良反应更轻, 患者耐受性更好.

应用要点

本文推测, 3药联合mECX方案和FOLFIRI方案一线治疗晚期胃癌患者具有相似的较好疗效, 较单药及两药联合均可能略有生存优势, 且不良反应均能耐受. mEOX较FOLFIRI不良反应更低, 患者耐受性更好. 两组方案均值得临床进一步推广应用. 因本研究病例数相对较少, 且为单中心研究, 还有待进一步多中心大样本研究.

表 2 105例晚期胃癌患者一化疗近期疗效比较

近期疗效	mEOX (n = 55)	FOLFIRI (n = 50)	P值
一线化疗疗效			
CR	0(0.0)	0(0.0)	
PR	22(40.0)	24(48.0)	
SD	16(29.0)	12(24.0)	
PD	17(31.0)	14(28.0)	
ORR	22(40.0)	24(48.0)	0.409
DCR	38(69.0)	36(72.0)	0.744
二线化疗疗效			
CR	0(0.0)	0(0.0)	
PR	12(21.8)	9(18.0)	
SD	10(18.2)	15(30.0)	
PD	33(60.0)	26(52.0)	
ORR	12(21.8)	9(18.0)	0.81
DCR	22(40.0)	24(48.0)	

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; ORR: 客观缓解率; DCR: 疾病控制率.

2.2 治疗和疗效评价 105例晚期胃癌患者经mEOX或FOLFIRI一线化疗, 其中mEOX组患者先期共完成中位5周期(3-7周期)mDCF方案化疗, 而FOLFIRI组共完成中位6周期(2-8周期)mDCF方案化疗. 在mEOX和FOLFIRI组中分别各完成一线化疗5.2周期(3-9周期)和4.7周期(2-8周期)($P = 0.48$). PP分析的mEOX ORR不劣于FOLFIRI, mEOX为40.0%和FOLFIRI为48.0%($P = 0.409$), 组间差异为8.0%; 单侧95%CI的上限为14.6%, 低于非劣效性所需的上限阈值(15%). ITT分析的mEOX的ORR不劣于FOLFIRI; mEOX为48%和FOLFIRI为53%; 组间差异为5.0%; 单侧95%CI的上限为14.8%, 低于非劣效性所需的上限阈值(15%). 近期疗效情况如表2. mEOX和FOLFIRI两组间一线化疗后中位PFS分别为7.3 mo和8.4 mo, 两组间无统计学差异($P = 0.07$)(图1A). 进展后行二线单药化疗中位PFS分别为2.4 mo和3.4 mo, FOLFIRI组略高于mEOX组($P = 0.098$)(图1B). 两组间患者中位OS分别为13.5 mo和14.3 mo, 组间无统计学差异($P = 0.40$)(图1C). 将分组作为协变量进行Cox回归分析, mEOX组相对FOLFIRI组 $HR = 0.810(95\%CI: 0.501-1.163)$, 95%CI上限 <1.25 , 提示mEOX组疗效相对FOLFIRI组非劣效性成立.

2.3 不良反应 两组间最常见的血液不良反应均

表 3 105例晚期胃癌患者一线治疗不良反应比较

不良反应	mEOX (n = 55)	FOLFIRI (n = 50)	P值
血液不良反应			
中性粒细胞减少			<0.001
I-IV	11(20.0)	49(98.0)	
III-IV	3(5.5)	13(26.0)	
粒细胞减少性发热			1.0
I-IV	3(5.5)	3(6.0)	
III-IV	2(3.6)	3(6.0)	
贫血			0.02
I-IV	24(43.6)	34(68.0)	
III-IV	1(1.8)	1(2.0)	
血小板			<0.001
I-IV	3(5.5)	46(92.0)	
III-IV	0(0.0)	1(2.0)	
非血液学不良反应			
恶心呕吐			0.82
I-IV	12(21.8)	10(20.0)	
III-IV	0(0.0)	0(0.0)	
腹泻			0.003
I-IV	1(1.8)	11(22.0)	
III-IV	0(0.0)	1(2.0)	
口腔炎			1.0
I-IV	3(5.5)	2(4.0)	
III-IV	0(0.0)	0(0.0)	
手足综合征			0.88
I-IV	4(7.2)	5(10.0)	
III-IV	1(0.0)	2(4.0)	
外周神经毒性			0.01
I-IV	13(23.6)	2(4.0)	
III-IV	1(1.8)	1(2.0)	

为中性粒减少和贫血, mEOX组较FOLFIRI组出现更少的中性粒减少、血小板减少和贫血等不良反应. FOLFIRI组较mEOX组转氨酶明显增高($P = 0.001$), 腹泻明显增多($P = 0.003$). 两组间血清肌酐变化水平无明显差异($P = 0.43$), mEOX组与FOLFIRI组因不良反应致化疗药物减量使用患者分别为4例(7.3%)和36例(72.0%)($P<0.001$). 而因不良反应致化疗时间耽搁的两组间患者分别为8例(14.5%)和26例(52.0%)($P<0.001$)(表3).

3 讨论

胃癌大多确诊时已处于中晚期, 常已失去手术机会, 5年生存率不足20%, 是严重威胁我国人民身体健康的主要癌症之一, 化疗是治疗晚期进展期胃癌的重要手段之一^[1]. 胃癌是化疗相

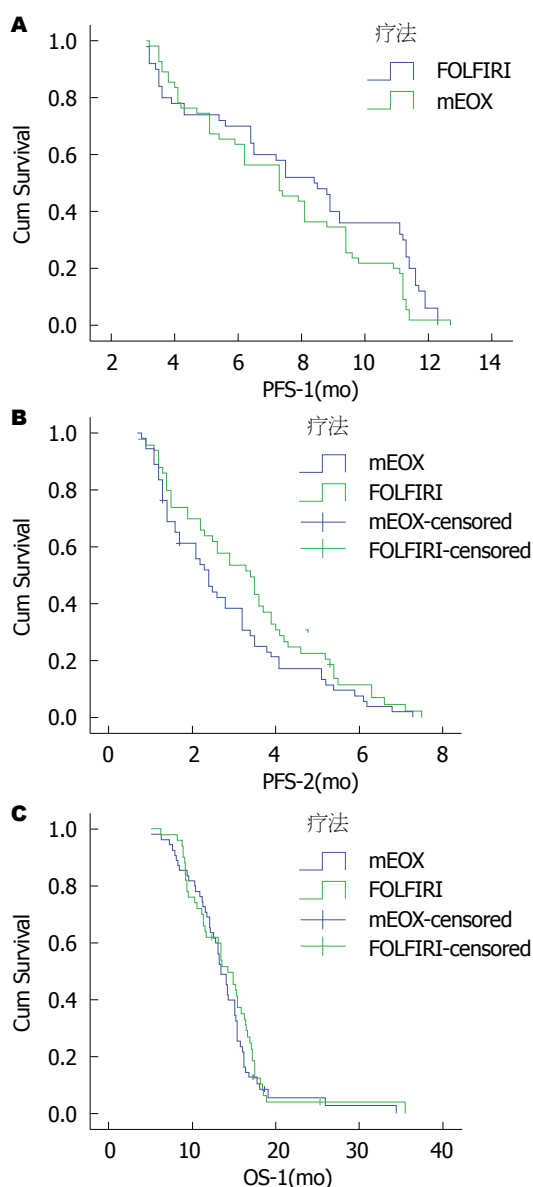


图 1 105例晚期胃癌患者一、二线化疗后PFS及OS生存曲线图. A: 105例晚期胃癌患者一线化疗后疾病进展时间; B: 105例晚期胃癌患者二线化疗后疾病进展时间; C: 105例晚期胃癌患者一线化疗后生存时间. PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期.

对敏感的肿瘤, 研究^[3]显示, 姑息化疗较最佳支持治疗更能提高晚期进展期胃癌患者的生存期. 随着近年来很多新药显示出对胃癌的良好抗癌活性, 包括奥沙利铂、紫杉醇、卡培他滨、替吉奥胶囊、伊立替康等这些药物一线治疗胃癌有效率为17%-30%, 可使生存期有所延长, 同时与传统药物联合使用可更好的提高疗效^[10]. ECF、DCF和FOLFIRI 3药联合方案被欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)及NCCN指南作为晚期胃癌患者化疗获得1类证据推荐^[11,12]. 但ECF

方案引起的肾毒性、较严重的骨髓抑制及氟尿嘧啶的21 d持续静脉滴注使很多患者不能耐受, 依从性也较差. 奥沙利铂作为第三代铂类抗癌药物, 较顺铂细胞毒性更强而肾脏毒性大大降低, 且消化系反应轻微, 其对胃癌有良好治疗价值. 希罗达其抗肿瘤作用不亚于5-氟尿嘧啶, 患者的依从性则较使用5-氟尿嘧啶明显提高^[13]. 本研究将奥沙利铂替代顺铂, 以希罗达替代5-氟尿嘧啶, 组成EOX方案, 一方面基于药物的协同作用, 另一方面考虑药物的高效低毒的原则. 由此, 本研究主要目的在于比较改良EOX和FOLFIRI方案对晚期胃癌患者一线治疗的临床疗效, 并于进展后体能状况好的患者继续给予二线单药化疗, 评估PFS及OS. 本实验可望为临床选择晚期胃癌一线化疗方案提供有效的临床参考依据.

本研究中mEOX和FOLFIRI组一线化疗后ORR分别为40.0%和48.0%, 中位PFS分别为7.3 mo和8.4 mo, OS分别为13.5 mo和14.3 mo, 两组间均无统计学差异($P>0.05$). REAL-2研究^[7]中, EOX化疗组ORR为47.9%, 中位PFS为7.0 mo及OS为11.2 mo. 与本研究结果基本相似, 而本研究中mEOX组OS较REAL-2研究稍延长, 可能与本研究中患者均接受二线化疗有关. 而近来Guimbaud等^[8]完成的随机III期临床研究, 对比FOLFIRI与ECF作为一线治疗晚期胃癌或胃食管交界腺癌. 在此研究中, 416例患者(65%的患者胃腺癌, 33%有胃食管交界腺癌)随机接受FOLFIRI或ECF方案化疗. 平均随访31 mo, FOLFIRI对比ECX中位至治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)大大延长, 分别为5.1 mo和4.2 mo, $P = 0.008$, PFS为5.3 mo和5.8 mo, $P = 0.96$, OS为9.5 mo和9.7 mo, $P = 0.95$, ORR为39.2%和37.8%, 均无显著差异. FOLFIRI对比ECF耐受性好, 毒性较低. 本研究中FOLFIRI组PFS及OS均较该研究稍延长, 可能与该研究入组中近1/3患者为胃食管交接处腺癌具有相对更差预后相关. 本研究中mEOX组较FOLFIRI组出现更少的粒细胞减少、血小板减少、贫血及腹泻等不良反应. 而FOLFIRI组较mEOX组因不良反应至化疗药物减量或延期使用的患者更多($P<0.001$). 这可能与本研究中使用卡培他滨替代氟尿嘧啶、奥沙利铂替代顺铂具有更低的不良反应有关. 本研究中与REAL-2研究^[7]及Guimbaud等^[8]的

同行评价

本文的实验设计是非劣效性研究, 实验假设的基础是改良的EOX方案从PFS及OS均不劣于指南中I类化疗方案FOLFIRI, 而且改良的EOX方案的毒性更小, 耐受性更好, 有一定的临床指导意义.

研究结果相似。

本研究中进展后行二线单药化疗mPFS分别为2.4 mo和3.4 mo, 两组间无统计学差异($P=0.098$)。在近期发表的TCOG GI-0801 III期临床研究中, 伊立替康单药二线化疗既往一线使用S-1为基础化疗失败的晚期胃癌, 其中位PFS为2.8 mo^[14]。与本研究结果相似。

HER-2过表达常预示肿瘤侵袭性强、病理分级高及预后差^[15]。一项III期试验ToGA研究证实, HER-2阳性的晚期胃癌患者联合赫赛丁治疗能获得PFS和OS提高。但因本研究中多数患者HER-2未检测, 其在两组患者中分布情况未知, 由此, 在HER-2阳性的晚期胃癌患者一线化疗有效性无法评估。此为本研究一项不足。

我们推测, mECX方案和FOLFIRI方案均可作为晚期胃癌患者的一线治疗方案, 两者具有相似的疗效, 但不良反应存在差异, mECX方案较FOLFIRI不良反应更少, 耐受性更好, 值得临床进一步推广使用。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306-2314 [PMID: 21742485 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.002]
- 3 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
- 4 Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-221 [PMID: 18282805 DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70035-4]
- 5 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0245]
- 6 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267 [PMID: 8996151]
- 7 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/nejmoa073149]
- 8 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828]
- 9 Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513-1518 [PMID: 22412140 DOI: 10.1200/jco.2011.39.4585]
- 10 Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents? *Oncologist* 2008; 13: 794-806 [PMID: 18614586 DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0082]
- 11 Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 584-591 [PMID: 24685156 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.020]
- 12 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 13 Wu Y, Wei ZW, He YL, Schwarz RE, Smith DD, Xia GK, Zhang CH. Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3309-3315 [PMID: 23745033 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3309]

- 14 许进军, 甘宁. L-OHP联合三种氟尿嘧啶制剂治疗进展期胃癌180例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 853-857
- 15 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab

in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61121-x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

健康体检人群Fibrotouch受控衰减参数的相关影响因素

宋玉君, 常晓, 李晓宇, 张鹏, 田字彬

■背景资料

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)的发病率近年来不断上升, 已取代病毒性肝炎成为全球第一大肝病, 因此寻找一种简便易行、廉价无创的脂肪肝筛查、监测手段意义重大。瞬时弹性记录仪(Fibrotouch)测量的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)能够早期、快速、无创、定量评估肝脏脂肪变, 成为当下FLD无创诊断的热点。

宋玉君, 常晓, 李晓宇, 张鹏, 田字彬, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

宋玉君, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 宋玉君与田字彬对此文所作贡献均等; 此课题由田字彬与宋玉君设计; 研究过程由宋玉君、常晓及李晓宇操作完成; 研究所用仪器及分析工具由田字彬提供; 数据分析由宋玉君、常晓及张鹏完成; 本论文写作由宋玉君与田字彬完成。

通讯作者: 田字彬, 教授, 主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科。
tianzb@qdumh.qd.sd.cn
电话: 0532-82911302

收稿日期: 2016-02-15
修回日期: 2016-03-25
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-04-28

Factors influencing controlled attenuation parameter measured by Fibrotouch in healthy individuals

Yu-Jun Song, Xiao Chang, Xiao-Yu Li, Peng Zhang, Zi-Bin Tian

Yu-Jun Song, Xiao Chang, Xiao-Yu Li, Peng Zhang, Zi-Bin Tian, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Zi-Bin Tian, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzb@qdumh.qd.sd.cn

Received: 2016-02-15
Revised: 2016-03-25
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To explore the factors influencing controlled attenuation parameter (CAP) obtained by FibroTouch in the general population.

METHODS: This study recruited 664 healthy individuals, and CAP measurement was conducted by Fibrotouch examination. Blood lipids, blood biochemical indexes, the classification results of fatty liver by ultrasound, gender, age and body mass index (BMI) were assessed. Multiple linear regression analysis was used for statistical analysis.

RESULTS: Multiple liner regression analysis showed that CAP value was significantly correlated with the classification results of fatty liver by ultrasound, BMI and alanine transaminase (ALT) ($F = 228.89, P < 0.0001$; standard regression coefficient of the classification results of fatty liver by ultrasound, $\beta = 0.55, P < 0.0001$; of BMI, $\beta = 0.31, P < 0.0001$; of ALT, $\beta = 0.08, P = 0.0279$), and the regression equation established after multiple linear regression analysis was $CAP = 118.0044 + 17.2832 \times \text{the classification results of fatty liver by ultrasound} + 3.3909 \times \text{BMI} + 0.1919 \times \text{ALT}$.

CONCLUSION: CAP value might be affected by BMI, the classification results of fatty liver by ultrasound and serum ALT levels in the general population.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver steatosis; Fibrotouch; Controlled attenuation parameter; Regression equation

■同行评议者

张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心; 陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

Song YJ, Chang X, Li XY, Zhang P, Tian ZB. Factors influencing controlled attenuation parameter measured by Fibrotouch in healthy individuals. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1874-1879 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1874.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1874>

摘要

目的: 探讨影响健康体检人群肝脏受控衰减参数变化的相关因素。

方法: 对2014-05/2015-07于青岛大学附属医院查体中心进行健康查体的664例体检者进行Fibrotouch检测并记录肝脏受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP), 并获取体检者人体学[年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)]、血清学(肝功、血糖、血脂等)指标及超声诊断脂肪肝分级结果, 进行多元线性回归分析, 建立回归方程。

结果: 多元线性回归分析显示, CAP值与超声诊断脂肪肝分级结果、BMI及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)呈显著性相关($F = 228.89, P < 0.0001$), 其标准回归系数分别为: 超声诊断脂肪肝分级结果, $\beta = 0.55, P < 0.0001$; BMI: $\beta = 0.31, P < 0.0001$; ALT: $\beta = 0.08, P = 0.0279$ 。通过多元回归分析建立的模型为 $CAP = 118.0044 + 17.2832 \times \text{超声诊断脂肪肝分级结果} + 3.3909 \times \text{BMI} + 0.1919 \times \text{ALT}$, 该回归模型决定系数为 $R^2 = 0.6669$, 校正决定系数为 $R^2_{\text{Adj}} = 0.6640$ 。

结论: 健康体检人群肝脏CAP值受肝脏超声诊断脂肪肝分级结果、BMI值及ALT值的影响。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏脂肪变; 瞬时弹性记录仪; 受控衰减参数; 回归方程

核心提示: 本文应用Fibrotouch对健康体检人群进行受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)值检测, 通过对CAP值的多元回归分析, 探讨了CAP值与相关的临床常见指标的关系, 将超声诊断脂肪肝分级结果、体质量指数(body mass index)及谷丙转氨酶(alanine transaminase)纳入回归方程并建立数学模型, 为临床上应用CAP值定量评估、筛查脂肪肝作参考。

宋玉君, 常晓, 李晓宇, 张鹏, 田宇彬. 健康体检人群Fibrotouch受

控衰减参数的相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1874-1879 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1874.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1874>

0 引言

近年来, 随着脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)的发病率逐年上升, 寻找一种简便易行、廉价无创的脂肪肝普查、监测手段意义重大。目前, 瞬时弹性成像技术已广泛应用于各种肝病的无创诊断, 瞬时弹性记录仪(Fibrotouch)采用超声和弹性波原理加上专利算法, 测量受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP), 以此来定量评估肝脏脂肪变程度。国内外已有文献报道, CAP值在初期临床试验中展现了对肝脂肪变良好的诊断价值, 初步认定其可测量并区分10%以上的脂肪变, 其结果与病理结果具有较高的相似性^[1-3]。但目前关于应用CAP值测定普通人群肝脏脂肪变程度的报道较少, 故本研究采用多元线性回归分析, 探讨了健康体检人群CAP值与相关的临床常见检查指标的关系, 为临床上应用CAP值定量评估、筛查肝脏脂肪变作参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-05/2015-07于青岛大学附属医院查体中心进行健康查体的体检者664例, 男306例, 女358例, 平均年龄43.12岁±12.12岁, 检查当日受试者需空腹禁食, 登记姓名、性别、年龄、身高、体质量, 并计算受试者体质量指数(body mass index, BMI)[体质量(kg)/身高(m)²], 所有体检者均进行常规生化检测(包括肝功、血糖、血脂)及肝脏超声检查, 并在同一天进行Fibrotouch检测, 检查前签署知情同意书, 排除资料不完整、Fibrotouch检测失败及有明确肝病史的体检者。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测: 晨空腹抽取新鲜血标本, 分离血清, 应用日立7600全自动生化分析仪测定γ-谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, γ-GT)、丙氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清白蛋白(albumine, ALB)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,

■ 研究前沿

目前关于应用CAP值测定普通人群肝脏脂肪变程度的报道较少, 影响CAP值测量结果的相关因素仍需大样本临床研究进一步探讨。

■ 相关报道

Chon的研究发现, 在单因素分析中, CAP值与体质量指数(body mass index, BMI)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、空腹血糖(fast plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、肝纤维化程度、肝脂肪变程度、肝组织炎症活动度都相关, 在多元回归分析中, CAP值与BMI、肝脏脂肪变程度独立相关。

■ 创新盘点

本文将超声诊断脂肪肝分级结果纳入回归分析, 由此建立的数学模型能够为无Fibrotouch设备的社区或基层医生提供量化的肝脏脂肪含量数据, 一定程度上提高对轻微脂肪肝的诊断敏感度。

HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、和空腹血糖(fast plasma glucose, FPG)等, 并应用全自动血细胞分析仪测定血小板(platelets, PLT), 并计算AST/PLT比值指数(APRI)值及FIB4值。

1.2.2 影像学指标检测: 腹部肝脏超声检查使用Acuson 128XP/10型彩色多普勒超声诊断仪。规定具备以下3项腹部超声表现中的2项者为弥漫性脂肪肝: (1)肝脏进场回声弥漫性增强(“明亮肝”), 回声强于肾脏; (2)肝内管道结构显示不清; (3)肝内远场回声逐渐衰减^[4]。

1.2.3 Fibrotouch检测: 使用Fibrotouch瞬时弹性记录仪(中国无锡海斯凯尔公司)进行肝脂肪变程度的定量检测, 结果以CAP值表示, 单位为dB/m, 同时获得肝脏硬度值(KPA值)。检测方法参照Fibrotouch使用手册, 操作者为经过专门培训并获得Fibrotouch操作者证书的医师, 所有受试者Fibrotouch检测由同一名医师完成。患者体位: 测量时患者取仰卧位, 右手放在头后, 暴露胸部并最大限度扩展肋间隙。检测区域选择: 右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间。操作标准: 首先使用二维成像, 避开肝内囊肿、结节、大血管等组织, 后使用标配动态宽频探头, 保持探头与肋间隙皮肤表面垂直, 压力指示器显示为绿色, 显示屏上M波形强度一致且分布均匀、A波形呈线性时开始检测。要求每例对象成功检测10次, 以所有有效测量值的中位数为最终结果。要求所有测量值的四分位间距(IQR)与中位数的比值(IQR/med)<30%, 并且成功率(成功检测次数/总检测次数)≥60%, 方为有效测量。

统计学处理 本研究采用SAS9.4统计软件对数据进行分析。先进行描述性分析, 再进行统计推断。对计数资料给出频数及构成比, 对计量资料采用mean±SD表示。对资料进行多重线性回归分析, 以年龄、性别、KPA、BMI、TG、TC、GLU、PLT、ALB、ALT、APRI、AST、FIB4、GGT、HDL、LDL为自变量, CAP为因变量, 采用逐步筛选法构建回归模型, 纳入标准设置为 $P = 0.05$, 排除标准为 $P = 0.10$ 。对入选变量进行共线性诊断, 诊断依据是条件指数。当条件指数 $k \geq 30$ 时并且自变量的变异比例较大(>0.5)时, 考虑为变量间存在中等强度多重共线性, 将导致估计结果不稳定。若存在多重共线性, 将采用岭回归分析方法解决多重共线性为题。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 664例体检者一般资料 (mean ± SD)

指标	数值
年龄(岁)	43.12 ± 12.12
CAP(dB/m)	233.97 ± 36.74
KPA(kPa)	5.16 ± 1.48
BMI(kg/m ²)	24.01 ± 3.35
TG(mmol/L)	1.48 ± 1.46
TC(mmol/L)	5.13 ± 1.00
GLU(mmol/L)	5.15 ± 0.93
PLT(10 ⁹ /L)	239.49 ± 51.56
ALB(g/L)	44.67 ± 2.42
ALT(IU/L)	24.42 ± 17.20
APRI	0.20 ± 0.09
AST(IU/L)	18.23 ± 6.29
FIB4	0.74 ± 0.36
GGT(IU/L)	23.22 ± 26.26
HDL(mmol/L)	1.54 ± 0.33
LDL(mmol/L)	3.04 ± 0.73

CAP: 受控衰减参数; KPA: 肝脏硬度; BMI: 体质量指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; GLU: 葡萄糖; PLT: 血小板; ALB: 血清白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; APRI: AST/PLT比值指数; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰基转移酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。

2 结果

2.1 体检者一般资料 共664例健康体检者进行相关检查, 其中男性306例, 46.08%, 女性358例, 53.92%, 将肝脏超声结果分为正常、轻度、轻-中度、中度、中-重度、重度共6个等级, 对计量资料统计描述分析(表1), 并进行正态性检验, 结果均符合正态分布。

2.2 多元线性回归分析 通过逐步筛选法并结合Cp值, 最后进入模型的自变量为超声诊断脂肪肝分级结果、BMI和ALT(表2)。筛选出超声诊断脂肪肝分级结果、BMI和ALT的模型决定系数最高, Cp值最小, 说明通过该3个变量建立的模型拟合结果最好。

2.3 回归方程 根据逐步筛选法筛选出的变量建立回归方程为: $CAP = 118.0044 + 17.2832 \times \text{超声诊断脂肪肝分级结果} + 3.3909 \times \text{BMI} + 0.1919 \times \text{ALT}$ 。对模型进行方差分析: $F = 228.89$, $P < 0.0001$, 回归模型总体上有统计学意义。该回归模型决定系数为 $R^2 = 0.6669$, 校正决定系数为 $R^2_{\text{Adj}} = 0.6640$ 。在对多元线性回归分析结果进行共线性诊断时, 条件指数 k 均未超过30, 因此可以判断变量间不存在多重共

表 2 以逐步筛选法进行自变量筛选的结果

筛选步骤	选入的变量	删除的变量	模型 R^2	Cp值	P值
1	超声诊断脂肪 肝分级结果	—	0.5913	77.5524	<0.0001
2	BMI	—	0.6621	6.6663	<0.0001
3	ALT	—	0.6669	3.7923	0.0279

BMI: 体质质量指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶。

表 3 多元线性回归分析结果

变量	参数估计值	t值	P值	标准回归系数
截距	118.00	13.22	<0.0001	0.00
超声诊断脂肪 肝分级结果	17.28	13.06	<0.0001	0.55
BMI	3.39	8.46	<0.0001	0.31
ALT	0.19	2.21	0.0279	0.08

BMI: 体质质量指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶。

线性, 模型估计结果稳定可靠(表3)。

3 讨论

在肝脂肪变的早期阶段及时进行干预, 通常脂肪变是可逆的^[5], 因此, 早期准确的诊断和确切可重复的疗效观察是FLD控制疾病发展、改善预后的关键所在。目前, 肝活检虽然是肝脂肪变诊断及分级的金标准, 但因其有创性及风险性, 难以作为筛查和动态随访手段在临床广泛应用。Fibrotouch是我国自行研发的第三代瞬时弹性记录仪, CAP值是在Fibrotouch基础上利用超声衰减原理重新定义的新参数, 可用于定量检测人体内肝脏脂肪变程度, CAP测量的肝脏体积是肝活检条的约100倍, 具有无创、定量的优点, 在初期临床试验中展现了对肝细胞脂肪变的良好诊断价值^[6]。Sasso等^[7]研究提示, 不同程度肝脂肪变的CAP值有显著差异, 而且CAP值与肝脂肪变程度显著相关。

目前, 肝脏的影像学诊断手段主要包括超声、CT和核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI), 其中CT和MRI对于肝脏脂肪变性的诊断效果优于腹部超声, 但由于其价格昂贵且具有电离辐射, 难以广泛应用于临床。腹部超声因其廉价、便捷的优点, 是目前FLD临床筛检诊断的首选方法, 在脂肪肝患病率的调查中, 多采用肝脏超声进行检测^[8,9]。有研究显示, 超声检查对肝脂肪变性的敏感度

为60%-94%, 准确度为66%-95%^[10], 但B超对于肝脏轻微脂肪变的诊断敏感性较差, 多数学者认为, 当肝脏脂肪变程度超过30%时才能被超声检测出^[11,12], 且不能区分轻微肝纤维化。肝脏超声只能提供定性结果, 无法对肝脂肪变程度进行量化评估, 并依赖于操作医师的主观判断。最近, 李海等^[13]在对602例健康轻体力劳动者的研究中将CAP值与超声结果进行对比发现, 对于轻中度脂肪肝组, 很多被检者不能被肝脏超声检测到, 而对于重度脂肪肝组, 超声对肝脂肪变检出率明显提高, 但肝脏超声往往诊断为轻中度脂肪肝。本文将超声诊断脂肪肝分级结果纳入回归分析, 多元线性回归分析显示CAP值与超声诊断脂肪肝分级结果显著相关, 由此建立的数学模型能够为无Fibrotouch设备的社区或基层医生提供量化的肝脏脂肪含量数据, 一定程度上提高对轻微脂肪肝的诊断敏感度。

国内外已有研究报道, CAP值主要与BMI显著相关^[14-20]。沈峰等^[14]在对169例非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者和59例对照人群的研究中发现, 随着BMI值和腰围的增加, CAP值有增加的趋势。印度Kumar等^[15]在对慢性肝病和NAFLD患者的研究中发现CAP值与BMI相关。韩国Chon等^[16]对135例慢性肝脏疾病患者的CAP值进行单因素分析, 结果显示CAP值与BMI、ALT、

应用要点

本文应用CAP值探讨通过人体学指标、血清学指标及影像学指标建立的数学模型, 为指导社区或基层医院定量检测脂肪肝提供了依据, 为脂肪肝的防治、随访提供了有效的参考评价指标。

名词解释

受控衰减参数(CAP): 是利用超声波在不同组织中衰减程度不同这一原理, 运用专利算法重新定义的新参数。超声信号在脂肪组织中衰减, 通过测量超声信号的衰减程度来定量评估肝脏脂肪变。

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、FPG、TG、TC、肝纤维化程度、肝脂肪变程度、肝组织炎症活动度都相关, 而在多元线性回归分析中, 发现BMI值和肝脏脂肪变程度与CAP值独立相关。既往研究显示, NAFLD与肥胖, 特别是腹型肥胖密切相关, NAFLD人群的BMI值较非NAFLD人群为高($P<0.0005$)^[21], 肥胖人群的NAFLD发生率远远高于正常人群。因此, CAP与BMI呈显著正相关, 这与NAFLD肥胖发生率高的研究结果相一致。本研究中, 通过对16类自变量进行多元回归分析, 结果显示CAP值受超声诊断脂肪肝分级结果、BMI值及KPA值的显著影响, 其中超声诊断脂肪肝分级结果标准回归系数最高, 这与超声诊断脂肪肝分级结果为相似定性检查结果有关, 上文已单独讨论。BMI值标准回归系数仅次于超声诊断脂肪肝分级结果, 说明BMI值在计量资料中与其他自变量相比, 对CAP值的影响最大, 这与相关文献报道结果一致。

在本研究中, 最后进入回归方程的自变量还有ALT, 即CAP值与ALT相关。这与王文睿等^[19]的报道相一致, 其对51例NAFLD患者的研究中, 发现CAP值不仅与BMI值具有显著相关性, 同时也与ALT值显著正相关。但相关文献鲜有类似报道, 目前尚无证据表明CAP值与ALT相关。ALT是机体内参与转氨基反应的一种催化酶, 他主要存在于肝细胞内, 当各种原因导致肝细胞损伤时, ALT释放入血, 即导致血清ALT升高, 因而被认为是一个能够较好反应肝细胞受损和相关炎症的敏感而可靠的血清学指标^[22,23], 目前研究认为NAFLD是不明原因ALT升高最常见的原因^[24], 施军平等^[25]研究显示ALT的增高与肝脂肪变和肝纤维化程度并无相关, 可能仅仅提示肝脏存在炎症, 即是脂肪性肝炎的预测指标之一, 但准确性并不高。上述研究可以一定程度上解释CAP与ALT的相关性, 这可能与研究人群的偏倚有关。有研究显示, ALT水平不同时, 诊断肝纤维化的KAP值也不同^[26], Fraquelli等^[27]对200例慢性肝病患者的KPA值进行检测, 发现瞬时弹性记录仪在评估肝纤维化方面同样具有很高的重复性和一致性, 但其重复性和一致性受到肝脂肪变和BMI的明显影响。卢加发等^[28]对207例健康体检者的研究发现, KAP与CAP间呈显著性正相关。由于KAP与CAP值是同时检测获得, CAP

与ALT的是否相关, 尚需单独分析ALT水平、KAP值及肝组织炎性坏死与CAP的关系。

本研究将超声诊断脂肪肝分级结果纳入了多元回归分析, 但肝脏超声是与Fibrotouch类似的肝脏脂肪变检测方法, 这将导致可由自变量解释的因变量信息有限, 限制了其他自变量进入回归方程, 因此其他自变量对CAP值是否存在影响尚不能定论, 仍需更多的临床研究及数理分析进一步探讨。由此建立的回归方程在临床的实际应用还需有肝穿刺活检为金标准的多中心大样本临床研究来进一步验证。

总之, Fibrotouch作为一项无创、快速的肝纤维化和肝脂肪变检测技术, 临床应用前景广阔, 在FLD的筛查、监测中具有独特的优越性。利用检测到的CAP值探讨通过人体学指标、血清学指标及影像学指标建立的数学模型, 以此来定量反映肝脏脂肪含量, 从而指导社区或基层医院定量检测肝脏脂肪变、定期监测脂肪含量动态变化, 最终为脂肪肝的防治、随访提供有效的评价指标而应用于临床。

参考文献

- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825]
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110 [PMID: 2227807]
- Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835 [PMID: 20870345 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005]
- Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 775-777 [PMID: 17565629]
- 陈绮霞. 体检人群中脂肪肝的患病率及针对性护理. *吉林医学* 2012; 33: 2860-2861
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Ledinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation

- parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 244-253 [PMID: 22404722 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x]
- 8 范建高, 朱军, 李新建, 李锐, 戴菲, 宋晓敏, 陈兰, 李锋, 陈世耀. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 83-88
 - 9 乔丽娜, 戴光荣, 张锦, 申妮. 延安地区成人脂肪肝患病率及其危险因素的探讨. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 82-87
 - 10 Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51: 433-445 [PMID: 19604596 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.023]
 - 11 黄耀彬, 李焕敏, 李春光. 胆囊切除与非酒精性脂肪肝关系的初步探讨. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 644-646
 - 12 Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 1920-1928 [PMID: 25103310 DOI: 10.1002/hep.27362]
 - 13 李海, 刘纯城, 王毓麟, 侯锐, 高洪军, 牛海艳, 夏时海, 朱理珉. 应用受控衰减参数方法对天津市轻体力劳动者脂肪肝流行状况的调查研究. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1073-1077
 - 14 沈峰, 徐正婕, 潘勤, 陈光榆, 曹毅, 黄家懿, 范建高. FibroScan R实施受控衰减参数评价脂肪肝的影响因素及重复性分析. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 59-62
 - 15 Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, Kumar R, Bhatia V, Sarin SK. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1194-1201 [PMID: 23425053 DOI: 10.1111/jgh.12134]
 - 16 Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, Lee HW, Park Y, Han KH. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014; 34: 102-109 [PMID: 24028214 DOI: 10.1111/liv.12282]
 - 17 Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Cao HX, Chen ML, Xu L, Chen JN, Cao Y, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4702-4711 [PMID: 24782622 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4702]
 - 18 卢加发, 潘勤, 陈光榆, 沈峰, 章瑞南, 朱婵艳, 陈一铭, 张舒宜, 吴佳瑜, 范建高. 普通人群肝脏受控衰减参数的多元回归分析. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 291-294
 - 19 王文睿, 杨岚岚, 贾胜男, 金珍婧. FibroTouch受控衰减参数评价非酒精性脂肪性肝病相关因素分析. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 367-370
 - 20 Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1470-1476 [PMID: 24548002 DOI: 10.1111/jgh.12557]
 - 21 Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124-131 [PMID: 20858492 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.038]
 - 22 Suzuki A, Lymp J, Sauver JS, Angulo P, Lindor K. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1209-1216 [PMID: 17105586]
 - 23 Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47: 1363-1370 [PMID: 18366115 DOI: 10.1002/hep.22109]
 - 24 Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-3014 [PMID: 10520861]
 - 25 施军平, 荀运浩, 胡晨波, 张莉, 刘红, 姜国强, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的临床及病理学特征. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 812-816
 - 26 Wong GL. Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; 5: 264-274 [PMID: 23717737 DOI: 10.4254/wjh.v5.i5.264]
 - 27 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973 [PMID: 17255218]
 - 28 卢加发, 刘文斌, 潘勤, 陈光榆, 沈峰, 章瑞南, 朱婵艳, 陈一铭, 张舒宜, 吴佳瑜, 范建高. 健康体检成人FibroScan检测肝脏硬度值与受控衰减参数的相关分析. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 484-488

同行评价

FLD已经成为我国第一大肝病, 诊断和疾病评估具有重要的临床意义, 该项研究数据可靠, 研究结果具有一定的临床参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



乌鲁木齐市社区居民非酒精性脂肪肝流行现状调查

宋江美, 咸亚静, 莫合德斯·斯依提, 林素兰

■背景资料

近年来我国城市人群中的非酒精性脂肪肝发病率明显上升, 严重危害人类健康, 该病已成为肝病领域中的热点之一。不同地区和不同人群及民族中非酒精性脂肪肝的发病率有明显差别, 分析影响因素对今后的防治有非常重要的临床意义。

宋江美, 新疆医科大学第一附属医院感染病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

咸亚静, 莫合德斯·斯依提, 林素兰, 新疆医科大学护理学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

宋江美, 副主任护师, 主要从事肝病及感染病护理方面的研究。

乌鲁木齐市科技厅课题基金资助项目, No. Y141310051

作者贡献分布: 所有作者贡献相同; 林素兰给予课题设计和指导及参与数据分析; 宋江美、咸亚静及莫合德斯·斯依提负责调查、收集数据、分析及写作。

通讯作者: 林素兰, 副教授, 主任护师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路397号, 新疆医科大学护理学院。
linsulan@163.com

收稿日期: 2016-02-19
修回日期: 2016-03-20
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in community residents in Urumqi city

Jiang-Mei Song, Ya-Jing Xian, Mohedesi·Siyiti, Su-Lan Lin

Jiang-Mei Song, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Ya-Jing Xian, Mohedesi·Siyiti, Su-Lan Lin, School of Nursing, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Fund of Urumqi Science and Technology Department, No. Y141310051

Correspondence to: Su-Lan Lin, Associate Professor, Chief Nurse, School of Nursing, Xinjiang Medical University, 397 Xinyi Road, Urumqi 830000, Xinjiang

Uygur Autonomous Region, China. linsulan@163.com

Received: 2016-02-19

Revised: 2016-03-20

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among community residents in Urumqi in order to provide evidence for the prevention and treatment of this disease in the future.

METHODS: Cluster sampling method was adopted in this study. Questionnaire survey, physical measurement, blood biochemistry (including liver function, fasting blood sugar) examination as well as liver B ultrasound were used to investigate the situation of NAFLD.

RESULTS: A total of 844 people met the inclusion criteria for community residents, including 291 men and 553 women, with an average age of 51.66 ± 7.10 years, of whom 558 were Han Chinese, 272 were Uygur, and 13 were Hui. The overall prevalence rate of NAFLD was 54%. The prevalence rate of NAFLD among ethnic minority residents was higher than that of Han nationality. Body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, waist circumference, hip circumference, neck circumference, subcutaneous fat thickness, fasting blood glucose, uric acid, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase levels were significantly higher in NAFLD than in the normal group.

■同行评议者

田银娣, 主管护师, 护士长, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

CONCLUSION: The prevalence rate of NAFLD in community residents aged 40-65 years is higher in Urumqi. BMI, waist circumference, subcutaneous fat, fasting blood glucose, and alanine aminotransferase are risk factors for NAFLD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Prevalence; Risk factors; Epidemiological survey; Urumqi community

Song JM, Xian YJ, Mohedesi•Siyiti, Lin SL. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in community residents in Urumqi city. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1880-1884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1880.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1880>

摘要

目的: 本调查旨在了解乌鲁木齐市社区居民非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病情况及其主要相关危险因素, 从而为今后开展该病的防治提供依据。

方法: 以街道社区为单位, 采取整群抽样的方法, 通过问卷调查、体格测量、血液生化(包括肝功能、空腹血糖)检查以及肝脏B超检查, 调查NAFLD患病情况。

结果: 对乌鲁木齐市2个社区调查1000例, 最终符合纳入标准的社区居民共有844例, 其中男性291例, 女性553例, 平均年龄51.66岁 \pm 7.10岁, 汉族558例, 维吾尔族272例, 回族13例。检出NAFLD患者456例, 患病率为54.0%。对各项临床指标分析显示少数民族居民NAFLD患病率高于汉族居民。NAFLD组人群的体质指数、收缩压、舒张压、腰围、臀围、颈围、皮下脂肪厚度、空腹血糖、尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平均高于正常人群组。

结论: 乌鲁木齐市40-65岁社区居民NAFLD患病率较高, 少数民族人群NAFLD高于汉族人群, 其中体质指数、收缩压、腰围、皮下脂肪、空腹血糖、尿酸、丙氨酸氨基转移酶均是NAFLD的危险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 患病率; 危险因素; 流行病学调查; 乌鲁木齐社区

核心提示: 本文对乌鲁木齐市2个社区的中年人群进行流行病学调查, 从身体指数至生化指标进行分析, 发现维吾尔族的非酒精性脂肪肝发病率明显高于汉族人群。非酒精性脂肪肝的各项临床指标高于正常人群, 并且进一步分析影响因素, 为今后在当地防治非酒精性脂肪肝提供科学依据。

宋江美, 咸亚静, 莫合德斯•斯依提, 林素兰. 乌鲁木齐市社区居民非酒精性脂肪肝流行现状调查. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1880-1884 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1880.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1880>

0 引言

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[1]。近年来, 随着人们饮食结构和生活方式的改变, NAFLD的患病率持续上升, 已经成为发达国家和经济富裕地区慢性肝病的最常见病因, 是隐源性肝硬化的重要原因。因此, 充分认识NAFLD的高危因素, 重视筛查高危人群, 是目前社区开展健康教育的首要目的。本文通过对乌鲁木齐市40-65岁社区人群NAFLD患病情况以及主要相关因素进行调查, 从而为本地区今后开展该疾病的防治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过整群抽样方法选取乌鲁木齐市沙依巴克区及水磨沟区社区居民进行调查。样本量计算: 按公式 $n = t_{\alpha}^2 \times PQ/d^2$, 设定 $\alpha = 0.05$, t 值约为2, P 为年龄在40-65岁社区居民NAFLD现患率为40.0%, 容许误差 $d = 0.1P$, 估算样本量 $n = 400 \times (1-P)/P = 600$, 因选取整群抽样方法, 最终样本量确定为1000例, 符合纳入标准的社区居民共有844例。

1.2 方法

1.2.1 调查问卷: 所有研究对象均由专门培训人员询问病史, 并填写统一设计的调查问卷, 内容包括一般情况、家族史、慢病史、饮食运动等生活习惯。

1.2.2 体检项目: 包括测量身高、体质指数(body mass index, BMI)、血压、腰围、臀围、颈围、皮下脂肪厚度和肝脏B超检查, 并采集

■ 相关报道

有报道称维吾尔族人群PNPLA3-rs738409GG基因型与自身腹型肥胖密切相关。而Patatin样磷脂酶3基因(PNPLA3)本身可编码一种非分泌性蛋白叫脂肪滋养蛋白, 具有脂肪酰甘油转移酶活性, 可促进脂肪细胞内三酰甘油的合成。

同行评价

本文结构合理, 论据充分, 对现实生活有很好的指导意义.

表 1 非酒精性脂肪肝患病情况比较 $n(\%)$

相关因素	<i>n</i>	患病率	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			71.85	<0.05
男	291	99(34.0)		
女	553	357(64.6)		
年龄(岁)			2.00	>0.05
40-49	359	199(55.4)		
50-59	340	174(51.2)		
60-65	145	83(58.0)		
民族			19.05	<0.05
汉族	559	272(48.7)		
维吾尔族	272	176(64.7)		
回族	13	8(61.5)		

外周静脉血5 mL送检, 用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、尿酸、肝功能[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)], 体检之前要求禁食10-12 h. 诊断标准: 严格按照2010年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组制定的《非酒精性脂肪肝诊疗指南》^[2].

统计学处理 采用Epidata3.0软件建立数据库, 双人录入数据, 利用SPSS16.0统计软件进行分析, 率之间的比较用 χ^2 检验, 计量资料以mean±SD表示, 资料均进行正态性、方差齐性检验, 若资料满足正态性及方差齐性则进行*t*检验; 若资料只满足正态性, 不满足方差齐性则进行*t'*检验; 若两者都不满足, 则采用Mann-Whitney Test检验. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本情况及NAFLD患病率 本次调查计划共1000例完成检查, 符合纳入标准的社区居民有844例, 年龄51.66岁±7.10岁, 身高1.60 m±0.08 m, 体质量67.62 kg±12.24 kg; 男性34.5%, 女性65.5%; 汉族66.2%, 维吾尔族32.3%, 回族1.5%. 共检出NAFLD患者456例, 患病率为54.0%(表1).

2.2 NAFLD与正常人群的临床各项指标的比较 本次研究共检出456例非酒精性脂肪肝患者, 将其临床观察指标与正常人群进行比较, 发现NAFLD患者BMI、收缩压、舒张压、腰围、臀围、颈围、尿酸、FPG、ALT、AST水平均与正常人群有差异, 存在统计学意义(表2).

2.3 NAFLD的相关因素的Logistic回归分析 非酒精性脂肪肝相关因素的Logistic回归分析, 可以看出BMI、腰围、颈围、皮下脂肪厚度、尿酸、FPG、ALT、AST与NAFLD相关性均具有统计学意义(表3).

3 讨论

NAFLD是临床上常见的慢性肝脏疾病, 在全球分布广泛, 流行趋势严重. 全球报道的NAFLD的患病率介于10%-78%, 差异较大, 主要是因为研究对象与诊断方法不同所致^[3]. 而国内多项研究报告NAFLD患病率在7.4%-36.5%, 且存在性别、年龄、地区等差异^[4,5]. 我们对乌鲁木齐市40-65岁居民的调查结果显示, NAFLD患病率为54.0%, 不同性别、不同族别人群NAFLD患病率均具有差异性. 其原因可能与本研究的调查对象以中年为主, 或可能与乌鲁木齐市不同民族遗传特征有关. 本研究的对象年龄在40-65岁之间, 以女性为多(男女比为1:2). 乌鲁木齐市部分少数民族女性由于受传统观念影响, 婚后主要负责照顾家庭, 体力劳动较少, 以及高脂、高蛋白饮食习惯, 尤其是在40-65岁年龄段容易发生腹型肥胖. 加之, 妇女绝经后, 体内雌二醇水平明显下降, 从而可能造成女性NAFLD患病率升高. 此外, 研究^[6,7]发现, 维吾尔族人群PNPLA3-rs738409GG基因型与自身腹型肥胖密切相关. 而Patatin样磷脂酶3基因(PNPLA3)本身可编码一种非分泌性蛋白叫脂肪滋养蛋白, 具有脂肪酰甘油转移酶活性, 可促进脂肪细胞内三酰甘油的合成^[8]. 尿酸水平在汉族和维吾尔族NAFLD患者中也有显著差别^[9].

本研究显示NAFLD组与正常人群组临床指标结果相比, NAFLD组的BMI、收缩压、舒张压、腰围、臀围、颈围、皮下脂肪厚度、FPG、尿酸、ALT、AST水平均高于正常人群组(*P*<0.05). 分析原因如下: (1)现代研究认为NAFLD是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的组成成分, MS是一组由遗传、环境因素、社会因素共同决定的临床综合征和临床症候群, 他以胰岛素抵抗为中心, 是中心性肥胖、高血糖、高血脂、高血压等多种代谢异常的集合^[10]. 而肝脏是MS作用的靶器官之一, 也是糖、脂代谢调节的重要器官, 长期血压、血糖的异常超出肝脏代偿能力, 对肝脏造成一

表 2 非酒精性脂肪肝人群与正常人群临床各指标结果比较

指标	NAFLD组 (n = 456)	正常人群组 (n = 388)	统计量	P值
BMI(kg/m ²)	28.05 ± 4.06	24.00 ± 3.23	-15.71	<0.05
收缩压(mmHg)	135 ± 19	129 ± 17	-4.51	<0.05
舒张压(mmHg)	86 ± 11	83 ± 12	-3.29	<0.05
腰围(cm)	95.03 ± 10.60	85.77 ± 9.61	-12.74	<0.05
臀围(cm)	103.33 ± 8.48	96.64 ± 7.37	-11.29	<0.05
颈围(cm)	35.79 ± 3.40	34.59 ± 3.50	-4.88	<0.05
尿酸(μmol/L)	318.06 ± 81.09	299.96 ± 81.67	-3.12	<0.05
FPG(mmol/L)	5.86 ± 2.13	5.40 ± 1.68	-4.78	<0.05
ALT(U/L)	41.91 ± 57.41	28.22 ± 15.56	-7.25	<0.05
AST(U/L)	28.38 ± 15.85	24.35 ± 7.90	-3.35	<0.05
皮下脂肪(mm)	32.23 ± 8.00	25.20 ± 8.95	-10.45	<0.05

BMI: 体质量指数; FPG: 空腹血糖; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 3 非酒精性脂肪肝相关因素的Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI
BMI	0.277	0.046	36.410	0	1.320	1.206-1.444
收缩压	0.006	0.008	0.508	0.476	1.006	0.990-1.022
舒张压	-0.002	0.013	0.021	0.884	0.998	0.974-1.023
腰围	0.033	0.016	4.390	0.036	1.033	1.002-1.066
臀围	-0.017	0.019	0.835	0.361	0.983	0.946-1.020
颈围	-0.218	0.036	37.379	0.000	0.804	0.749-0.862
皮下脂肪	0.045	0.012	14.938	0.000	1.046	1.022-1.070
FPG	0.137	0.048	8.168	0.004	1.147	1.044-1.260
尿酸	0.001	0.001	1.014	0.314	1.001	0.999-1.003
ALT	0.024	0.007	11.585	0.001	1.024	1.010-1.039
AST	-0.035	0.014	6.467	0.011	0.966	0.941-0.992

BMI: 体质量指数; FPG: 空腹血糖; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

定的负担. 同时, 肝脏又是产生血清ALT和AST的主要脏器, 有研究^[11]显示ALT升高是糖尿病与高血压的危险因素, 但是以上因素至今没有一个明确的因果关系, 需更进一步深入研究; (2)近年来, 有研究^[12]提出测量颈围能有效预测NAFLD的发生风险, 尤其是女性人群. 颈围是指颈部皮下脂肪或呼吸道周围脂肪的沉积, 也是反映肥胖程度的重要临床指标之一. 随着颈围的增大, NAFLD患病率有明显上升趋势, 更进一步说明肥胖是非酒精性脂肪肝的独立危险因素. 而BMI是衡量整体肥胖的指标, 预防NAFLD时, 需更加注意控制BMI, 使其保持在18.5-23.9 kg/m²之间^[13], 同时也需要控制腰围、皮下脂肪、FPG、ALT、AST水平.

总之, 乌鲁木齐市40-65岁社区人群非酒精性脂肪肝患病率较高, 该疾病的防治应从以下几个方面入手: 加强运动、控制体质量、减少腰围; 改变不良生活方式与饮食结构如高脂、高糖、高热量饮食, 戒烟酒等; 定期体检, 监测体质量、腰围、血压、肝功能、血脂、血糖等, 及时控制血脂、血糖水平, 坚持非药物治疗与药物治疗并重, 能够实现早发现, 早治疗, 从而更好地预防疾病发生^[14,15].

4 参考文献

1 Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002; 60: 289-293 [PMID: 12296456 DOI: 10.1301/002966402320387224]

- 2 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166
- 3 Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 [PMID: 17006923 DOI: 10.1002/hep.21327]
- 4 高先春, 杨玲. 非肥胖人群非酒精性脂肪性肝病流行现状及相关危险因素. 临床内科杂志 2015; 32: 297-299
- 5 崔喜闻, 李莉, 赵效果, 江艳, 王淑霞. 乌鲁木齐市部分健康体检人群脂肪肝患病状况分析. 新疆医科大学学报 2012; 35: 671-674
- 6 蔡雯, 宋江美, 王淑霞, 邹媛, 米合日古丽·热西提, 姚华. 维吾尔族人群血尿酸水平与非酒精性脂肪性肝病的关系研究. 中国全科医学 2013; 16: 2323-2326
- 7 Zhang Y, Cai W, Song J, Miao L, Zhang B, Xu Q, Zhang L, Yao H. Association between the PNPLA3 I148M polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease in the Uygur and Han ethnic groups of northwestern China. *PLoS One* 2014; 9: e108381 [PMID: 25290313 DOI: 10.1371/journal.pone.0108381]
- 8 吴鹏波, 舒泳翔, 郭芳, 罗如生, 张国, 谭诗云. Patatin样磷脂酶结构域蛋白3基因rs738409位点多态性与非酒精性脂肪肝易感性关系的Meta分析. 中华流行病学杂志 2015; 36: 78-82
- 9 Cai W, Song JM, Zhang B, Sun YP, Yao H, Zhang YX. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and relationship with serum uric acid level in Uyghur population. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 393628 [PMID: 24516367 DOI: 10.1155/2014/393628]
- 10 赵辉, 胡滨, 于书君, 刘颖, 冷松, 孙广慧. 代谢综合征各组分与非酒精性脂肪肝发病风险的关系. 大连医科大学学报 2012; 34: 586-589
- 11 岳冬梅, 王凌燕, 姚能才, 窦存芳, 罗晓蕊, 石来新, 卢英民. ALT升高、非酒精性脂肪肝与高血压病发病的关系及可能机制探讨. 中国实用医药 2011; 06: 56-57
- 12 朱明范, 陈慧, 王研, 吴丽萍, 许仰, 曾讯, 朱惠莲. 体检人群颈围与中心性肥胖的关联研究. 中国慢性病预防与控制 2011; 19: 445-447
- 13 中国肥胖工作组. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南. 营养学报 2004; 26: 1-4
- 14 林素兰, 宋江美, 夏慧玲, 蔡雯, 热比古丽·热合曼, 张向阳. 乌鲁木齐地区非酒精性脂肪肝及其相关因素的logistic回归分析. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 953-954
- 15 林素兰, 宋江美, 夏慧玲, 张向阳. 腰臀围及体重指数与非酒精性脂肪肝的关系探讨. 中国实用护理杂志 2014; 30: 48-50

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



不同病程的慢性乙型肝炎病毒感染者外周血中调节性T细胞和自然杀伤细胞的表达及相关性

张晓慧, 姜金丽, 段钟平, 陈煜

张晓慧, 段钟平, 陈煜, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

姜金丽, 首都医科大学附属北京佑安医院临检中心 北京市 100069

张晓慧, 副研究员, 主要从事肝纤维化的机制及免疫调节方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81500472
北京市医院管理局临床医学发展专项基金资助项目, No. XM201308
北京市医院管理局“登峰”人才培养计划基金资助项目, No. DFL20151601
国家临床重点专科建设资助项目, No. WJWYA-2014-002
首都医科大学基础-临床合作基金资助项目, Nos. 14JL73, 14JL72

作者贡献分布: 此课题由张晓慧与段钟平设计; 流式细胞分析由姜金丽完成; 数据分析由张晓慧完成; 本文写作由张晓慧完成; 陈煜修改。

通讯作者: 陈煜, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心。
chybeyond@163.com
电话: 010-83997157

收稿日期: 2016-02-25
修回日期: 2016-03-16
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-28

Expression of regulatory T cells and natural killer cells in peripheral blood of patients in different stages of chronic hepatitis B virus infection

Xiao-Hui Zhang, Jin-Li Lou, Zhong-Ping Duan, Yu Chen

Xiao-Hui Zhang, Zhong-Ping Duan, Yu Chen, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Jin-Li Lou, Clinical Laboratory Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500472; Clinical Medicine Development Special Fund of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. XM201308; “Dengfeng” Talent Training Plan, No. DFL20151601; The National Key Clinical Specialist Construction Project, No. WJWYA-2014-002; Basic-Clinical Cooperation Project of Capital Medical University, Nos. 14JL73 and 14JL72

Correspondence to: Yu Chen, Professor, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutiao, Youanmen Outside, Fengtai District, Beijing 100069, China. chybeyond@163.com

Received: 2016-02-25
Revised: 2016-03-16
Accepted: 2016-03-23
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of regulatory T cells (Tregs) and natural killer (NK) cells in the peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection.

METHODS: A total of 96 chronic HBV infected patients were enrolled, including 42 chronic hepatitis B patients, 30 cirrhosis patients, and 24 hepatitis B carriers. There were 21 healthy persons as controls. Peripheral blood was collected from subjects to detect the expression of Tregs and NK cells, by means of flow cytometry.

RESULTS: The expression of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs in peripheral blood was the highest in

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 慢性感染后, 人体外周血的Tregs和NK细胞表达都会发生变化。人体和动物的体外研究均发现Tregs对NK细胞的表达有抑制作用。而这一现象在HBV慢性感染患者体内是否存在, 是否与病程相关, 目前未见相关报道。

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■ 研究前沿

Tregs是一类具有免疫抑制性的T淋巴细胞, 在肿瘤的免疫逃逸方面发挥重要作用, 研究较为深入. NK细胞是固有免疫的重要组成部分, 在宿主抗病毒和抗肿瘤方面发挥关键作用. 近些年, 随着研究的深入, 发现两者在慢性肝病中都扮演重要角色.

the hepatitis B cirrhosis group, followed by chronic hepatitis B patients, HBV carriers and healthy controls. In contrast, the percentage of NK cells in the cirrhosis group was the lowest, followed by chronic hepatitis B patients and HBV carriers, but all of them had lower percentage of NK cells than healthy controls. Further analysis showed that the expression of Tregs was negatively correlated with NK cells ($r = -0.3280, P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of Tregs and NK cells in the peripheral blood of chronic HBV infected patients is different with the disease course, and they are negatively correlated.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Regulatory T cells; Natural killer cells; Chronic hepatitis B virus infection

Zhang XH, Lou JL, Duan ZP, Chen Y. Expression of regulatory T cells and natural killer cells in peripheral blood of patients in different stages of chronic hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1885-1890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1885.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1885>

摘要

目的: 观察乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染者外周血中调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的表达及相关性.

方法: 选取HBV慢性感染者共96例, 其中慢性乙型肝炎患者42例, 乙型肝炎肝硬化患者30例, HBV携带者24例, 抽取外周血用流式细胞分析技术检测其Tregs和NK细胞的表达情况. 同时选取健康者21例作为对照组.

结果: HBV慢性感染者外周血 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Tregs占 $CD4^+$ T细胞的比例整体高于健康对照组, 其中乙型肝炎肝硬化患者外周血 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Tregs占 $CD4^+$ T细胞的比例最高, 其次为慢性乙型肝炎患者, 最后为HBV携带者和健康对照组. 相反, NK细胞占淋巴细胞的比例在HBV慢性感染者外周血中整体较健康对照组低, 其中乙型肝炎肝硬化组表达最低, 其次为慢性乙型肝炎组, 最后为HBV携带者, 但都低于健康对照组. 进一步分析显示NK细胞的表达与Tregs呈负相关性($r = -0.3280, P < 0.05$).

结论: 不同阶段的HBV慢性感染患者外周血中Tregs和NK细胞表达不同, 且两者呈明显的负相关性.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 调节性T细胞; 自然杀伤细胞; 乙型肝炎病毒慢性感染

核心提示: 本文首次发现在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)慢性感染患者外周血NK细胞的表达与Tregs存在着此消彼长的现象, 进一步发现两者存在负相关性.

张晓慧, 娄金丽, 段钟平, 陈煜. 不同病程的慢性乙型肝炎病毒感染者外周血中调节性T细胞和自然杀伤细胞的表达及相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1885-1890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1885.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1885>

0 引言

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的全世界范围内流行的感染性疾病, 可发展为肝硬化、肝癌. 我国是HBV感染的高发区, 约有9300万慢性HBV感染者. HBV对肝脏的损伤主要是通过机体免疫系统与病毒的相互作用而诱发的免疫损伤导致^[1]. 自然杀伤细胞(natural killer, NK)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是肝脏免疫系统中起重要作用的两类细胞^[2]. NK细胞表型为 $CD56^+CD3^-$, 作为机体抵抗病毒感染的一个重要的成员, 主要通过直接杀伤被感染的靶细胞, 或者通过分泌大量的炎性细胞因子[如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)]介导抗病毒效应. 临床研究表明感染HBV或丙型肝炎病毒后, NK细胞的活性和分泌的IFN- γ 明显降低^[3-5]. 而Tregs是一类具有免疫抑制性作用的淋巴细胞, 主要标志为叉头分子Foxp3. 临床研究^[6]发现慢性乙型肝炎患者的Tregs水平明显高于健康人. 体外实验证实Tregs可以抑制NK细胞的活性^[2,7], 那么HBV感染患者体内Tregs和NK表达是否也有这样的趋势, 目前未见报道. 本研究通过对慢性HBV感染患者外周血的检测, 观察Tregs和NK的表达及两者相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 选取从2014-09/2015-06在北京佑安医院人工肝中心治疗的HBV感染患者96例, 其

表 1 入组对象的一般资料

一般情况	正常对照	慢性乙型肝炎	乙型肝炎肝硬化	HBV携带
性别(男/女)	12/9	25/17	20/10	17/7
年龄(岁)	31.1 ± 5.0	36.8 ± 2.1	48.7 ± 2.8	28.3 ± 1.7
ALT(U/L)	19.2 ± 11.4	83.6 ± 12.8	54.3 ± 12.7	23.3 ± 5.1
HBV DNA logs(IU/mL)	—	5.2 ± 0.5	3.1 ± 0.6	7.6 ± 0.2

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 2 HBV慢性感染患者外周血Tregs和NK的表达 (mean ± SD, %)

分组	Tregs(CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺)	NK(CD3 ⁺ CD56 ⁺ /CD45 ⁺)
慢性乙型肝炎	6.7 ± 0.4 ^c	11.4 ± 0.9 ^{bc}
乙型肝炎肝硬化	9.2 ± 1.4 ^b	8.2 ± 0.9 ^b
HBV携带	4.7 ± 1.0 ^d	15.2 ± 1.7 ^{af}
健康对照	4.6 ± 0.5	20.96 ± 3.9

^b*P* < 0.01 vs 健康对照; ^c*P* < 0.05; ^d*P* < 0.01 vs 乙型肝炎肝硬化; ^f*P* < 0.01 vs 慢性乙型肝炎。Tregs: 调节性T细胞; NK: 自然杀伤细胞; HBV: 乙型肝炎病毒。

中包括慢性乙型肝炎患者42例, 乙型肝炎肝硬化患者30例, HBV携带者24例。诊断标准符合2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[8]。排除标准: (1)肝癌和其他免疫系统疾病和病毒性疾病; (2)合并其他病因(包括自身免疫性、酒精性或药物性)导致的慢性肝病; (3)除肝脏损伤外伴有其他严重的活动性身心疾病, 包括未被控制的原发性肾脏、心脏、肺脏、血管性、神经性、消化性、代谢性疾病; (4)入组最近6 mo内曾接受抗病毒药物或免疫治疗; (5)妊娠和哺乳期妇女; (6)各种原因引起的肝衰竭。正常对照组21例, 为健康献血者, 肝功能均在正常范围。所有入组人员均签署知情同意书。入组人员基本情况如表1。

1.2 方法

1.2.1 分组: 符合入组要求的患者按照疾病分类进行分组, 主要检测和观察项目为Tregs和NK细胞的流式细胞分析检测。同时收集记录患者抽血当时1 wk内的肝功能(包括转氨酶、总胆红素、白蛋白)、血常规、甲胎蛋白和B超结果。

1.2.2 血标本采集: 所有入组患者均早晨抽取外周血5.0 mL, 其中EDTA抗凝血2.0 mL, 随即进行血浆提取, 准备进行流式细胞分析检测; 其余血静置半小时后离心提取血清, -80 °C保存。

1.2.3 Tregs和NK细胞的检测: Tregs和NK细胞均

由流式细胞分析仪检测(由医院临床检验中心完成)。其中Tregs的标志为CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞, 所用抗体及试剂来自Beckman公司。NK细胞的标志为CD3⁺CD56⁺细胞, 所用抗体均来自BD公司。

统计学处理 所有数据采用GraphPad Prism 5.0软件进行处理。计数资料的比较采用 χ^2 检验; 计量资料数据用mean ± SD表示, 组间比较采用One-way ANOVA分析。相关性采用Pearson直线相关性分析, *P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血Tregs细胞的表达 HBV慢性感染者外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs(以下简称为Tregs)占CD4⁺T细胞的百分比为7.6% ± 0.6%, 整体高于健康对照者(5.0% ± 0.5%)(*P* < 0.05)。其中乙型肝炎肝硬化组外周血Tregs表达最高, 明显高于慢性乙型肝炎组和HBV携带组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01)(表2, 图1A); 慢性乙型肝炎组略高于HBV携带组和健康对照组; 而HBV携带组与健康对照组相比无明显差别(表2, 图1A)。

2.2 外周血NK细胞的表达 HBV慢性感染者外周血NK细胞即CD3⁺CD56⁺/CD45⁺细胞占淋巴细胞的比例为11.9% ± 0.7%, 明显低于健康对

■ 相关报道

Tregs是一群有免疫抑制性的T淋巴细胞, 最新研究报道通过HBV转基因小鼠的实验, 证明了Tregs通过细胞与细胞接触的方式抑制NK细胞的活性。

■ 创新亮点

通过对从未抗病毒治疗或半年内未抗病毒治疗HBV慢性感染患者外周血的检测,首次发现Tregs和NK细胞的表达存在负相关性,排除了药物干扰,结果更接近真实的机体免疫情况。

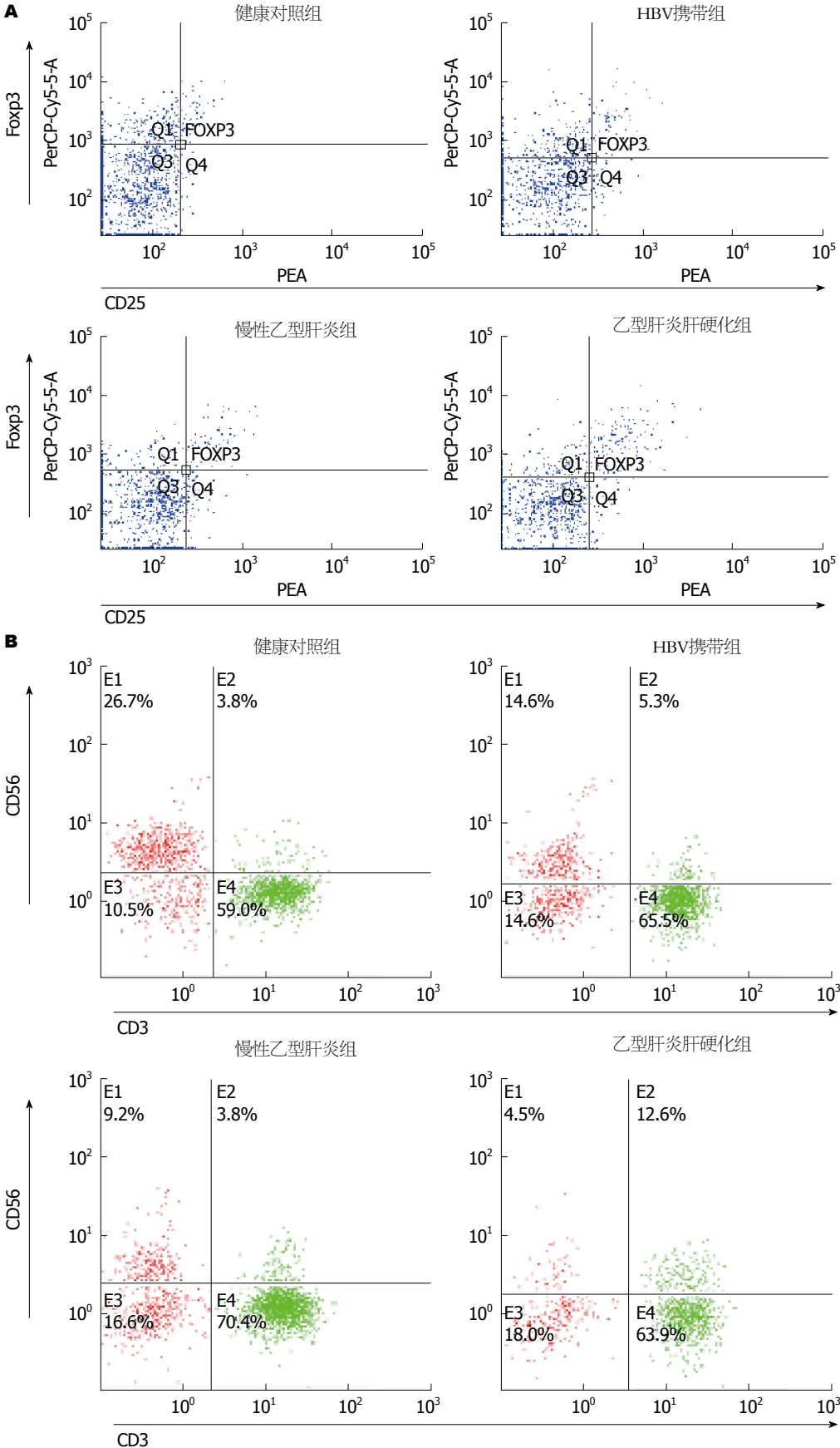


图 1 HBV慢性感染者外周血Tregs与NK细胞的流式表达图. A: 不同组的调节性T细胞(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞)的表达; B: 不同组的NK细胞(CD3⁺CD56⁺)的表达. Tregs: 调节性T细胞; NK: 自然杀伤细胞.

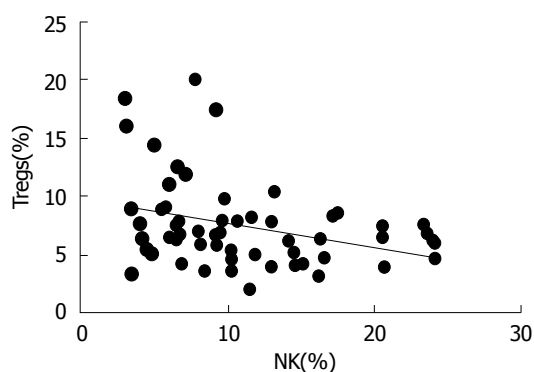


图2 Tregs和NK细胞表达的相关性. Tregs: 调节性T细胞; NK: 自然杀伤细胞.

照组($20.96\% \pm 3.9\%$)($P < 0.01$). 其中乙型肝炎肝硬化组外周血Tregs表达最低, 明显低于慢性乙型肝炎组和HBV携带组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表2, 图1B); 慢性乙型肝炎组又低于HBV携带组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表2, 图1B); HBV携带组与健康对照组相比无明显差异(表2, 图1B).

2.3 HBV感染患者外周血中Tregs和NK细胞表达的相关性 在HBV慢性感染者中, 我们发现不同分组的外周血Tregs和NK细胞的表达频数呈相反的变化, 进一步用Pearson直线相关性分析结果显示, NK细胞和Tregs的表达频数成负相关性($r = -0.3280$, $P = 0.0105$)(图2).

3 讨论

Tregs是一群具有免疫抑制作用的淋巴细胞, 其数量和功能的紊乱可导致多种免疫介导的肝脏疾病发生^[9]. 一些研究表明慢性HBV感染可致体内Tregs水平高于正常健康人^[10], 肝癌发生时Tregs水平也显著升高^[11]. 国内学者进一步发现Tregs介导的免疫耐受与HBV感染后的病程密切相关, 表现为慢性乙型肝炎组外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs的表达率明显低于慢性重型乙型肝炎组^[12]. 我们的研究也发现, 乙型肝炎肝硬化和慢性乙型肝炎患者外周血Treg水平平均高于正常对照组, 但更重要的是乙型肝炎肝硬化组患者的Tregs水平明显高于慢性乙型肝炎组, 且有统计学意义, 更进一步表明Tregs的表达与不同程度的HBV感染密切相关. 结合我们前期的动物实验结果, 急性肝损伤中小鼠肝脏内Tregs水平明显低于慢性肝损伤(肝硬化)^[13], 且高水平的Tregs对肝纤维化的维持起重要作用^[14]; 提示Tregs可以作为

判断HBV感染后疾病的进展及预后的潜在免疫指标.

NK细胞是免疫系统最主要的细胞组成之一, 在宿主抗病毒和抗肿瘤方面发挥关键作用. 研究发现HBV慢性感染患者的NK细胞绝对数与健康人相比减少^[4], 且不同程度肝损伤的NK细胞表达也不同^[5]. 我们的研究发现乙型肝炎肝硬化组外周血的NK细胞比例最少, 慢性乙型肝炎患者的NK细胞比例居中, HBV携带者最多. 在肝纤维化小鼠的外周血和肝脏中也发现NK细胞比例低于正常对照小鼠^[15], 表明NK细胞的活动参与肝脏病变的不同阶段.

本研究虽然发现不同阶段HBV感染, 患者外周血Tregs和NK细胞的表达不同, 但最重要的贡献是首次发现在HBV慢性感染患者外周血NK细胞的表达与Tregs存在着此消彼长的现象, 进一步发现两者存在负相关性. 已有研究^[7]证明Tregs与NK细胞之间存在相互作用: Tregs可抑制NK细胞的活性已得到证实; Chen等^[16]首次用HBV转基因小鼠证明了Tregs通过细胞与细胞接触的方式抑制NK细胞的活性. 我们以前的动物实验中也发现肝纤维化小鼠的Tregs较正常小鼠高, 而NK细胞却低于正常小鼠^[15], 当下调纤维化小鼠体内Tregs后, 肝内NK细胞表达上升, 进一步证明了Tregs对NK细胞的抑制作用^[17]. 因此我们推测, 在HBV慢性感染病程中, Tregs对NK细胞的调节可能参与疾病慢性化的过程, 同时参与肝硬化发展的过程; 特别在疾病发展的后期(肝硬化), 大量的Tregs形成免疫抑制微环境, 同时具有免疫监控和杀伤能力的NK细胞又减少, 有利于癌细胞的生长, 这也可能是肝硬化容易发展为肝癌的原因之一. 当然, 慢性乙型肝炎患者外周血NK细胞的变化受很多因素影响, Tregs只是众多调节因素之一, 我们的发现为深入了解HBV慢性感染的发病和进展机制提供一定的实验依据.

应用要点

本研究在HBV慢性感染的不同病程中, 发现了Tregs与NK细胞表达的相反性, 为深入了解HBV慢性感染的发病和进展机制提供一定的实验依据.

4 参考文献

- 1 Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50 [PMID: 11892495 DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00172-4]
- 2 Pedroza-Pacheco I, Madrigal A, Saudemont A. Interaction between natural killer cells and regulatory T cells: perspectives for immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 222-229 [PMID: 23524654 DOI: 10.1038/cmi.2013.2]
- 3 Cheent K, Khakoo SI. Natural killer cells and hepatitis C: action and reaction. *Gut* 2011; 60: 268-278 [PMID: 20876777 DOI: 10.1136/gut.2010.212555]

■ 同行评价

本研究探讨不同病程的慢性HBV感染者外周血中调节性T细胞和自然杀伤细胞的表达及相关性, 有一定创新性和意义。

- 4 Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, Janssen HL, Woltman AM. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 54: 209-218 [PMID: 21095036 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.009]
- 5 Zhang Z, Zhang S, Zou Z, Shi J, Zhao J, Fan R, Qin E, Li B, Li Z, Xu X, Fu J, Zhang J, Gao B, Tian Z, Wang FS. Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2011; 53: 73-85 [PMID: 21254163 DOI: 10.1002/hep.23977]
- 6 El-Badawy O, Sayed D, Badary MS, Abd-Alrahman ME, El-Feky MA, Thabit AG. Relations of regulatory T cells with hepatitis markers in chronic hepatitis B virus infection. *Hum Immunol* 2012; 73: 335-341 [PMID: 22342871 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.01.014]
- 7 Ghiringhelli F, Ménard C, Terme M, Flament C, Taieb J, Chaput N, Puig PE, Novault S, Escudier B, Vivier E, Lécésne A, Robert C, Blay JY, Bernard J, Caillat-Zucman S, Freitas A, Tursz T, Wagner-Ballon O, Capron C, Vainchencker W, Martin F, Zitvogel L. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner. *J Exp Med* 2005; 202: 1075-1085 [PMID: 16230475 DOI: 10.1084/jem.20051511]
- 8 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病学杂志 2011; 19: 13-24
- 9 张宏伟, 姚冬梅. FOXP3与慢性肝病的研究进展. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 792-795
- 10 Feng H, Yin J, Han YP, Zhou XY, Chen S, Yang L, Yan JR, Zhang GX. Regulatory T cells and IL-17(+) T helper cells enhanced in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8674-8685 [PMID: 26309519]
- 11 Fu J, Xu D, Liu Z, Shi M, Zhao P, Fu B, Zhang Z, Yang H, Zhang H, Zhou C, Yao J, Jin L, Wang H, Yang Y, Fu YX, Wang FS. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology* 2007; 132: 2328-2339 [PMID: 17570208 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.102]
- 12 周立平, 陈昕, 巴静, 赵连爽, 李异玲. HBV感染后外周血CD4+CD25+Foxp3+调节性T细胞与疾病进展的相关性. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2366-2369
- 13 张晓慧, 刘新, 白丽, 陈煜, 段钟平. 肝脏CD4+CD25+Foxp3+调节性T细胞在小鼠急、慢性肝损伤中的表达差异及意义. 首都医科大学学报 2014; 35: 483-487
- 14 Zhang X, Feng M, Liu X, Bai L, Kong M, Chen Y, Zheng S, Liu S, Wan YJ, Duan Z, Han YP. Persistence of cirrhosis is maintained by intrahepatic regulatory T cells that inhibit fibrosis resolution by regulating the balance of tissue inhibitors of metalloproteinases and matrix metalloproteinases. *Transl Res* 2016; 169: 67-79.e2 [PMID: 26613891 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.10.008]
- 15 刘新, 姜金丽, 白丽, 张晓慧, 丁美, 段钟平. 流式细胞术分析小鼠肝纤维化时机体免疫细胞的变化. 首都医科大学学报 2013; 34: 540-544
- 16 Chen Y, Sun R, Wu X, Cheng M, Wei H, Tian Z. CD4+CD25+ Regulatory T Cells Inhibit Natural Killer Cell Hepatocytotoxicity of Hepatitis B Virus Transgenic Mice via Membrane-Bound TGF-β and OX40. *J Innate Immun* 2016; 8: 30-42 [PMID: 26067079 DOI: 10.1159/000431150]
- 17 张晓慧, 白丽, 刘新, 严艳, 陈煜, 段钟平. 调节性T细胞对肝纤维化小鼠肝脏免疫细胞的影响. 北京医学 2015; 37: 1167-1170

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝移植围术期输血对术后并发症发生的影响

王淑英, 雷光林, 孙佳轶, 刘佳, 刘志国

王淑英, 刘佳, 刘志国, 中国人民解放军第302医院输血科
北京市 100039

雷光林, 孙佳轶, 中国人民解放军第302医院肝胆外科 北京
北京市 100039

王淑英, 输血技师, 主要从事肝病患者临床输血的研究。

作者贡献分布: 此研究由王淑英与刘志国设计; 数据调查过程
由王淑英、雷光林及孙佳轶完成; 数据统计及文章写作由王
淑英完成; 刘佳与刘志国校正。

通讯作者: 刘志国, 副主任技师, 100039, 北京市西四环中路
100号, 中国人民解放军第302医院输血科. lzg-0404@163.com

收稿日期: 2016-01-27

修回日期: 2016-03-24

接受日期: 2016-03-28

在线出版日期: 2016-04-28

Effect of perioperative blood transfusion on postoperative complications after liver transplantation

Shu-Ying Wang, Guang-Lin Lei, Jia-Yi Sun, Jia Liu,
Zhi-Guo Liu

Shu-Ying Wang, Jia Liu, Zhi-Guo Liu, Department
of Blood Transfusion, 302 Military Hospital of China,
Beijing 100039, China

Guang-Lin Lei, Jia-Yi Sun, Department of Hepatobiliary
Surgery, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039,
China

Correspondence to: Zhi-Guo Liu, Associate Chief
Technician, Department of Blood Transfusion, 302
Military Hospital of China, 100 Xisihuan Middle Road,
Beijing 100039, China. lzg-0404@163.com

Received: 2016-01-27

Revised: 2016-03-24

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To investigate the effect of perioperative blood transfusion on complications after liver transplantation.

METHODS: In order to analyze the relationship between blood transfusion and complications after liver transplantation, the clinical data for 418 patients who underwent liver transplantation from January 1, 2005 to December 31, 2012 at our hospital were analyzed retrospectively.

RESULTS: Of 386 liver transplantation patients, 235 (60.88%) developed postoperative complications and 151 (39.12%) did not occur. The main early complications were lung infection, electrolyte disturbance and reperfusion injury. As the frequency and amount of blood transfused increased, the incidence of complications increased.

CONCLUSION: The higher the frequency and amount of perioperative blood transfusion after liver transplantation, the higher the incidence of complications including infection, electrolyte imbalance, reperfusion injury and so on. Therefore, perioperative blood transfusion should be minimized.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver transplantation; Postoperative complications; Transfusion

Wang SY, Lei GL, Sun JY, Liu J, Liu ZG. Effect of perioperative blood transfusion on postoperative complications after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1891-1897 URL: <http://www.wjgnet.com>

背景资料

输血在肝移植手术围术期不可避免, 许多研究表明围术期输注血液能降低患者的生存率, 增加感染的发生, 本文重点研究输血对肝移植术后并发症是否有影响。

同行评议者

朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院四川省人民医院器官移植中心; 王志明, 教授, 主任医师, 中南大学湘雅医院普通外科

■ 研究前沿

目前围术期输血对肝移植术后并发症发生的影响研究多局限于感染, 并且血液成分的研究主要局限于红细胞成分的输注。

www.wjgnet.com/1009-3079/24/1891.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1891>

摘要

目的: 探讨围术期输血对肝移植患者术后并发症发生的影响。

方法: 回顾性研究分析2005-01/2012-12中国人民解放军第302医院收治的418例肝移植患者病例的一般资料和输血资料, 分析输血对肝移植患者术后并发症发生的影响。

结果: 386例肝移植患者中, 术后并发症发生着为235例(60.88%), 未发生者151例(39.12%)。早期并发症以肺部感染、电解质紊乱和再灌注损伤为主。随着围术期输血次数和剂量的增多, 并发症的发生机会显著增多。

结论: 肝移植围术期输血次数及剂量越多, 越容易并发感染、水电紊乱、再灌注损伤等并发症, 应尽量减少输血。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝移植; 术后并发症; 输血

核心提示: 围术期输注血液能降低患者的生存率, 甚至与术后并发症的发生有关。目前没有关于肝移植输血对术后并发症发生影响的研究, 本文研究表明随着输血次数和输血剂量的增多, 肝移植术后发生并发症的机会增加。

王淑英, 雷光林, 孙佳轶, 刘佳, 刘志国. 肝移植围术期输血对术后并发症发生的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1891-1897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1891.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1891>

0 引言

肝移植是指通过手术植入一个健康的肝脏到患者体内, 使终末期肝病患者肝功能得到良好恢复的一种外科治疗手段^[1]。接受肝移植手术的患者一般情况较差, 常伴有严重的凝血机制障碍、出血倾向、贫血、门脉高压、侧支循环、腹水、低蛋白血症, 手术易发生出血或渗血; 术中病肝分离有可能导致大量出血, 无肝期易出现纤溶亢进; 术后因移植肝静脉回流不同程度受阻致肝淤血, 供肝功能恢复不良, 凝血机制未能及时启动而导致胃肠道淤血, 腹腔渗血。这就要求在整个肝移植前后不同阶段补

充大量不同的血液制品^[2]。然而, 输血是一把双刃剑, 会引起各种不良反应^[3], 国内外研究^[4]表明, 除了血液传染病, 还包括输血相关急性肺损伤等严重致命的输血不良反应。许多研究^[5]还表明围术期输注血液能降低患者的生存率, 甚至与术后并发症的发生有关。目前已有关于输血对胰腺癌和胃癌术后并发症的研究, 却无肝移植输血对术后并发症发生的影响研究。本研究通过对解放军302医院2005-01/2012-12符合要求的肝移植手术病例的回顾性分析, 探讨患者围术期的输血次数及输血量与肝移植术后并发症发生的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象选择标准: 选取302医院2005-01/2012-12行肝移植手术; 患者术前48 h内生化学检验、血液一般检验、凝血检验资料齐全; 年龄要求18-65岁。

1.2 方法 2名中级以上工作人员独立收集资料录入在事先设计好的Excel表格中, 当两者冲突时, 找副主任技师进行鉴别。患者的基本信息从病历记录中获取, 如出现疑问或者病历写的不详细, 请教主治医师以上医师进行确认; 患者的基本信息包括: 科室、姓名、性别、年龄; 患者输血信息从输血科发血系统和病历系统根据时间进行收集, 包括: 术前住院后及术中的输血时间、输入血液制品的类型和剂量; 患者的检验信息从检验科系统中提取, 包括: 患者移植前的凝血功能、血常规、生化指标; 患者的病历信息: 基础疾病、术前是否并发门脉高压、是否并发腹水、是否并发消化道出血、是否合并上腹部手术史、手术时间、术后并发症发生的类型与时间。

最终指标: 肝移植患者并发症发生的一般情况; 输血次数对术后并发症发生的影响; 红细胞输注剂量对术后并发症发生的影响; 血浆输注量对并发症发生的影响; 血小板输注剂量对并发症的影响; 输血总量对并发症发生的影响。

统计学处理 统计分析应用SPSS18.0软件进行, 实验中定性资料用%表示, 用卡方检验进行统计, 如果理论数 $T < 5$ 但 $T \geq 1$, 并且 $n \geq 40$, 用连续性校正的卡方进行检验, 如果有理论数 $T < 1$ 或 $n < 40$, 则用Fisher's检验; 定量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用对于符合正态分布且具有方差齐性的数据用 t 检验进行统计, 对于不符合

表 1 肝移植患者术后并发症的一般情况

并发症	n	比例(%)
尿道感染	4	1.04
上呼吸道感染	12	3.11
胆道感染	10	2.59
腹膜炎	14	3.63
胸膜炎	17	4.40
肺部感染	74	19.17
菌血症, 败血症, SIRS	16	4.14
胆道并发症	33	8.55
肾损伤	30	7.77
肠道感染	11	2.85
电解质紊乱	54	13.99
酸碱失衡	21	5.44
MODS	10	2.59
排异反应	14	3.63
血栓	5	1.30
腹腔内出血	31	8.03
再灌注损伤	61	15.80
精神并发症	24	6.22

SIRS: 全身炎症反应综合征; MODS: 多脏器功能不全综合征。

正态分布的用 t 检验或秩和检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 418例肝移植患者中符合要求的共386例, 不符合要求的32例, 不合格病例的原因: 年龄超过65岁8例、术后病例不详细2例、检验信息不详细20例、输血信息记录不详细2例。其中男性316例(81.87%), 女性70例(18.13%), 年龄18-65岁, 术后发生并发症者235例(60.88%), 术后未发生并发症者151例(39.12%)。早期并发症以肺部感染、再灌注损伤、电解质紊乱为主, 分别占19.17%、15.80%和13.99%(表1)。

2.2 输血组与未输血组基线比较 输血组与未输血组分别为371例和15例, 年龄分别为48.17岁 \pm 9.10岁和47.40岁 \pm 9.33岁, 两者之间无统计学差异, 并且两组之间原发病因构成性别构成、术前合并症、肝功能均没有统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

2.3 输血次数及红细胞、血浆、血小板剂量、输血总量对并发症发生的影响 由于分组后感染的亚组指标数量太少, 无法进行统计, 故分析输血次数及输注剂量的对并发症发生的影响时, 将并发症发生组进行了合并; 红细胞输注

剂量和血浆的分界点参照了已经发表的研究^[5], 未输血的人太少, 为了避免影响统计结果, 因此将其和少量输血的人进行了合并。血小板根据中国人民解放军第302医院围术期肝移植输血的实际情况进行分组的, 因为多数为4 U, 4 U以内分了两组, 4 U以上的比较少, 为了便于统计分析将其分为1组。输血总量的分组同血浆。结果显示随着输血次数和输血剂量的增多, 术后感染、水电紊乱、再灌注损伤、肾损伤及精神并发症发生的机会增加(表3-7)。

3 讨论

本文回顾性分析显示8年间肝移植术后并发症最常见的是肺部感染、再灌注损伤和电解质紊乱, 这与肝脏的解毒、代谢及免疫防御功能有关, 另外腹腔内出血、胆道并发症也是比较常见的并发症。胃癌围手术期输血即使是少量的也会使术后并发症增多, 肿瘤复发率增加, 生存率降低^[6,7]; 胰腺癌围术期输血术后感染机会增加^[8]; 也有研究^[9,10]表明, 红细胞输注与心脏手术患者术后肺部并发症的发生相关, 但是肝移植的输血量一般比这些手术用血量大, 关于肝移植围术期输血对术后并发症除对感染外的影响并未见相关报道, 本文对肝移植围术期输血对术后多种并发症发生的影响进行研究和探讨。

本文显示肝移植手术围术期输血次数越多, 术后早期再灌注损伤、腹腔出血、感染、肾损伤、水电紊乱及多脏器功能不全综合征的发生几率越大, 尤其输血10次以上, 与10次以下有统计学差异。与其他手术围术期输血得出的结论一致^[7]。临床研究表明, 异体输血会刺激受血者中性粒细胞脱颗粒产生过度、强烈的细胞因子反应进而导致受血者组织损伤及免疫功能受损。另外, 异体血液输注可降低患者的免疫应答水平, 主要与自然杀伤细胞的功能下降、抗原呈递缺陷、Th与Ts淋巴细胞的比例下调及细胞免疫降低等密切相关^[11], 对于接受肝脏手术打击的患者, 输入血制品后可能更容易诱发输血相关性急性肺损伤及多器官衰竭的危险^[12,13]。有研究表明输血次数越多, 产生不规则抗体的阳性率及不规则抗体的种类越多, 而反复输血易发的较高不完全抗体阳性率可促使患者因血液红细胞的免疫性结合使其功能受损, 进而出现溶血性输血反应^[14], 无

■创新盘点

输血对肝移植术后各种并发症发生的影响, 从输血剂量、输血次数、输血成分进行了分别研究, 比较全面地反应输血对肝移植术后并发症的影响。

■名词解释

胆道并发症: 胆道并发症主要包括胆道狭窄、胆漏、胆道结石、胆泥、管型、胆汁瘤、胆道出血及壶腹部功能障碍等, 其中胆道狭窄和胆漏最为常见, 约占70%, 主要发生在肝移植术后早期; 再灌注损伤: 遭受一定时间缺血的组织细胞恢复血流(再灌注)后, 组织损伤程度迅速增剧的情况, 缺血-再灌注损伤是肝脏大手术(包括肝切除及肝移植)后不可避免的过程, 是导致器官移植后脏器失活的重要原因之一, 其危害性仅次于免疫排斥。

表 2 输血组和未输血组各项指标的比较

指标	输血组	未输血组	χ^2 值/ <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	371	15		
性别[男, <i>n</i> (%)]	296(79.78)	13(86.67)	$\chi^2 = 0.1052$	0.7456
腹水[<i>n</i> (%)]	14(93.33)	367(98.92)	$\chi^2 = 0.5070$	0.4764
肝性脑病[<i>n</i> (%)]	10(66.67)	248(66.85)	$\chi^2 = 0.0703$	0.7908
上腹部手术史[<i>n</i> (%)]	4(26.67)	134(36.12)	$\chi^2 = 0.2247$	0.4540
门脉高压[<i>n</i> (%)]	9(60.00)	241(64.96)	$\chi^2 = 0.1554$	0.6934
原发病[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 0.5511$	0.9683
乙型肝炎感染	245(66.04)	9(60.00)		
丙型肝炎感染	19(5.12)	1(6.67)		
酒精性肝病	18(4.85)	1(6.67)		
重叠感染 ¹	56(5.09)	3(20.00)		
其他	33(8.89)	1(6.67)		
TBIL(μmol/L)	121.07 ± 59.31	105.01 ± 38.03	<i>t</i> = 1.563	0.1190
ALB(g/L)	33.53 ± 4.91	34.73 ± 7.02	<i>t</i> = 0.912	0.3620
CRE(μmol/L)	87.37 ± 46.78	80.20 ± 11.37	<i>t</i> = 0.592	0.5540
CHE(U/L)	2797.38 ± 1625.51	3342.53 ± 866.01	<i>t</i> = 1.290	0.2000
PT(s)	18.03 ± 5.76	15.41 ± 2.59	<i>t</i> = 1.746	0.0820
PTA(%)	55.93 ± 20.38	59.14 ± 12.08	<i>t</i> = 0.607	0.5440

¹重叠感染包括丙型肝炎乙型肝炎重叠感染, 酒精性肝病合并乙型肝炎感染, 酒精性肝病合并丙型肝炎感染, 因为未输血组过少而进行合并。TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CRE: 肌酐; CHE: 胆碱酯酶; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度。

表 3 输血次数对输血并发症发生的影响 *n*(%)

并发症	0次	1-5次	6-10次	≥11次	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	15	314	44	15		
感染	2(13.3)	95(30.3)	34(77.3) ^{ac}	12(80.0) ^{ac}	52.328	0.000
水电紊乱	1(6.7)	57(18.2)	10(22.7)	7(46.7) ^{ac}	9.336	0.025
再灌注损伤	0(0.0)	52(16.6) ^a	15(34.1) ^{ac}	8(53.3) ^{ac}	22.409	0.000
胆道并发症	1(6.7)	23(7.3)	7(15.9)	2(13.3)	4.176	0.243
肾损伤	1(6.7)	23(7.3)	2(4.5)	4(26.7)	8.261	0.041
MODS	0(0.0)	6(1.9)	1(2.3)	3(20.0)	19.100	0.000
血栓	0(0.0)	4(1.3)	1(2.3)	0(0.0)	0.727	0.867
腹腔内出血	1(6.7)	21(6.7)	7(15.9)	2(13.3)	5.096	0.165
精神并发症	0(0.0)	14(4.5) ^a	7(15.9) ^a	3(20.0) ^a	14.705	0.002

^a*P* < 0.05 vs 0次, ^c*P* < 0.05 vs 1-5次。MODS: 多脏器功能不全综合征。

效输血也会增加^[15], 被破坏的红细胞、血小板增多, 其破坏产物在血液内代谢的过程也是对肾脏损伤的过程, 一旦肾脏损伤就会诱发肝肾综合征, 继而诱发水电解质紊乱, 因此输血诱发的术后各并发症之间具有互相促进的作用, 因此应根据患者的具体情况尽量减少血液输注的次数。

输血是创伤术后感染性并发症发生的独立危险因素, 而与疾病的严重程度无关^[16]。本回

顾性分析还发现随着红细胞、血浆、血小板及输血总量的增加, 各种并发症的发生风险也会增加, 其中红细胞超过10 U、血浆超过20 U、血小板超过2 U, 用血总量>20000 mL后并发症的发生比少量输血者大大增加。尤其是红细胞和血浆, 会导致几乎全部的并发症发生率升高, 这与其他研究关于其他手术的研究^[5,17,18]结果相似。红细胞在储存过程中伴随着损伤的发生, 大量的动物研究^[9]已证实这种储存损伤引起了

表 4 红细胞输注剂量对并发症发生的影响 $n(\%)$

并发症	0-5 U	6-10 U	11-20 U	≥ 21 U	χ^2 值	P值
<i>n</i>	140	122	95	29		
感染	38(27.1)	36(29.5)	43(45.3) ^{ac}	27(93.1) ^{ace}	50.530	0.000
水电紊乱	21(15.0)	15(12.3)	28(29.5) ^{ac}	11(37.9) ^{ac}	18.185	0.000
再灌注损伤	17(12.1)	15(12.3)	25(26.3) ^{ac}	8(27.6) ^{ac}	12.488	0.001
胆道并发症	9(6.4)	8(6.6)	10(10.5)	6(20.7) ^{ac}	7.366	0.016
肾损伤	7(5.0)	9(7.4)	8(8.4)	6(20.7) ^{ac}	8.334	0.012
MODS	1(0.7)	0(0.0)	8(8.4) ^{ac}	1(3.4)	14.822	0.004
血栓	1(0.7)	1(0.8)	3(3.2)	0(0.0)	2.618	0.262
腹腔内出血	5(3.6)	9(7.4)	12(12.6)	5(17.2) ^{ac}	9.893	0.001
精神并发症	5(3.6)	6(4.9)	9(9.5)	4(13.8) ^a	6.616	0.010

^a $P < 0.05$ vs 0-5 U; ^c $P < 0.05$ vs 6-10 U; ^e $P < 0.05$ vs 11-20 U. MODS: 多脏器功能不全综合征.

表 5 血浆输注剂量对并发症发生的影响 $n(\%)$

并发症	0-5.0 U	5.1-10.0 U	10.1-20.0 U	>20.0 U	χ^2 值	P值
<i>n</i>	21	53	167	145		
感染	4(19.0)	10(18.9)	43(25.7)	87(60.0) ^{ace}	52.164	0.000
代谢紊乱	1(4.8)	7(13.2)	27(16.2)	40(27.6) ^{ace}	11.494	0.001
再灌注损伤	0(0.0)	3(5.7)	26(15.6) ^{ac}	46(31.7) ^{ace}	27.073	0.000
胆道并发症	1(4.8)	3(5.7)	11(6.6)	8(5.5)	0.230	0.558
肾损伤	1(4.8)	2(3.8)	10(6.0)	17(11.7)	5.349	0.022
MODS	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	8(5.5)	5.945	0.004
血栓	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	4(2.8)	2.732	0.050
腹腔内出血	1(4.8)	3(5.7)	7(4.2)	20(13.8) ^e	10.558	0.007
精神并发症	0(0.0)	3(5.7)	5(3.0)	16(11.0) ^e	8.908	0.006

^a $P < 0.05$ vs 0-5.0 U; ^c $P < 0.05$ vs 5.1-10.0 U; ^e $P < 0.05$ vs 10.1-20.0 U. MODS: 多脏器功能不全综合征.

表 6 血小板输注剂量对并发症发生的影响 $n(\%)$

并发症	0 U	0.1-2.0 U	2.1-4.0 U	>4.0 U	χ^2 值	P值
<i>n</i>	196	172	13	5		
感染	48(24.5)	84(48.8) ^a	7(53.8) ^a	4(80.0) ^a	29.134	0.000
代谢紊乱	28(14.3)	42(24.4) ^a	2(15.4)	3(60.0) ^a	10.619	0.004
再灌注损伤	20(10.2)	47(27.3) ^a	6(46.2) ^a	2(40.0)	25.275	0.000
胆道并发症	8(4.1)	21(12.2) ^a	2(15.4)	2(40.0) ^a	14.490	0.000
肾损伤	10(5.1)	5(2.9)	4(30.8)	1(20.0)	14.410	0.056
MODS	3(1.5)	7(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	2.843	0.293
血栓	2(1.0)	3(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1.870	0.547
腹腔内出血	17(8.7)	12(7.0)	2(15.4)	0(0.0)	1.750	0.438
精神并发症	8(4.1)	15(8.7)	0(0.0)	1(20.0)	6.561	0.030

^a $P < 0.05$ vs 0 U. MODS: 多脏器功能不全综合征.

同行评价

本文通过回顾性研究分析418例肝移植患者病例资料,探讨输血对肝移植患者术后并发症发生的影响,具有一定的临床运用价值.

许多输血不良反应,也与患者预后如多器官衰竭、死亡率等有关,大量输注必然会增加并发症的发生风险.血浆中含有丰富的血浆蛋白抗

原及白细胞产物,是输血不良反应产生最多的血液制品,其输注剂量及次数的增加会促进抗体的产生及并发症的发生.因此,中国人民解

表 7 输血总量对并发症发生的影响 *n*(%)

并发症	0-5000 mL	5001-10000 mL	10001-20000 mL	χ^2 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	268	89	29		
感染	69(25.75)	35(39.33)	19(65.52) ^{ac}	22.030	0.000
代谢紊乱	29(10.82)	20(22.47)	10(34.48) ^a	15.929	0.000
再灌注损伤	30(11.19)	21(23.60) ^a	10(34.48) ^a	15.945	0.000
胆道并发症	15(5.60)	9(10.11)	9(31.03) ^a	22.019	0.000
肾损伤	16(5.97)	8(8.99)	6(20.69)	8.149	0.017
MODS	3(1.12)	3(3.37)	2(6.90)	5.264	0.072
血栓	2(0.75)	3(3.37)	1(3.45)	3.742	0.154
腹腔内出血	14(5.22)	11(12.36)	6(20.69)	11.408	0.003
精神并发症	8(2.99)	8(8.99)	8(27.59) ^a	28.684	0.000

^a*P*<0.05 vs 0-5000 mL; ^c*P*<0.05 vs 5001-10000 mL.

放军第302医院对于肝移植手术时, 都提供滤白的血液制品, 可以减少白细胞及其产物对机体的刺激. 数据分析显示血小板超过2 U后并不会导致全部的并发症发生增加, 这应该与血小板每个剂量较少有关, 2 U毕竟也才400 mL. 研究表明围术期限制性输血不仅能降低并发症的发生, 而且对预后也是有益的, 因此不能盲目地追求患者的血红蛋白提升至正常范围、凝血功能纠正至正常, 而是根据患者的具体情况, 尽量减少输血的剂量和次数.

本文属于回顾性分析, 虽然制定了严格的筛选标准, 这种标准只能建立在查阅病例的基础上完成, 难免有所偏差, 另外, 本研究为单中心研究, 例数有限, 因此希望能够进行多中心大样本的研究证实肝移植围术期输血次数和输血量对并发症发生的影响大小. 还可以针对这个问题进行前瞻性多因素分析.

总之, 肝移植围术期输血次数和输血量越多会增加术后并发症发生的机会.

4 参考文献

1 邵明, 吕先萍, 王静. 肝移植术中输血量的预测因素分析. 中国输血杂志 2012; 25: 1291-1294

2 Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6146-6158 [PMID: 24876736 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146]

3 Sahu S, Hemlata A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 543-551 [PMID: 25535415 DOI: 10.4103/0019-5049.144650]

4 Álvarez P, Carrasco R, Romero-Dapuerto C, Castillo RL. Transfusion-Related Acute Lung Injured (TRALI): Current Concepts. *Open Respir Med J* 2015; 9: 92-96 [PMID: 26312100 DOI: 10.2174/1874306401509010092]

5 庄远, 张冬青, 王淑英, 周武, 潘纪春, 汪德清. 围术期输血对患者术后感染的影响. 中国实验血液学杂志 2013; 21: 214-217

6 Liu L, Wang Z, Jiang S, Shao B, Liu J, Zhang S, Zhou Y, Zhou Y, Zhang Y. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e64261 [PMID: 23741309 DOI: 10.1371/journal.pone.0064261]

7 Li L, Zhu D, Chen X, Huang Y, Ouyang M, Zhang W. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion is Associated With Worse Clinical Outcome for Patients Undergoing Gastric Carcinoma Surgery: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1574 [PMID: 26426632 DOI: 10.1097/MD.0000000000001574]

8 Sun RC, Button AM, Smith BJ, Leblond RF, Howe JR, Mezhir JJ. A comprehensive assessment of transfusion in elective pancreatotomy: risk factors and complications. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 627-635 [PMID: 23423430 DOI: 10.1007/s11605-013-2169-6]

9 Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, Alfieri GM, Powers KS, Phipps R, Spinelli SL, Swartz M, Gensini F, Daugherty LE, Nazarian E, Rubenstein JS, Sweeney D, Eaton M, Blumberg N. Longer RBC storage duration is associated with increased postoperative infections in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 227-235 [PMID: 25607740 DOI: 10.1097/PCC.0000000000000320]

10 Vlaar AP, Cornet AD, Hofstra JJ, Porcelijn L, Beishuizen A, Kulik W, Vroom MB, Schultz MJ, Groeneveld AB, Juffermans NP. The effect of blood transfusion on pulmonary permeability in cardiac surgery patients: a prospective multicenter cohort study. *Transfusion* 2012; 52: 82-90 [PMID: 21745211 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03231.x]

11 Koch C, Li L, Figueroa P, Mihaljevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1410-1418 [PMID: 19853083 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.020]

12 Fragkou PC, Torrance HD, Pearse RM, Ackland GL, Prowle JR, Owen HC, Hinds CJ, O'Dwyer MJ. Perioperative blood transfusion is associated

- with a gene transcription profile characteristic of immunosuppression: a prospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18: 541 [PMID: 25270110 DOI: 10.1186/s13054-014-0541-x]
- 13 Shu H, Liu K, He Q, Zhong F, Yang L, Li Q, Liu W, Ye F, Huang W. Ulinastatin, a protease inhibitor, may inhibit allogeneic blood transfusion-associated pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome and improve postoperative recovery. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1: s109-s118 [PMID: 23736923 DOI: 10.2450/2013.0224-12]
 - 14 王洪远, 陈萍, 林新梅, 石德清, 黄学平, 张洪为, 刘红. 116例输血不良反应的调查分析. *中国医学创新* 2014; 11: 63-65
 - 15 饶美英, 叶水文, 张楠. 多次输血患者血小板抗体检测及输注效果分析. *中国输血杂志* 2013; 26: 891-892
 - 16 赵祎莉, 江山平, 王大强, 黄广南. 术中输血量与肝癌术后肺部并发症的关系. *岭南现代临床外科* 2007; 7: 41-43
 - 17 Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, Fleisher L, Beaupre L, Macaulay W, Rhoads GG, Paris B, Zagorin A, Sanders DW, Zakriya KJ, Magaziner J. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1183-1189 [PMID: 25499165 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62286-8]
 - 18 Perel P, Clayton T, Altman DG, Croft P, Douglas I, Hemingway H, Hingorani A, Morley KI, Riley R, Timmis A, Van der Windt D, Roberts I. Red blood cell transfusion and mortality in trauma patients: risk-stratified analysis of an observational study. *PLoS Med* 2014; 11: e1001664 [PMID: 24937305 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001664]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚

■背景资料

乙型肝炎而引起的肝硬化是肝硬化发生的重要原因之一, 严重影响了乙型肝炎患者的生活质量。目前临床医师的主要目标为阻止或者延缓乙型肝炎向肝硬化的发展。临床上多采用恩替卡韦来治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化, 恩替卡韦能够使患者的血清HBV DNA快速降低至检测线之下, 且耐药率较低。

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科 浙江省嘉兴市 314000

蔡建刚, 主治医师, 主要从事传染病的研究。

作者贡献分布: 此课题由黄志刚设计; 研究过程及数据分析由蔡建刚、刘芙蓉及朱婷婷共同实施完成; 本论文写作由蔡建刚完成。

通讯作者: 蔡建刚, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科。
3056127164@qq.com
电话: 0573-82852851-34550

收稿日期: 2016-02-25
修回日期: 2016-03-15
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-28

Clinical efficacy of silybin combined with entecavir for treatment of patients with post-hepatitis cirrhosis

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang, Department of Infectious Diseases, Zhengjiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Gang Cai, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Zhengjiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, 16 Nanhui Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. 3056127164@qq.com

Received: 2016-02-25
Revised: 2016-03-15
Accepted: 2016-03-23
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of silybin combined

with entecavir in the treatment of patients with post-hepatitis cirrhosis.

METHODS: One hundred patients with post-hepatitis cirrhosis treated from January 2014 to December 2015 at Zhengjiang Armed Police Hospital Jiaying Branch were selected and randomly divided into an experimental group and a control group, with 50 cases in each group. The experimental group was given silybin with entecavir, while the control group was given entecavir alone.

RESULTS: Before treatment, there was no difference in the indicators of liver function between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, liver function of both groups was significantly improved ($P < 0.05$), and the improvement was significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no difference in indicators of hepatic fibrosis between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, hepatic fibrosis of both groups was improved significantly ($P < 0.05$) and the improvement was significantly better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). Two patients in the experiment group had bitter taste, dizziness, fatigue, abdominal discomfort and other symptoms, while one patient in the control group had bitter taste and abdominal discomfort symptoms. No serious adverse reactions including allergy occurred in either group.

CONCLUSION: Silybin with entecavir can significantly improve liver function and liver fibrosis in patients with post-hepatitis cirrhosis.

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Silybin; Entecavir; Post-hepatitis cirrhosis; Liver histology

Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG. Clinical efficacy of silybin combined with entecavir for treatment of patients with post-hepatitis cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1898-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1898.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1898>

摘要

目的: 探讨水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。

方法: 选取2014-01/2015-12武警浙江省总队医院嘉兴分院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者100例, 采用随机数表法将100例患者分为实验组和对照组, 各50例。给予实验组患者恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗, 给予对照组患者恩替卡韦治疗。

结果: 治疗前两组患者的肝功能指标无差异($P>0.05$), 治疗后两组患者的肝功能指标较治疗前均显著改善($P<0.05$)。实验组患者的肝功能情况显示优于对照组患者的肝功能情况($P<0.05$)。治疗前两组患者的肝纤维化指标无差异($P>0.05$), 治疗后两组患者的肝纤维化指标较治疗前均显著改善($P<0.05$)。实验组患者的肝纤维化指标情况显示优于对照组患者的肝纤维化指标情况($P<0.05$)。实验组患者有2例出现口苦、头晕、疲乏、腹部不适等症状, 对照组患者有1例出现口苦、腹部不适的症状。两组患者均没有出现过敏等不良反应。

结论: 恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗乙型肝炎肝硬化能够显著改善患者的肝功能、改善患者肝纤维化指标的情况, 可以在临床上进一步推广和使用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 水飞蓟宾; 恩替卡韦; 乙型肝炎肝硬化; 肝组织学

核心提示: 本文探讨水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效, 结果显示恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗能够显著改善患者的肝功能、肝纤维化指标的情况, 在临床上有一定的应用价值。

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚. 水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1898-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1898.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1898>

0 引言

由乙型肝炎而引起的肝硬化是肝硬化发生的重要原因之一, 严重影响了乙型肝炎患者的生活质量^[1]。目前临床医师的主要目标为阻止或者延缓乙型肝炎向肝硬化的发展。临床上多采用恩替卡韦来治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化, 恩替卡韦能够使患者的血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA快速降低至检测线之下, 且耐药率较低^[2]。有研究^[3,4]指出使用恩替卡韦联合水飞蓟宾能够显著提高临床疗效, 改善患者的肝功能。因而本文选取2014-01/2015-12武警浙江省总队医院嘉兴分院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者100例为研究对象, 对恩替卡韦联合水飞蓟宾对乙型肝炎肝硬化患者肝组织学的影响进行了探究。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12武警浙江省总队医院嘉兴分院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者100例。其中男62例, 女38例。年龄为34-65岁, 平均年龄为45.2岁±11.6岁。采用随机数表法将100例患者分为实验组和对照组, 各50例。实验组中男30例, 女20例。年龄为33-64岁, 平均年龄为49.6岁±12.7岁。对照组中31例, 女19例。年龄为32-65岁, 平均年龄为48.9岁±11.8岁。比较两组患者的年龄、性别等差异不具有统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。纳入标准: (1)经临床诊断为乙型肝炎肝硬化患者; (2)HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ copies/mL者; (3)已签署知情书并自愿参加本研究。排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)合并多种急慢性疾病或免疫系统疾病者; (3)严重精神疾病患者。恩替卡韦, 商品名: 博路定, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: 国药H20052237; 水飞蓟宾胶囊, 商品名: 水林佳, 天津天士力制药股份有限公司, 批准文号: H20040299。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 给予实验组患者恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗, 对照组患者恩替卡韦治疗, 共48 wk。

■ 研发前沿

该研究对恩替卡韦联合水飞蓟宾对乙型肝炎肝硬化患者肝组织学的影响进行了探讨, 并准确的了解患者的需求, 快速抑制乙型肝炎病毒的复制过程, 进而改善干细胞炎症, 达到抑制肝纤维化的目的。预防细胞癌变和抗肝纤维化。因而达到较好的临床疗效, 并且能够达到保肝的目的, 提高患者的肝功能。

■ 相关报道

水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效已经虽有报道, 但不系统全面。且本次研究对水飞蓟宾联合恩替卡韦引入并进行重点阐述。

■ 创新点

本次研究对水飞蓟宾联合恩替卡韦引入进行深入的分析, 并且从不同的角度和客观指标进行阐述水飞蓟宾联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的优越性, 尤其对提高患者的肝功能, 文章的观点鲜明, 创新性也相对比较强。

表 1 治疗前后两组患者的肝功能指标比较 (n = 50)

分组	时间	ALB(g/L)	PT(s)	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)
实验组	治疗前	23.2 ± 4.9	14.8 ± 2.5	112.4 ± 10.2	38.3 ± 7.7
	治疗后	36.4 ± 5.1 ^a	11.6 ± 3.7 ^a	49.3 ± 6.2 ^b	24.6 ± 4.7 ^a
对照组	治疗前	32.1 ± 5.4	14.7 ± 2.4	110.2 ± 10.5	36.5 ± 5.4
	治疗后	35.3 ± 5.7	12.1 ± 2.9	61.3 ± 8.3	27.3 ± 5.7

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组. ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素.

表 2 治疗前后两组患者的肝纤维化指标比较 (n = 50, mean ± SD, μg/L)

分组	时间	LN	HA	PCIII	C-IV
实验组	治疗前	179.2 ± 14.9	276.5 ± 26.2	169.2 ± 13.2	119.9 ± 17.3
	治疗后	97.4 ± 15.1 ^a	105.3 ± 28.3 ^b	95.6 ± 11.3 ^b	69.8 ± 19.6 ^a
对照组	治疗前	176.1 ± 15.4	273.4 ± 29.2	167.6 ± 18.8	119.6 ± 16.3
	治疗后	105.3 ± 15.7	152.4 ± 24.7	123.7 ± 15.3	77.5 ± 13.2

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组. LN: 层黏连蛋白; HA: 血清透明质酸; PCIII: III型前胶原; C-IV: IV型胶原.

(1)实验组: 恩替卡韦每日口服1次, 0.5 mg/次. 水飞蓟宾胶囊每日口服3次, 105 mg/次; (2)对照组: 每日口服恩替卡韦1次, 0.5 mg/次; (3)两组患者的疗程均为48 wk. 均予常规保肝、支持治疗.

1.2.2 观察指标: 认真观察两组患者的血常规、血糖、肝功能和肾功能等情况. 每2 mo对患者的HBV DNA和乙型肝炎标志物(HBV-M)进行一次检测, 其中HBV DNA定量<1.0×10³ copies/mL为阴性, 乙型肝炎e抗体(anti-hepatitis B virus e antibody, HBeAb)≤1.0 S/CO为阴性, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)<280 PEIU/L为阴性. 并检测患者的白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)以及凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 对血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III型前胶原(pre collagen III, PCIII)、IV型胶原(collagen IV, C-IV)、层黏连蛋白(laminin protein, LN)进行检测, 采用B超观察患者的门静脉变化和肝脾大小. 并对患者的不良反应进行观察.

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析, 计数资料以频数表示, 比较采用χ²检验. 计量结果用mean±SD表示, 采用独立样本t检验, 以P<0.05差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后两组患者的肝功能指标比较 研究结果显示, 治疗前两组患者的肝功能指标差异不具有统计学意义(P>0.05), 治疗后两组患者的肝功能指标较治疗前均显著改善, 比较差异具有统计学意义(P<0.05). 治疗后, 实验组患者的肝功能情况显示优于对照组患者的肝功能情况, 比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 治疗前后两组患者的肝纤维化指标比较 研究结果显示, 治疗前两组患者的肝纤维化指标差异不具有统计学意义(P>0.05), 治疗后两组患者的肝纤维化指标较治疗前均显著改善, 比较差异具有统计学意义(P<0.05). 治疗后, 实验组患者的肝纤维化指标情况显示优于对照组患者的肝纤维化指标情况, 比较差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 不良反应 研究结果显示, 实验组患者有2例出现口苦、头晕、疲乏、腹部不适等症状, 对照组患者有1例出现口苦、腹部不适的症状. 两组患者均没有出现过敏等不良反应.

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展而来的, 其病理学定义为弥漫性纤维化伴有假小叶形成^[5,6]. 造成肝硬化的远远为乙型肝炎病毒在干细胞中不断被复制, 进而使干细胞遭受损伤.

因此临床上常将肝硬化定义为不可逆的肝病终末期, 但是近几年有研究指出, 早期肝纤维化是可逆的, 治疗的关键为抗病毒, 虽然抗病毒不能将肝脏的病理改变进行完全逆转, 但是能够抑制病毒的复制, 进而阻断或延缓疾病的发展速度, 减少并发症的发生率^[7]. 临床上多采用水飞蓟素制剂、甘草酸制剂、双环醇和多不饱和卵磷脂制剂等来进行抗病毒, 并对肝脏的生活指标进行改善^[8,9]. 恩替卡韦能够使患者的血清HBV DNA快速降低至检测线之下, 且耐药率较低, 临床上多采用恩替卡韦来治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化^[10]. 为了能够更好的改善患者的肝功能, 改善临床疗效, 本文进行了探究.

水飞蓟宾是含有高纯度水飞蓟宾的纯天然高品质药物, 能够保肝、降酶, 对肝细胞膜进行稳定和修复, 调节肝脂肪代谢, 进而减轻乙型肝炎等其他有毒物质引起的脂质过氧化反应, 防止肝内谷胱甘肽被耗竭而造成细胞膜磷脂构成发生改变^[11,12]. 同时水飞蓟宾还能够清除自由基, 提高肝脏的解毒功能, 达到较好的保肝和治肝的功效^[13]. 同时对于慢性肝硬化患者, 水飞蓟宾还能够抑制腹水的形成, 提高血浆白蛋白^[14]. 因此近年来临床将恩替卡韦联合水飞蓟宾应用于对乙型肝炎肝硬化患者的治疗中. 本文研究结果显示, 治疗前两组患者的肝功能指标和肝纤维化指标差异不具有统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患者的肝功能指标和肝纤维化指标较治疗前均显著改善($P<0.05$). 治疗后, 实验组患者的肝功能和肝纤维化指标情况显示优于对照组患者的肝功能情况($P<0.05$). 这说明了使用恩替卡韦联合水飞蓟宾较单纯使用恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者具有较好的临床疗效^[15]. 这可能是由于恩替卡韦能够快速抑制乙型肝炎病毒的复制过程, 进而改善干细胞炎症, 达到抑制肝纤维化的目的^[16,17]. 其次水飞蓟宾能够预防细胞癌变和抗肝纤维化. 因而恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗乙型肝炎肝硬化能够达到较好的临床疗效, 并且能够达到保肝的目的, 提高患者的肝功能^[18]. 同时治疗期间患者未发生严重不良反应, 这说明恩替卡韦和水飞蓟宾在治疗乙型肝炎肝硬化方面具有一定的协同作用^[19].

总之, 恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗乙型肝炎

肝硬化能够显著改善患者的肝功能、改善患者肝纤维化指标的情况, 可以在临床上进一步推广和使用^[20].

4 参考文献

- 1 Rauscher I, Eiber M, Ganter C, Martirosian P, Safi W, Umgelter A, Rummeny EJ, Holzapfel K. Evaluation of T1ρ as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 900-904 [PMID: 24661616 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.017]
- 2 朱刚剑, 苏传真, 王健, 范瑞琴, 王显耀, 孙娜. 恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者过程中血清甲状腺激素的变化. *实用医学杂志* 2013; 29: 461-463
- 3 李惠珍, 周小平, 李玉珍, 陈蕊丽. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化2年疗效观察. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 384-385
- 4 Buadu A, Meyer MA. Small liver nodule detection with a high-frequency transducer in patients with chronic liver disease: report of 3 cases. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 355-359 [PMID: 23341394]
- 5 赵蔚, 张英. HBeAg阴性和阳性乙型肝炎肝硬化患者血常规、肝功能、HBV DNA、Child-Pugh分级对比分析. *山西医科大学学报* 2014; 45: 736-739
- 6 朱倩, 乔国梁, 晏建军, 吴孟超, 严以群. 乙型肝炎肝硬化相关早期肝癌切除术后预后. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 258-264
- 7 王燕. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化高胆红素血症60例. *陕西医学杂志* 2012; 41: 1060-1062
- 8 管小涛, 兰小青, 乔龙. 水飞蓟宾胶囊治疗慢性丙肝的临床观察. *中国民间疗法* 2013; 21: 46-47
- 9 张立真. 水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝病疗效观察. *实用医技杂志* 2014; 21: 538-539
- 10 常晋芳, 王霞. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物联合干扰素治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病临床研究. *山西医药杂志(下半月版)* 2013; 42: 801-803
- 11 寇玉坤. 恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化失代偿期42例近期疗效观察. *中国临床实用医学* 2010; 4: 178-180
- 12 杨晓玲, 李嘉, 周莉, 王婧涵, 刘均娟, 高敏. 恩替卡韦初治代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者96周疗效比较. *天津医科大学学报* 2014; 20: 204-208
- 13 郝瑞军. 水飞蓟宾对乙型肝炎肝硬化患者纤维化指标及FibroScan值的影响. *临床合理用药杂志* 2011; 4: 23-24
- 14 赵彩霞. 恩替卡韦联合水飞蓟宾对慢性乙型肝炎患者外周血树突状细胞及淋巴细胞亚群的影响. *医药前沿* 2014; 4: 147-148
- 15 尤红, 吴晓宁, 王倩怡, 吴鹏, 从瑞, 杨爱婷, 欧晓娟, 马红, 张福奎, 王宝恩, 贾继东. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期和失代偿期的2年抗病毒疗效比较. *首都医科大学学报* 2010; 31: 563-565
- 16 姚翀, 郑慧, 王迪, 李晓金, 李朝密, 万颖. 组织声学结构定量技术评价恩替卡韦治疗早期肝硬化的研究. *安徽医科大学学报* 2015; 50: 1507-1509
- 17 苏毅, 杨方万, 李传腾, 侯丽, 刘丽娟, 刘霞. 恩替卡韦治疗骨髓干细胞移植乙型肝炎肝硬化患者HBV血清检测的水平变化. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 2286-2288
- 18 吴抗源, 周秀琳. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化2a疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2013; 22: 842-843

■应用要点

该研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 尤其是恩替卡韦联合水飞蓟宾治疗乙型肝炎肝硬化能够显著改善患者的肝功能、改善患者肝纤维化指标的情况.

同行评价

本研究观点鲜明、可读性比较强, 文章的摘要明确, 全文概述也比较完整, 且重点也相对突出. 文章条理清晰, 文字简明扼要, 应用价值高, 对同行具较好的指导意义.

19 苟卫, 王燕玲, 徐筱玮, 徐文伟. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病的临床观察. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 456-458

20 周培, 陈辉, 王鲁文, 龚作炯. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的近期疗效及安全性. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 27-30

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎危险因素的Meta分析

申红霞, 娄小平, 苒新伟, 郑晓, 杜文婷, 赵贝贝, 王文娟

申红霞, 娄小平, 郑晓, 杜文婷, 赵贝贝, 王文娟, 郑州大学第一附属医院护理部 河南省郑州市 450052

苒新伟, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

申红霞, 在读硕士, 主要从事慢性病管理的研究.

作者贡献分布: 娄小平与申红霞对此文所作贡献均等; 此课题由娄小平与申红霞设计; 文献筛选由苒新伟、杜文婷及郑晓完成; 数据分析由赵贝贝与王文娟完成; 本论文写作由娄小平与申红霞完成.

通讯作者: 娄小平, 主任护师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院护理部.
m13592631704@163.com
电话: 0371-66913269

收稿日期: 2016-03-06
修回日期: 2016-03-24
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-04-28

Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis

Hong-Xia Shen, Xiao-Ping Lou, Xin-Wei Chang, Xiao Zheng, Wen-Ting Du, Bei-Bei Zhao, Wen-Juan Wang

Hong-Xia Shen, Xiao-Ping Lou, Xiao Zheng, Wen-Ting Du, Bei-Bei Zhao, Wen-Juan Wang, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xin-Wei Chang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Ping Lou, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. m13592631704@163.com

Received: 2016-03-06

Revised: 2016-03-24
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To systematically identify the risk factors for spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic patients.

METHODS: PubMed, Web of Science, OVID, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese BioMedical Literature Database (CBM) and Wanfang databases were searched to retrieve studies evaluating the risk factors for SBP in cirrhotic patients. The quality of the included papers was evaluated according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) score. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software.

RESULTS: A total of 31 studies were included, involving 2125 cases in the case group and 5755 cases in the control group. The results showed that SBP history (OR = 6.70, 4.68-9.59), gastrointestinal hemorrhage (OR = 3.39, 2.38-4.84), constipation (OR = 3.97, 2.58-6.11), Child-Pugh classification C (OR = 3.51, 2.56-4.81), low level of serum albumin (WMD = -3.47, -4.76--2.17), high level of serum total bilirubin (WMD = 19.06, 12.56-25.56), low level of total ascites protein (≤ 10 g/L) (OR = 6.63, 5.62-7.63) and prolonged prothrombin time (PT) (WMD = 2.01, 1.22-2.8) were risk factors for SBP in cirrhotic patients. Child-Pugh classification A (OR = 0.21, 0.11-0.41) and high level of total ascites protein (> 10 g/L) (OR = 0.15, 0.12-0.19) were protective factors for SBP in cirrhotic patients. Age, gender, posthepatic

背景资料

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化患者常见并发症之一, 预后较差、病死率较高. 如何减少SBP的发生, 从而降低肝硬化患者的病死率至关重要. 目前国内外关于肝硬化患者SBP的危险因素仍有不同的报道.

同行评议者

智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

■ 研究前沿

近年来, 国内外学者对肝硬化患者SBP发生的具体危险因素研究较多, 多项研究认为既往SBP史、肝功能Child-Pugh分级、腹水蛋白、消化道出血与肝硬化并发SBP密切相关, 但研究结果仍存在争议。

cirrhosis, hepatic encephalopathy, Child-Pugh classification B and diabetes had no significant association with SBP in cirrhotic patients.

CONCLUSION: SBP in cirrhotic patients is closely associated with multiple risk factors, and attention should be paid to these factors and corresponding preventive measures should be taken to reduce the incidence of SBP and prolong the survival of cirrhotic patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Risk factors; Meta-analysis

Shen HX, Lou XP, Chang XW, Zheng X, Du WT, Zhao BB, Wang WJ. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1903-1909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1903.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1903>

摘要

目的: 综合分析肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的危险因素, 为临床制定有效的预防控制措施提供科学依据。

方法: 计算机检索数据库PubMed、Web of Science、OVID, 中国学术期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、万方数据库中发表的有关国内外肝硬化患者SBP相关危险因素的研究, 筛选出符合纳入排除标准的文献, 参照纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入文献进行质量评价, 应用RevMan 5.3软件进行Meta分析。

结果: 共纳入31篇文献, 累计样本量病例组2125例, 对照组5755例。结果显示既往SBP史($OR = 6.70, 4.68-9.59$)、消化道出血($OR = 3.39, 2.38-4.84$)、便秘($OR = 3.97, 2.58-6.11$)、Child-Pugh分级C级($OR = 3.51, 2.56-4.81$)、低血清白蛋白($WMD = -3.47, -4.76--2.17$)、高血清总胆红素($WMD = 19.06, 12.56-25.56$)、腹水蛋白 ≤ 10 g/L($OR = 6.63, 5.62-7.63$)、凝血酶原时间延长($WMD = 2.01, 1.22-2.8$)为肝硬化患者SBP的危险因素; Child-Pugh分级A级($OR = 0.21, 0.11-0.41$)和腹水蛋白 > 10 g/L($OR = 0.15,$

$0.12-0.19$)为肝硬化患者SBP的保护因素; 年龄、性别、肝炎后肝硬化、肝性脑病、Child-Pugh分级B级和合并糖尿病与肝硬化患者SBP关系不显著。

结论: 肝硬化患者SBP的发生与多种因素密切相关, 临床中应注重以上指标, 采取相应的防治措施, 降低SBP发生率, 提高肝硬化患者的生存率。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎; 危险因素; Meta分析

核心提示: 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化患者常见而严重的并发症。本研究运用Meta分析方法对国内外相关文献进行统计分析, 旨在总结和探讨肝硬化SBP的危险因素, 为临床预防控制措施提供科学依据。

申红霞, 娄小平, 蒋新伟, 郑晓, 杜文婷, 赵贝贝, 王文娟. 肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎危险因素的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1903-1909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1903.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1903>

0 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是由致病菌经肠道、血液或者淋巴系统引起的腹腔感染, 可由失代偿期肝硬化门脉高压导致肠道菌群紊乱, 致病菌经肠道或循环系统进入腹腔, 引发感染^[1]。SBP是肝硬化患者常见而严重的并发症, 在肝硬化患者中的发生率为8%-30%^[2], 死亡率可达65%-93%^[3]。如何减少SBP的发生, 从而降低肝硬化患者的病死率非常重要。目前国内外关于肝硬化患者SBP的危险因素仍有不同的报道。因此, 本文采用Meta分析方法对国内外相关研究文献进行统计分析, 旨在总结和探讨肝硬化SBP的危险因素, 为临床制定最佳预防控制决策, 实行有效的干预措施提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机检索数据库PubMed、Web of Science、OVID, 中国学术期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库(Chinese

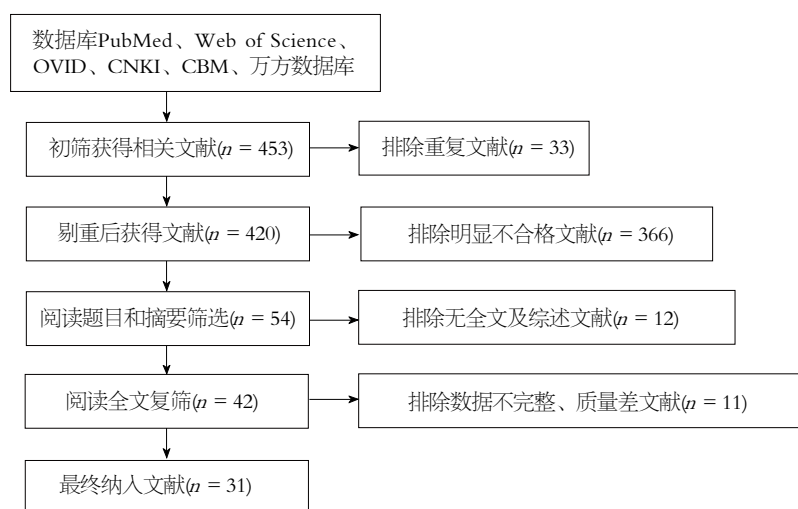


图1 文献筛选流程

BioMedical Literature Database, CBM)、万方数据库, 检索截止日期为2016-01-10. 检索词为“cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, risk factors, influence factors”和“肝硬化、自发性细菌性腹膜炎、危险因素、影响因素”。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: 纳入标准包括: (1)研究内容为肝硬化患者SBP危险因素的一次文献; (2)研究类型为病例对照研究或可分为病例组和对照组比较的研究; (3)研究中可获得详细的数据; (4)文献限定为中英文。SBP诊断标准: (1)存在腹痛、腹胀以及发热症状; (2)腹部有压痛和反跳痛, 且腹部张力增大; (3)腹水增多加快, 利尿治疗效果不佳; (4)腹水检查: 白细胞总数 $>0.5 \times 10^9/L$ 或多形核细胞数 ≥ 250 个/ mm^3 或腹水细菌培养为阳性。肝功能分级按Child-Pugh分级标准分为A、B、C 3级。

1.2.2 文献排除标准: 排除标准包括: (1)动物实验; (2)文献质量差、基本数据不全及失访过多的研究; (3)个案报道或综述; (4)重复发表的研究选择最新的报道。

1.2.3 文献筛选与资料提取: 由两位研究者独立根据纳入与排除标准进行文献筛选和数据提取, 并交叉核对纳入研究的结果, 如果遇分歧由第三研究者决定是否纳入。资料提取的内容包括纳入研究的基本特征、纳入研究的方法学质量评分。

1.2.4 文献质量评价: 纳入研究的方法学质量评价由两位研究者参照纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[4], 通过纳入文献的研究人群选择、组间可比性、暴露

因素的测量3个方面进行质量评价。

统计学处理 采用Revman5.3软件进行统计分析。分类变量采用比值比(odds ratio, OR)和95%CI为指标分析效应量, 连续变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其95%CI为指标分析效应量。进行异质性检验, 若异质性检验结果 $P>0.1$, 则表示研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型; 若异质性检验结果 $P<0.1$, 则表示研究结果间有统计学异质性, 采用随机效应模型。通过改变数据分析模型进行敏感性分析, 说明结果的稳定性及准确性。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献453篇, 剔除后获得文献420篇, 初筛去除366篇, 进一步阅读全文, 严格依照纳入、排除标准筛选后排除23篇, 最后纳入31篇文献^[5-35], 文献筛选流程如图1, 包括30篇中文文献, 1篇英文文献, 其中SBP组2125例, 无SBP组5755例。对纳入研究中提及的肝硬化患者SBP危险因素进行统计, 分别为: 年龄、性别、既往SBP史、肝炎后肝硬化、合并糖尿病、肝性脑病、消化道出血、便秘、Child-Pugh分级、血清白蛋白、血清总胆红素、腹水蛋白、凝血酶原时间。各文献的基本情况如表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 异质性检验结果: 对纳入文献的研究结果进行异质性检验, 结果显示性别、肝炎后肝硬化、肝性脑病和便秘的相关文献异质性检验结果 $P>0.1$, 采用固定效应模型合并效应

■ 相关报道

李进等在研究中指出肝硬化并发SBP与患者的上消化道出血、腹泻、低血清白蛋白、高血清总胆红素密切相关, 临床上应积极治疗患者原发病, 控制病情, 定期检查相关指标, 积极预防SBP发生。

■ 创新盘点

本文应用Meta分析的方法,对有关肝硬化患者SBP危险因素的文献进行了综合分析,并运用统计学方法对各危险因素分析得出了SBP可能的保护因素和危险因素,为临床的早期预防,早期诊断提供科学依据。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	研究地区	样本例数		质量评价
			研究组	对照组	
倪传斌等 ^[6]	2013	海南	80	60	7
桂若虎 ^[6]	2006	湖南	26	30	6
何伟锋等 ^[7]	2013	惠州	206	1123	6
楼凯平 ^[8]	2011	浙江	44	41	6
冯世兵等 ^[9]	2009	北京	21	29	6
占国清等 ^[10]	2011	湖北	135	263	7
费琰等 ^[11]	2014	南通	40	28	7
李蔼炎 ^[12]	2012	广西	80	134	6
刘需祥 ^[13]	2011	贵州	38	102	6
刘模荣等 ^[14]	2002	遵义	44	41	5
袁霞等 ^[15]	2007	广西	48	45	5
郑越超等 ^[16]	2010	浙江	45	133	6
孙波 ^[17]	2013	浙江	100	432	6
朱林 ^[18]	2003	徐州	44	41	5
焦建明等 ^[19]	2006	大理	30	26	5
陈潮文等 ^[20]	2008	广东	42	130	6
刘跃进等 ^[21]	2008	济南	45	148	6
黄初军 ^[22]	2015	云南	41	205	7
冯梦蝶 ^[23]	2012	广西	27	53	7
刘胜昔等 ^[24]	2011	海南	48	48	6
赵艳等 ^[25]	2014	河北	30	320	6
林希等 ^[26]	2007	浙江	40	218	6
王毓麟 ^[27]	2012	天津	64	46	8
赵宁等 ^[28]	2012	沈阳	78	147	7
李进等 ^[29]	2014	广西	88	695	7
金颖等 ^[30]	2009	浙江	52	207	7
李易等 ^[31]	2009	四川	81	295	6
夏亮等 ^[32]	2013	浙江	46	95	8
周晓琳等 ^[33]	2008	湖北	48	54	7
张锦前等 ^[34]	2007	北京	246	159	6
Schwabl等 ^[35]	2015	澳大利亚	168	407	8

量. 其他因素相关文献异质性检验结果 $P<0.1$,提示这些因素各研究结果间均存在异质性,进一步分析异质性原因并进行相应的统计学处理: (1)既往SBP史: 按照逐一排除法,在剔除李蔼炎^[12]文献后既往SBP史相关文献的异质性消失. 原因可能是无SBP组中既往有SBP史的患者比例小,存在选择偏移有关,采用固定效应模型处理; (2)腹水蛋白: 刘需祥^[13]文献中无SBP组腹水蛋白 ≤ 10 g/L患者比例小(3.3%),远远小于其他研究中腹水蛋白 ≤ 10 g/L患者占无SBP组的比例(15%-35%). 剔除刘需祥^[13]文献后,腹水蛋白 ≤ 10 g/L和腹水蛋白 >10 g/L相关文献均同质,采用固定效应模型处理; (3)合并糖尿病: 剔除占国清等^[10]和金颖等^[30]文献后合

并糖尿病相关文献的异质性消失,可能原因是占国清等^[10]和金颖等^[30]文献中无SBP组合并糖尿病的比例大,分别为34%和43%,远远大于其他研究中合并糖尿病患者占无SBP组的比例(3.7%-14.0%),采用固定效应模型处理; (4)年龄、消化道出血、Child-Pugh分级、血清白蛋白、血清总胆红素和凝血酶原时间的相关文献质量较高,文献的分组方法等因素均不会导致文献异质性,故采用随机效应模型处理. 异质性检验结果如表2.

2.2.2 各因素与肝硬化患者SBP关系的Meta分析结果: 既往SBP史、消化道出血、便秘、Child-Pugh分级C级、低血清白蛋白、高血清总胆红素、腹水蛋白 ≤ 10 g/L、凝血酶原时间延长为

表 2 各危险因素的Meta分析结果

因素	篇数	Meta分析模型	异质性检验结果			Meta分析结果		
			χ^2 值	I ² (%)	P值	OR/WMD	95%CI	P值
年龄	16	随机效应模型	45.01	67	<0.01	WMD = 0.25	-0.55-1.61	0.54
性别	26	固定效应模型	15.68	0	0.92	OR = 1.04	0.91-1.17	0.59
既往SBP史	7	固定效应模型	1.40	0	0.97	OR = 6.7	4.68-9.59	<0.05
肝炎后肝硬化	14	固定效应模型	17.96	28	0.16	OR = 0.95	0.73-1.22	0.68
合并糖尿病	8	固定效应模型	10.34	32	0.17	OR = 1.11	0.81-1.53	0.51
肝性脑病	12	固定效应模型	12.54	12	0.32	OR = 1.3	0.95-1.78	0.10
消化道出血	20	随机效应模型	78.10	76	<0.01	OR = 3.39	2.38-4.84	<0.05
便秘	5	固定效应模型	0.93	0	0.92	OR = 3.97	2.58-6.11	<0.05
Child-Pugh分级A	10	随机效应模型	57.71	84	<0.01	OR = 0.21	0.11-0.41	<0.05
Child-Pugh分级B	11	随机效应模型	37.28	73	<0.01	OR = 0.80	0.56-1.14	0.22
Child-Pugh分级C	17	随机效应模型	67.20	76	<0.01	OR = 3.51	2.56-4.81	<0.05
血清白蛋白	8	随机效应模型	66.63	89	<0.01	WMD = -3.47	-4.76--2.17	<0.05
血清总胆红素	6	随机效应模型	40.31	88	<0.01	WMD = 19.06	12.56-25.56	<0.05
腹水蛋白≤10 g/L	10	固定效应模型	5.70	0	0.77	OR = 6.63	5.62-7.63	<0.05
腹水蛋白>10 g/L	10	固定效应模型	5.70	0	0.77	OR = 0.15	0.12-0.19	<0.05
凝血酶原时间	5	随机效应模型	15.99	75	<0.01	WMD = 2.01	1.22-2.80	<0.05

SBP: 自发性细菌性腹膜炎.

应用要点

本研究结果表明,既往SBP史、消化道出血、便秘、Child-Pugh分级C级、低血清白蛋白、高血清总胆红素、腹水蛋白≤10 g/L、凝血酶原时间延长为肝硬化患者SBP的危险因素.临床中应注重以上指标,采取相应的防治措施,降低SBP发生率,提高肝硬化患者的生存率.

表 3 敏感性分析结果

因素	固定效应模型	随机效应模型
年龄	0.27(-0.12-0.66)	0.25(-0.55-1.06)
性别	1.04(0.91-1.17)	1.03(0.91-1.17)
既往SBP史	6.70(4.68-9.59)	6.77(4.74-9.67)
肝炎后肝硬化	0.95(0.73-1.22)	0.92(0.67-1.27)
合并糖尿病	1.11(0.81-1.53)	1.17(0.77-1.78)
肝性脑病	1.30(0.95-1.78)	1.41(0.99-2.01)
消化道出血	2.96(2.53-3.47)	3.39(2.38-4.84)
便秘	3.97(2.58-6.11)	3.99(2.60-6.13)
Child-Pugh分级A	0.18(0.14-0.23)	0.21(0.11-0.41)
Child-Pugh分级B	0.94(0.79-1.11)	0.80(0.56-1.14)
Child-Pugh分级C	3.27(2.85-3.74)	3.51(2.56-4.81)
血清白蛋白	-3.10(-3.48--2.71)	-3.47(-4.76--2.17)
血清总胆红素	16.44(14.47-18.41)	19.06(12.56-25.56)
腹水蛋白≤10 g/L	6.63(5.62-7.63)	6.55(5.08-8.44)
腹水蛋白>10 g/L	0.15(0.12-0.19)	0.15(0.12-0.20)
凝血酶原时间	1.79(1.44-2.14)	2.01(1.22-2.8)

SBP: 自发性细菌性腹膜炎.

肝硬化患者SBP的危险因素; Child-Pugh分级A级和腹水蛋白>10 g/L为肝硬化患者SBP的保护因素; 年龄、性别、肝炎后肝硬化、肝性脑病、Child-Pugh分级B级和合并糖尿病与肝硬化患者SBP关系不显著. Meta分析结果如表2.

2.3 敏感性分析结果 本研究通过改变分析模型

进行敏感性分析. 通过固定效应模型和随机效应模型分别计算, 结果显示合并结果基本可靠(表3).

3 讨论

SBP是在无任何邻近组织炎症的情况下发生的

■名词解释

自发性细菌性腹膜炎(SBP): 是在无任何邻近组织炎症的情况下发生的腹膜和/或腹水的细菌性感染, 自发的改变区别于外科手术引起的腹膜炎。

腹膜和/或腹水的细菌性感染, 是肝硬化患者常见并发症之一, 病情复杂、预后较差、病死率较高^[36]。可能与肝硬化患者身体状况较差、免疫和防御功能降低有关, 加上肠道功能障碍及肠道菌群紊乱, 肠黏膜通透性增加、屏障功能受损, 进而导致细菌移位, 发生SBP^[37]。目前, 国内外对肝硬化患者SBP发生的具体危险因素研究较多, 但研究结果仍存在争议。因此本研究运用循证Meta分析方法对31篇文献进行统计, 结果显示: 既往SBP史、消化道出血、便秘、Child-Pugh分级C级、低血清白蛋白、高血清总胆红素、腹水蛋白 ≤ 10 g/L、凝血酶原时间延长为肝硬化患者SBP的危险因素; Child-Pugh分级A级和腹水蛋白 >10 g/L为肝硬化患者SBP的保护因素; 年龄、性别、肝炎后肝硬化、肝性脑病、Child-Pugh分级B级和合并糖尿病与肝硬化患者SBP关系不显著。

SBP病情复杂, 病死率高, 且复发率高, 国外有研究显示有SBP史者1年内复发SBP的概率为40%-70%^[38], 肝硬化患者由于长期慢性肝病, 营养不良, 机体抵抗力下降, 且以往的SBP加重肝功能损害, 使肝脏单核吞噬细胞功能减弱, 肝脏合成的补体和纤维蛋白黏连素减少, 进一步降低了机体抵抗力, 为SBP的复发提供了条件, 所以既往有SBP病史的患者更易发生SBP, 这与倪传斌等^[5]和冯梦蝶^[23]的研究结果一致。研究表明, SBP的发生可能与腹水清除致病菌的能力即腹水的调理素活性有关, 而其主要取决于腹水的蛋白含量和补体水平。有文献报道^[31], 腹水蛋白 <10 g/L患者的SBP发生率是腹水蛋白 >10 g/L患者的10倍。腹水蛋白的降低使腹水中致病菌的清除更困难, 容易导致SBP的发生。此外, 本研究发现, 便秘和消化道出血与SBP的发生关系密切, 这可能与便秘时肠道细菌会过度繁殖, 肠道内容物停留时间较长, 增加细菌进入腹腔的机会有关。消化道出血促使SBP发生的原因可能是肠道积血使肠腔内细菌生长活跃, 同时也削弱了肠道黏膜的屏障功能, 促使细菌的迁移; 此外肠道失血也可以造成白蛋白降低, 腹水量增加, 从而使腹水调理素的活性降低, 易发生SBP。

肝功能Child-Pugh分级、血清总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间是反映肝脏损害程度与储备功能的常用指标。由于Child-Pugh分级C级患者肝功能严重损害, 免疫力差,

Kupffer细胞数量少, 门体分流及肠道淤血现象更为严重, 易位的细菌更易侵入血液或腹腔, 导致感染。同时, Meta分析结果显示低血清白蛋白、高血清总胆红素含量与SBP发生密切相关, 与李进等^[29]和金颖等^[30]研究结果一致。分析原因可能是高胆红素增加了毛细胆管通透性, 腹水蛋白减少, 从而降低了腹水调理素的活性, 血清白蛋白降低, 腹水不易消退, 为SBP发生提供了条件。

此外, 本研究仍具有局限性: (1)本研究纳入的文献异质性较高, 虽然根据组间异质性的存在采用随机效应模型分析, 但对于可能的混杂因素如种族、地区等没有进行匹配, 可能会影响结果; (2)检索文献不够全面, 纳入的研究均为发表的文献, 未获取相关灰色文献; (3)纳入研究中亚洲人群较多, 国外文献只纳入了一篇, 因此今后需要有更多前瞻性研究进行补充和完善。

总之, SBP是肝硬化患者常见并发症之一, 病情复杂、预后较差、危险因素多。临床中应注重以上指标, 采取相应的防治措施, 降低SBP发生率, 提高肝硬化患者的生存率。

4 参考文献

- Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-826; discussion 826-827 [PMID: 17875836]
- Strauss E, Caly WR. Spontaneous bacterial peritonitis: a therapeutic update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 249-260 [PMID: 16597206]
- 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 388-395
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-605 [PMID: 20652370 DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z]
- 倪传斌, 陈武军. 80例肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎高危因素分析. *中国热带医学* 2013; 13: 1514-1516
- 桂若虎. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎102例分析. *中国医学工程* 2006; 14: 178-183
- 何伟锋, 李斌, 黄文峰, 余中贵, 林占洲, 许岸高. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎发病危险因素分析. *现代诊断与治疗* 2013; 24: 1212-1214
- 楼凯平. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎高危因素探讨. *中国基层医药* 2011; 18: 2265-2266
- 冯世兵, 王宇, 刘青. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者21例临床分析. *山东医药* 2009; 49: 94
- 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李金科. 肝硬化发生自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 349-353
- 费琰, 倪晓蓉, 邹美银. 肝硬化腹水并发自发性细菌

- 性腹膜炎的危险因素分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 605-608
- 12 李嵩炎. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素探讨. 中国现代药物应用 2012; 6: 18-19
 - 13 刘需祥. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎的相关因素分析. 中国现代医学杂志 2011; 21: 529-533
 - 14 刘模荣, 谢海燕. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎高危因素初探. 临床荟萃 2002; 17: 334-335
 - 15 袁霞, 汤桂芳. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎危险因素的探讨. 医学临床研究 2007; 24: 1048-1049
 - 16 郑越超, 吴梓苗, 张爱军, 冯杰, 盛吉芳, 相代荣. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎危险因素分析. 浙江实用医学 2010; 15: 351-365
 - 17 孙波. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎相关因素分析. 中国乡村医药 2013; 20: 25-26
 - 18 朱林. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎44例分析. 华北国防医药 2003; 15: 429-430
 - 19 焦建明, 顾伟. 肝硬化腹水并发自发性细菌性腹膜炎危险因素分析. 热带医学杂志 2006; 6: 85-86
 - 20 陈潮文, 刘序友, 汤绍辉, 杨冬华, 劳学军. 肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析. 中国现代医学杂志 2008; 18: 1604-1609
 - 21 刘跃进, 王桂玲, 王伟. 肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析. 山东大学学报(医学版) 2008; 46: 1166-1168
 - 22 黄初军. 肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析. 中外医疗 2015; 7: 51-53
 - 23 冯梦蝶. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎27例高危因素分析. 海南医学 2012; 23: 72-74
 - 24 刘胜昔, 杨才勇. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎48例临床分析. 海南医学院学报 2011; 17: 1187-1191
 - 25 赵艳, 张伯鹏, 张国顺. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎临床特征观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 949-950
 - 26 林希, 赵海红, 冯江, 陈华忠. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎危险因素分析. 现代中西医结合杂志 2007; 16: 4821-4822
 - 27 王毓麟. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎相关因素分析及治疗对策. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 3990-3992
 - 28 赵宁, 李智伟. 肝硬化患者并发自发性细菌性腹膜炎危险因素分析. 中国医师杂志 2012; 14: 1225-1227
 - 29 李进, 胡振斌, 李月翠. 肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎腹水感染的相关因素分析. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 5347-5349
 - 30 金颖, 吴金明, 江宏峰, 刘扬, 吴利敏. 肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎的临床分析. 实用医学杂志 2009; 25: 3984-3986
 - 31 李易, 韩盛玺, 齐建康. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的影响因素分析. 西部医学 2009; 21: 590-593
 - 32 夏亮, 谢齐贵, 罗灵和, 陈军贤. 老年肝硬化腹腔积液并发自发性腹膜炎临床分析. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2575-2577
 - 33 周晓琳, 覃慧敏, 谢迎春, 陈一东, 冯芳, 叶丰, 谭宏祐. 失代偿期肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者临床分析. 实用肝脏病杂志 2008; 11: 194-195
 - 34 张锦前, 范小玲, 凌伟, 董小冬, 徐寒, 潘馨. 糖尿病对肝硬化患者并发自发性细菌性腹膜炎的影响. 中国医师进修杂志 2007; 30: 24-26
 - 35 Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, Mandorfer M, Bota S, Blacky A, Hirschl AM, Ferlitsch A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015; 35: 2121-2128 [PMID: 25644943 DOI: 10.1111/liv.12795]
 - 36 韩亚芳, 陈佐云, 赵涛, 刘华. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的病原菌耐药性调查. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 3292-3293
 - 37 刘新民, 吴扬, 刘桂霞. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的病因分析. 吉林医学 2000; 21: 203-204
 - 38 Miura N, Kitamura H, Kameko M. Evaluation of the reference range of retinol-binding protein (RBP) levels by the latex turbidimetric immunoassay. *Rinsho Byori* 2009; 57: 195-199 [PMID: 19363988]

■同行评价

本文运用Meta分析方法探讨肝硬化患者SBP危险因素, 并通过分析得出了SBP可能的保护因素和危险因素, 文章结构条理分明, 分析论证正确, 科学结论明确, 具有一定的科学性、创新性和可读性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



腹腔镜肝切除治疗肝癌合并肝硬化的短期疗效

王琦, 段键, 林杰, 黄汉飞, 徐王刚, 夏志超, 张伟鑫, 曾仲

■背景资料

腹腔镜肝切除 (laparoscopic hepatectomy, LH) 问世至今已二十余年, 由最初的用于治疗肝脏良性肿瘤, 发展为今天的肝癌根治术, 已被证实短期疗效与开腹肝切除无明显差异, 同时, 具有创伤小、出血少、术后恢复快、住院时间短、费用略低等优势而广泛用于临床。

王琦, 段键, 林杰, 黄汉飞, 徐王刚, 夏志超, 张伟鑫, 曾仲, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032

王琦, 硕士, 主要从事肝胆外科疾病的治疗及肝移植的研究。

云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2014NS155

作者贡献分布: 王琦与段键对此文做出主要贡献; 本课题由曾仲设计; 徐王刚、林杰及夏志超收集并整理数据; 曾仲、黄汉飞、张伟鑫及王琦统计分析数据; 本论文写作由段键与王琦完成。

通讯作者: 曾仲, 教授, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心。
zzong@medmail.com.cn
电话: 0871-65359202

收稿日期: 2016-02-24
修回日期: 2016-03-24
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

Received: 2016-02-24

Revised: 2016-03-24

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To compare the short-term efficacy of laparoscopic hepatectomy (LH) vs open hepatectomy (OH) for hepatocellular carcinoma with cirrhosis.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 56 patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis who were treated from September 2011 to December 2014 at our hospital. They were randomly divided into either an LH group (24 cases) or an OH group (32 cases) based on the mode of surgery. Intraoperative variables, postoperative recovery and short-term postoperative recurrence were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS: There were comparable demographic data ($P > 0.05$) between the two groups. Operative time was $355.42 \text{ min} \pm 22.36 \text{ min}$ for the LH group and $200.87 \text{ min} \pm 18.59 \text{ min}$ for the OH group. Blood loss volume was $117.26 \text{ mL} \pm 57.17 \text{ mL}$ for the LH group and $353.52 \text{ mL} \pm 80.63 \text{ mL}$ for the OH group. The incidence rates of postoperative infection, bile leakage and ascites were significantly lower in the LH group than in the OH group. Levels of liver function (ALT, AST) within three days after operation, hospitalization, and short-term tumor recurrence rate were significantly lower in the LH group than in the OH group.

CONCLUSION: In the treatment of cirrhosis with liver cancer, LH is better than OH in

Short-term efficacy of laparoscopic hepatectomy for treating hepatocellular carcinoma with cirrhosis

Qi Wang, Jian Duan, Jie Lin, Han-Fei Huang, Wang-Gang Xu, Zhi-Chao Xia, Wei-Xin Zhang, Zhong Zeng

Qi Wang, Jian Duan, Jie Lin, Han-Fei Huang, Wang-Gang Xu, Zhi-Chao Xia, Wei-Xin Zhang, Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Science and Technology Foundation of Yunnan Provincial Health Department, No. 2014NS155

Correspondence to: Zhong Zeng, Professor, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zzong@medmail.com.cn

■同行评议者

房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 吕小平, 教授, 广西医科大学第一附属医院消化内科

terms of operative time, intraoperative blood loss, postoperative recovery and short-term recurrence.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic cellular cancer; Liver cirrhosis; Liver resection; Laparoscopic

Wang Q, Duan J, Lin J, Huang HF, Xu WG, Xia ZC, Zhang WX, Zeng Z. Short-term efficacy of laparoscopic hepatectomy for treating hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1910-1915 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1910>

摘要

目的: 探讨腹腔镜肝切除(laparoscopic hepatectomy, LH)与开腹肝切除(open hepatectomy, OH)治疗肝癌合并肝硬化患者短期疗效的差别。

方法: 回顾性分析2011-09/2014-12昆明医科大学第一附属医院器官移植中心收治的肝癌合并肝硬化患者病历资料56例, 随机分为2组, 其中LH组24例, OH组32例。对两组患者术中情况、术后恢复及术后短期复发情况进行对比分析。计量资料采用成组 t 检验和配对 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

结果: 两组患者基本情况相似, 组间无明显统计学差异(均 $P>0.05$); LH组和OH组手术时间分别为 $355.42 \text{ min} \pm 22.36 \text{ min}$ 和 $200.87 \text{ min} \pm 18.59 \text{ min}$, 术中出血量分别为 $117.26 \text{ mL} \pm 57.17 \text{ mL}$ 和 $353.52 \text{ mL} \pm 80.63 \text{ mL}$, 术后切口感染、胆漏、腹水等并发症LH组均显著低于OH组, 术后前3 d肝功能水平(谷丙转氨酶、谷草转氨酶), 住院时间和肿瘤短期复发LH组均显著低于OH组。

结论: 在肝癌合并肝硬化治疗方面, LH无论从术中情况、术后恢复及短期复发情况等均优于OH, 具有较高临床意义。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; 肝硬化; 肝切除术; 腹腔镜

核心提示: 本文通过随机对照腹腔镜肝切除(laparoscopic hepatectomy, LH)及开腹肝切除治疗肝癌合并肝硬化患者的术中及术后情况之间

的差异, 结果显示LH治疗肝癌合并肝硬化是安全有效的, 术中对肝脏侧支循环、淋巴回流的破坏及间质损伤较少, 术后肝功恢复较快, 腹水、水电解质紊乱、低蛋白血症等并发症较少, 明显缩短住院时间及降低治疗费用。

王琦, 段健, 林杰, 黄汉飞, 徐王刚, 夏志超, 张伟鑫, 曾仲. 腹腔镜肝切除治疗肝癌合并肝硬化的短期疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1910-1915 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1910.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1910>

0 引言

在“谈癌色变”的今天, 肝细胞癌作为世界第五大常见癌症^[1], 在癌症死亡率中排名第三^[2], 困扰着诸多普外科医生。大多数肝细胞癌都由慢性肝炎逐渐发展为肝硬化演变而成, 目前肝细胞癌的主要治疗方法有: 手术切除、经肝动脉化疗栓塞、局部射频消融及肝移植, 而手术切除和肝移植则是众多专家一致认为的最有效的治愈方法。供体缺乏、手术费用高等导致许多肝癌患者无法进行移植手术^[3]; 合并肝硬化的肝癌患者, 凝血功能较差, 常伴门脉高压等^[4], 开腹手术治疗术中出血率较高, 术后肝功恢复慢, 腹水、水电解质紊乱、低蛋白血症等并发症较多, 严重者甚至导致肝功能衰竭。腹腔镜肝切除(laparoscopic hepatectomy, LH)最大限度上减少了对肝脏侧支循环、淋巴回流的破坏及间质损伤^[5,6], 国内LH治疗肝癌合并肝硬化的报道并不多见。本文旨在探讨LH治疗肝癌合并肝硬化的短期临床疗效, 我们回顾性分析2011-09/2014-12昆明医科大学第一附属医院器官移植中心收治的肝癌合并肝硬化患者病历资料56例, 对比其术中及术后情况, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析昆明医科大学第一附属医院器官移植中心2011-09/2014-12收治的肝癌合并肝硬化患者病历资料56例, LH组24例, 其中男11例, 女13例, 年龄29-82岁, 平均 $49.32 \text{ 岁} \pm 16.12 \text{ 岁}$; 开腹肝切除(open hepatectomy, OH)组32例, 其中男18例, 女14例, 年龄32-79岁, 平均 $45.53 \text{ 岁} \pm 19.26 \text{ 岁}$ 。纳入标准: (1)影像学诊断为原发性肝癌合并肝硬化; (2)肝功能Child-Pugh分级B级或以上; (3)凝血酶原时间

■ 研究前沿

LH治疗肝癌合并肝硬化是当前研究的一大热点, 国外越来越多的实验研究表明, 他是安全、有效的, 特别对于危重患者, 能降低治疗风险, 符合快速康复外科原则。

■ 相关报道

Kanazawa等研究
发现LH对肝脏侧
支循环、淋巴回
流的破坏及间质
损伤较少, 对机
体免疫系统打击
较小, 患者术后
黏连、并发症较
少, 恢复较快。

表 1 两组患者一般资料对比

项目	LH组	OH组	t值	χ^2 值	P值
性别			—	0.596	0.440
男	11	18			
女	13	14			
年龄(岁)	49.32 ± 16.12	45.53 ± 19.26	0.875	—	0.392
肝功能水平					
TBil(μmol/L)	15.47 ± 4.32	14.60 ± 4.18	1.942	—	0.087
ALT(U/L)	27.8 ± 18.4	28.2 ± 17.6	1.813	—	0.092
AST(U/L)	26.1 ± 15.2	25.6 ± 16.4	1.968	—	0.083
凝血酶原时间(s)	16.1 ± 1.5	16.4 ± 1.2	1.709	—	0.096
白蛋白(g/L)	37.3 ± 7.2	38.8 ± 6.8	1.994	—	0.078
食管胃底静脉曲张			—	0.068	0.794
轻度	18	23			
中度	6	9			
合并肝炎情况			—	0.015	0.904
乙型肝炎	15	20			
丙型肝炎	2	3			
肿瘤大小(cm)	7.1 ± 2.3	8.3 ± 1.8	1.013	—	0.263

TBil: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. LH: 腹腔镜肝切除; OH: 开腹肝切除.

(prothrombin time, PT)低于18 s; (4)肿瘤为单发, 直径<10 cm; (5)肿瘤局限于一叶或三段内; (6)无门静脉系统侵犯或远处转移; (7)无明显心、肺、肾等重要脏器功能障碍, 无相对或绝对手术禁忌证; (8)吲哚氰绿排泄试验评估肝脏储备功能在正常范围之内; (9)无上腹部手术史。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 由昆明医科大学第一附属医院器官移植中心人员组成较固定的团队完成手术, 术中遵循无瘤原则. LH组: 常规消毒铺巾, 静吸复合麻醉、气管插管, 仰卧位, 脐上做10 mm观察孔, 气腹压维持在12 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa), Trocar布控原则: 根据病灶位置的不同而变化, 病灶在左肝, 左肋缘下锁骨中线、左上腹置入手术器械. 探查肝脏周围有无病变, 游离肝脏, 离断肝周韧带, 根据探查结果确定预切线. 解剖第一肝门, 不规则切除尽量寻找出主供血管以血管夹夹闭后切断; 规则性肝切除应解剖相应肝蒂予以阻断. 联合应用超声刀、直线切割闭合器、电刀等器械逐步切断肝脏, 其中较大的管道以生物夹夹闭, 能有效防止空气栓塞等并发症的发生. 肝断面电灼止血, 对显露出的脉管用4-0 proline线缝扎, 创面喷洒止血粉封闭. 标本装入一次性取物袋, 经扩大的穿刺孔取出, 切开标本检查肿瘤是否完整切除, 切除范围是否达到根治标准, 必要时术中冰冻检

查进一步证实. 冲洗腹腔, 在操作部位及文氏孔放置引流管. OH组: 常规消毒铺巾, 静吸复合麻醉、气管插管, 仰卧位, 上腹部剑突至右肋缘下斜切口. 超声刀离断肝周韧带, 视肿瘤的部位, 预置第一肝门阻断带, 解剖第一肝门, 结扎左肝动脉, 结扎门静脉左支, 间断阻断第一肝门数次. 肝断面电凝止血, 出血点较大则用缝线缝扎, 常规放置引流管。

1.2.2 观察指标: 手术时间、术中失血量、术中肝门阻断时间、术后前3 d肝功能水平[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)]、术后并发症发生率、进食时间及住院时间。

1.2.3 术后随访: 6-12 mo不等, 比较2组患者术后肿瘤复发情况。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包进行统计学分析. 正态计量资料用mean±SD表示, 分别采用两独立样本t检验和两独立样本4格表卡方检验. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者在性别组成、年龄、肝功能水平、食管静脉曲张程度、凝血功能等一般资料方面差异无统计学意义, 具有可比性(均 $P>0.05$)(表1). LH组患者全部在腔镜下完成手术, 无1例中转开腹. 在手术时间、术中肝门

表 2 两组患者术中情况对比

项目	LH组	OH组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
肝段切除	8	12	—	—
联合肝段切除	12	14	—	—
非解剖性肝段切除	4	6	—	—
手术时间(min)	355.42 ± 22.36	200.87 ± 18.59	2.343	0.028
肝门阻断时间(min)	21.4 ± 12.7	35.1 ± 17.4	2.385	0.021
术中出血量(mL)	117.26 ± 57.17	353.52 ± 80.63	2.136	0.038
切缘与肿瘤距离(cm)				
>2	20	26	1.037	0.286
1-2	4	6	0.828	0.524
中转开腹	0	—	—	—

LH: 腹腔镜肝切除; OH: 开腹肝切除.

表 3 两组患者术后并发症及恢复情况

项目	LH组	OH组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术后死亡	0	0	—	—
切口感染	2	5	—	—
肺部感染	3	7	—	—
电解质紊乱	1	4	—	—
胆漏	0	2	—	—
腹水	0	4	—	—
术后前3 d肝功能(U/L)				
ALT	80.5 ± 23.8	147.3 ± 38.5	2.437	0.016
AST	88.7 ± 25.4	151.2 ± 44.1	2.518	0.015
腹腔引流时间(d)	5.65 ± 0.93	7.78 ± 0.81	2.304	0.021
肛门排气时间(h)	18.84 ± 5.31	32.62 ± 8.48	2.336	0.019
进食时间(h)	22.71 ± 6.52	40.29 ± 9.37	2.586	0.013
住院时间(d)	8.65 ± 1.53	11.28 ± 5.68	2.163	0.028
肿瘤复发情况	1	4	—	—

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. LH: 腹腔镜肝切除; OH: 开腹肝切除.

阻断时间、术中出血等发面, LH组均优于OH组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2).

2.2 术后并发症及肿瘤复发情况 在术后切口感染、胆漏、腹水等并发症方面, LH组均优于OH组, 在术后前3 d肝功能水平、住院时间及肿瘤短期复发情况方面, LH组均优于OH组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表3). 由于随访时间较短, 在随访期间, 2组患者中无1例死亡.

3 讨论

世界上第1例腹腔镜肝肿瘤切除术于1993年报道^[7], 最初用于治疗肝脏良性肿瘤. 目前LH发展相对缓慢归结于几个原因: (1)OH中经常使用的技术动作难以应用于腹腔镜下, 如器官动

员、血流控制等, 特别是在对出血控制的程度上, 腹腔镜技术难以处理来自下腔静脉及深部肝实质的出血; (2)气腹导致的气体栓塞可引起严重并发症, 当大量气体快速进入血液循环时, 可引发心律失常、肺动脉栓塞、进而产生急性心衰, 导致患者死亡^[8]. LH缺点是触觉反馈的缺失、无法对肝脏进行手动触诊, 导致镜下难以控制的潜在出血可能、病灶切除不完全等, 以及需要长期腹腔镜手术的学习. LH术后常见的并发症有胸腔积液、腹腔积液、胆漏、出血等, 目前的研究很少有关于腹腔内切口转移、肝性脑病、肝衰竭等严重并发症的报道. 近年来医学技术的成熟及内镜设备的改良, 例如术中超声、微波凝固、氩气刀、内镜

■创新盘点

LH治疗肝癌合并肝硬化一直是研究热点, 本文通过对比认为腹腔镜根治肝癌合并肝硬化是安全有效的, 创伤小、恢复快, 术后并发症较少, 短期疗效与开腹肝切除无明显差异, 同时明显缩短住院时间及降低治疗费用.

同行评价

本文立意较新, 科学性较好, 研究严谨, 结果有一定的创新性, 对临床工作有实际的指导意义。

线性订书机等, 使LH术在各地广泛开展起来, 随着2008年美国路易斯维尔声明^[9]的问世, 肿瘤自身大小不再是评估能否行LH的绝对禁忌^[10]。

LH不仅需要经验丰富的手术团队, 精湛的切肝技巧, 还需要理想的切肝工具。昆明医科大学第一附属医院器官移植中心开展LH已有5余年, 腹腔镜下肝癌根治术近百例, 积累了丰富的经验, 也取得了丰硕的成果。我们的经验是: 对于行腹腔镜肝癌切除术的肝硬化患者, 病灶大小不超过10 cm为宜, 肿瘤位置位于左半肝或右肝V、VI段较合适, 这些部位的病灶在切除时无需大范围的游离肝脏, 切除范围较清楚, 出血容易控制。而位于I、VIII段的病灶一般不采用LH, 因位置靠近肝脏隔面、深面, 暴露困难, 又与下腔静脉及主要肝静脉分支相邻, 出血较难控制, 手术风险较大。

肝癌合并肝硬化的患者, 肝功能受损, 各种凝血因子合成不足, 凝血功能较差^[4], 开腹手术治疗中大出血几率较高, 同时肝硬化导致肝脏质地较硬, 肿瘤组织与肝硬化肝组织分界不清, 难以保证切缘距离; 术后肝功恢复较慢, 腹水、水电解质紊乱、低蛋白血症等并发症较多, 严重者甚至导致肝功能衰竭。研究^[11]表明, LH对机体免疫系统打击较小, 短期疗效优于开腹手术治疗, 但对其远期疗效目前还缺乏大宗病例的对照研究。腹腔镜良好的照明和可观的放大倍率使术者能清楚的识别较小的脉管系统, 有助于减少术中出血量, 更好地做到精细操作。我们观察到LH另一个优势是他能减少患者术后瘢痕及粘连的形成, 使未来复发性肝癌开腹切除及重复腹腔镜切除成为可能。大部分普外科手术后, 腹腔内粘连可导致严重并发症, 这是一个长期困扰外科医生的问题, 增大手术工作量, 并产生一定的医疗开支^[12,13]。

本研究显示, LH组手术时间略长, 术中出血量较少, 手术创面的渗血程度较开腹手术明显减轻, 可能与气腹压力对血管的压迫作用有关, 手术视野暴露更充分。此外, LH组肝门阻断时间较OH组短, 将残余肝脏组织缺血再灌注损伤降到最低, 并减少胃肠道淤血几率^[14,15], 因此LH较OH对肝功能破坏小。术后行LH的患者腹水潴留、水电解质紊乱、低蛋白血症发生率较低, 可能术中不感蒸发、肝脏组织的动员较少, 对肝脏侧支循环、淋巴回流的破坏及间质损伤较少^[5,6], 与传统开腹肝切除术相比, LH

术具有创伤小、出血少、术后恢复快、住院时间短、费用略低等优势^[16-18]。

总之, 我们认为, 对于肿瘤较小、位置表浅的合并肝硬化的肝癌患者, LH减少了对肝脏侧支循环、淋巴回流的破坏及间质损伤, 患者术后黏连、并发症较少, 恢复时间较短, 特别对于危重患者, 能降低治疗风险, 符合快速康复外科原则, 是安全且有效的治疗方式, 本研究病例数较少, 其长期疗效需要大量病例资料的前瞻性研究和长期随访进一步研究。

参考文献

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 2 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- 3 Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-S37 [PMID: 18304676 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.022]
- 4 高磊, 经翔, 赵新民, 左艳玲. 肝硬化食道静脉曲张的门脉血流动力学改变及相关参数的研究分析. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 297-300
- 5 Morise Z, Sugioka A, Kawabe N, Umemoto S, Nagata H, Ohshima H, Kawase J, Arakawa S, Yoshida R. Pure laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with severe liver cirrhosis. *Asian J Endosc Surg* 2011; 4: 143-146 [PMID: 22776279 DOI: 10.1111/j.1758-5910.2011.00081.x]
- 6 Kaneko H, Tsuchiya M, Otsuka Y, Yajima S, Minagawa T, Watanabe M, Tamura A. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 433-438 [PMID: 19458892 DOI: 10.1007/s00534-009-0123-5]
- 7 Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 831-841 [PMID: 19801936 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c4df]
- 8 Constant DL, Slakey DP, Campeau RJ, Dunne JB. Laparoscopic nonanatomic hepatic resection employing the LigaSure device. *JLS* 2005; 9: 35-38 [PMID: 15791967]
- 9 Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825-830 [PMID: 19916210]

- 10 Tzanis D, Shivathirthan N, Laurent A, Abu Hilal M, Soubrane O, Kazaryan AM, Ettore GM, Van Dam RM, Lainas P, Tranchart H, Edwin B, Belli G, Campos RR, Pearce N, Gayet B, Dagher I. European experience of laparoscopic major hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 120-124 [PMID: 23053354 DOI: 10.1007/s00534-012-0554-2]
- 11 Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JJ, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg* 2011; 146: 348-356 [PMID: 21079109 DOI: 10.1001/archsurg.2010.248]
- 12 Stanciu D, Menzies D. The magnitude of adhesion-related problems. *Colorectal Dis* 2007; 9 Suppl 2: 35-38 [PMID: 17824968 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01346.x]
- 13 Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg* 2008; 6: 253-260 [PMID: 17617231 DOI: 10.1016/j.ijsu.2007.05.010]
- 14 Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, Belli A. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. *Surg Endosc* 2007; 21: 2004-2011 [PMID: 17705086 DOI: 10.1007/s00464-007-9503-6]
- 15 Hosokawa I, Yoshitomi H, Shimizu H, Takayashiki T, Miyazaki M. Usefulness of pure laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a severely cirrhotic patient. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 308-313 [PMID: 23904843 DOI: 10.1159/000354274]
- 16 Ishizawa T, Gumbs AA, Kokudo N, Gayet B. Laparoscopic segmentectomy of the liver: from segment I to VIII. *Ann Surg* 2012; 256: 959-964 [PMID: 22968066 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825ffed3]
- 17 郑树国, 李建伟, 陈健, 范毓东, 田驹, 郭鹏, 邓昊, 别平. 腹腔镜肝切除术临床应用的经验体会. *中华肝胆外科杂志* 2011; 8: 614-617
- 18 Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, Kodai S, Yamazoe S, Yamamoto S, Kubo S. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2592-2597 [PMID: 23392977 DOI: 10.1007/s00464-013-2795-9]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁的肠易激综合征患者的疗效评估

韩 静, 孙光斌, 张宝芹, 王柏清, 李甜甜

■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是世界范围内的多发病, 普通人群中患病率可高达5%-10%, 对患者的生存质量产生不同程度的负面影响, 是值得重视的临床与社会问题。

韩静, 孙光斌, 张宝芹, 王柏清, 李甜甜, 天津市第五中心医院消化内科 天津市 300450

韩静, 住院医师, 主要从事胃肠病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由韩静与孙光斌设计; 研究过程由韩静、孙光斌、张宝芹、王柏清及李甜甜共同完成; 数据分析及论文写作由韩静完成。

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院消化内科。
sun19660901@sina.com
电话: 022-65665563

收稿日期: 2016-02-13
修回日期: 2016-03-09
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-04-28

Accepted: 2016-03-23

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effects of flupentixol and melitracen tablets combined with trimebutine in patients with abdominal pain-predominant irritable bowel syndrome (IBS) accompanied with anxiety and depression.

METHODS: This multi-center, randomized, prospective study enrolled 48 patients with abdominal pain-predominant IBS who were divided into either a combination treatment group (24 patients) or a control group (24 patients). Trimebutine was administrated in both groups, while flupentixol and melitracen was added in the combination treatment group. The treatment lasted 4 wk. Gastrointestinal symptoms and mood disorders were evaluated before treatment, 1 wk and 4 wk after treatment.

RESULTS: At the end of one week after treatment, the rates of improvement of gastrointestinal symptoms in the combination treatment group and control group were 16.7% and 20.8%, and there was no statistically significant difference between them ($P > 0.05$). At the end of 4 wk after treatment, the rates of improvement of gastrointestinal symptoms in the combination treatment group was 87.5%, which was significantly higher than that of the control group (41.7%; $\chi^2 = 9.507$, $P = 0.002$). At the end of 1 week after treatment, there were no statistically significant differences in the rates of Hamilton Depression Scale score improvement

Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with trimebutine in patients with irritable bowel syndrome accompanied with anxiety and depression

Jing Han, Guang-Bin Sun, Bao-Qin Zhang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li

Jing Han, Guang-Bin Sun, Bao-Qin Zhang, Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Department of Gastroenterology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, 41 Tanggu Zhejiang Road, Binhai New District, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2016-02-13
Revised: 2016-03-09

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

(14.3% and 9.09%, $P > 0.05$) or the rates of Hamilton Anxiety Scale score improvement (25.2% vs 22.2%, $P > 0.05$) between the combination treatment group and control group. At the end of 4 weeks after treatment, the rate of Hamilton Depression Scale score improvement in the combination treatment group was significantly higher than that of the control group (61.9% vs 22.7%, $\chi^2 = 6.776$, $P = 0.009$), and the rate of Hamilton Anxiety Scale score improvement was also significantly higher in the combination treatment group (66.7% vs 33.3%, $\chi^2 = 4.582$, $P = 0.032$).

CONCLUSION: Flupentixol and melitracen combined with trimebutine could not only improve the anxiety and depression symptoms of patients with abdominal pain-predominant IBS, but also effectively improve gastrointestinal symptoms. The efficacy of the combination treatment is better than that of trimebutine monotherapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Anxiety; Depression; Trimebutine; Flupentixol and melitracen

Han J, Sun GB, Zhang BQ, Wang BQ, Li TT. Therapeutic effects of flupentixol and melitracen combined with trimebutine in patients with irritable bowel syndrome accompanied with anxiety and depression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1916-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1916.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1916>

摘要

目的: 观察氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁状态的腹痛明显的肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的疗效。

方法: 本研究为多中心、随机、前瞻性研究, 将纳入的48例患者分为联合治疗组(24例)和对照组(24组)。两者均口服曲美布汀, 其中联合治疗组加用氟哌噻吨美利曲辛, 疗程为4 wk, 于治疗前、治疗1、4 wk同时进行胃肠道症状和情绪障碍评估。统计学分析采用卡方检验。

结果: 治疗后1 wk, 联合治疗组与对照组的胃肠道症状改善有效率分别为16.7%和20.8%($P > 0.05$); 治疗后4 wk, 联合治疗组的

胃肠道症状改善有效率为87.5%, 高于对照组的41.7%($\chi^2 = 9.507$, $P = 0.002$)。治疗后1 wk, 联合治疗组与对照组的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分有效率分别为14.3%和9.09%, 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分有效率为25.0%和22.2%($P > 0.05$)。治疗后4 wk, 联合治疗组与对照组的HAMD评分有效率分别为61.9%和22.7%($\chi^2 = 6.776$, $P = 0.009$), HAMA评分有效率为66.7%和33.3%($\chi^2 = 4.582$, $P = 0.032$)。

结论: 氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀不仅可以有效改善腹痛明显的IBS的焦虑抑郁症状, 还可有效改善患者的消化系症状, 效果明显优于曲美布汀治疗。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 焦虑; 抑郁; 曲美布汀; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提示: 本文利用氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁的腹痛明显的肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者, 结果显示联合用药可有效改善腹痛明显的IBS的焦虑抑郁症状, 并可有效改善患者的消化道症状, 故应加强对精神心理因素的治疗。

韩静, 孙光斌, 张宝芹, 王柏清, 李甜甜. 氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁的肠易激综合征患者的疗效评估. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1916-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1916.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1916>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性肠病, 以腹痛或腹部不适为主要症状, 排便后可改善, 常伴有排便习惯改变, 缺乏可解释症状的形态学和生化学异常。其病理生理机制包括消化系感觉和/或运动功能异常、黏膜分泌异常、肠道菌群失调等改变, 临床对于IBS主要采用止泻、解痉等对症治疗, 以缓解症状为目的。本研究重点在于腹痛明显且伴有焦虑抑郁的IBS患者, 给予氟哌噻吨美利曲辛和曲美布汀联合治疗, 观察其疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究为前瞻性研究, 采用随机对照

■ 研究前沿

目前研究表明54%-100%的IBS患者有精神症状, 其中以焦虑抑郁多见。因此观察氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁状态的腹痛明显的IBS患者的疗效有重要意义。

■ 创新盘点

本研究为前瞻性研究, 采用随机对照的方法, 表明氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀治疗伴有焦虑抑郁状态的腹痛明显的IBS患者效果最佳。

表 1 联合治疗组与对照组治疗后的胃肠道症状评估情况比较 [n = 24, n(%)]

分组	治疗后1 wk胃肠道症状改善			治疗后4 wk胃肠道症状改善		
	无效	进步	有效	无效	进步	有效
联合治疗组	16(66.7)	4(16.7)	4(16.7)	1(4.2)	2(8.3)	21(87.5)
对照组	12(50.0)	7(29.2)	5(20.8)	5(20.8)	9(22.2)	10(41.7)

表 2 联合治疗组与对照组治疗后的HAMD评分改善情况比较 [n(%)]

分组	n	治疗后1 wk HAMD评分改善			治疗后4 wk HAMD评分改善		
		无效	进步	有效	无效	进步	有效
联合治疗组	21	14(66.3)	4(19.0)	3(14.3)	4(9.5)	4(9.5)	13(61.9)
对照组	22	17(77.3)	3(13.6)	2(9.09)	10(45.4)	7(31.8)	5(22.7)

HAMD: 汉密尔顿抑郁量表。

的方法, 纳入2013-12/2014-12就诊于天津市第五中心医院的腹痛明显且伴有焦虑抑郁症的IBS患者48例。纳入标准: (1)年龄为18-65岁; (2)IBS符合罗马III诊断标准^[1]; (3) HAMD评分为8-35分, 或HAMA评分为7-29分; (4)曾应用过抗抑郁药物的患者要度过清洗期(清洗期 = 药物半衰期×5)。所有纳入患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组与治疗: 采取随机数表法将48例患者分成联合治疗组(24例)和对照组(24例)。两组患者均口服曲美布汀, 每次0.1 g, 每日3次。其中联合治疗组均加用氟哌噻吨美利曲辛, 每日早、午餐后口服; 疗程为4 wk。

1.2.2 疗效评估: 于治疗前、治疗1 wk(8 d±1 d)、治疗4 wk(29 d±1 d)进行腹痛症状和情绪障碍评估。(1)胃肠道症状评估: 根据腹痛、大便形状等临床症状评分标准为, 无症状0分, 偶尔有症状但不影响正常生活, 计1分; 有时有症状影响正常生活但不显著, 计2分; 经常有症状明显影响生活工作计3分。总是有症状几乎无法正常工作, 计4分; 胃肠道症状评分减分率为: (治疗前症状评分-治疗后症状评分)/治疗前症状评分×100%。减分率>60%为有效, 30%-60%为进步, <30%为无效; (2)情绪障碍的评估: HAMD评分和HAMA评分减分率均为: (治疗前症状评分-治疗后症状评分)/治疗前症状评分×100%。减分率>40%为有效, 30%-40%为进步, <30%为无效; HAMD评分<8分, HAMA<7分表明焦虑

抑郁状态都不存在。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以mean±s表示, 两组间比较采用t检验, 率的比较采用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 24例联合治疗组患者中, 年龄平均为45.6岁±13.1岁, 24例对照组年龄为47.8岁±11.4岁, 差异无统计学意义(P>0.05); 联合治疗组中男8例, 女16例; 对照组男9例, 女15例, 差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 胃肠道症状的评估 治疗1 wk后, 联合治疗组与对照组的胃肠道改善有效率差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后4 wk, 联合治疗组的胃肠道症状改善有效率为87.5%, 高于对照组的41.7%($\chi^2 = 9.507, P = 0.002$)(表1)。

2.3 情绪障碍评估

2.3.1 HAMD评估: 对照组和联合治疗组中符合HAMD评分标准的分别有22例和21例(表2), 治疗后1 wk, 联合治疗组与对照组的HAMD评分改善的有效率差异无统计学意义(P>0.05); 治疗4 wk后, 联合治疗组的评分改善的有效率高于对照组($\chi^2 = 6.776, P = 0.009$)。

2.3.2 HAMA评估: 对照组和联合治疗组中符合HAMD评分标准的分别有18例和24例(表3), 治疗后1 wk联合治疗组与对照组的HAMA评分改善的有效率分别为25.0%和22.2%, 差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后4 wk, 联合治疗组HAMA评分改善的有效率为66.7%, 高于对照

表 3 联合治疗组与对照组治疗后的HAMA评分改善情况比较 $n(\%)$

分组	n	治疗后1 wk HAMA评分改善			治疗后4 wk HAMA评分改善		
		无效	进步	有效	无效	进步	有效
联合治疗组	24	12(50.0)	6(25.0)	6(25.0)	3(12.5)	5(20.8)	16(66.7)
对照组	18	12(66.7)	2(11.1)	4(22.2)	8(44.4)	4(22.2)	6(33.3)

HAMA: 汉密尔顿焦虑量表。

组的33.3%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.582, P = 0.032$)。

3 讨论

IBS是世界范围内的多发病, 普通人群中患病率可高达5%-10%^[2], 以中青年居多且多见于女性^[3-5]。IBS 症状常影响患者的学习、生活和工作, 对患者的生存质量产生不同程度的负面影响^[6-8], IBS患者较易寻求各种医疗帮助, 花费较多, 因此是值得重视的临床与社会问题。

目前证实IBS的腹痛症状与肠道平滑肌痉挛有关, 给予解痉药物可缓解腹痛症状, 比如曲美布汀, 许多研究表明解痉药物对腹痛、腹部不适有短期疗效。曲美布汀是一种胃肠道运动双向调节剂。他直接作用于消化系平滑肌上钾、钙离子通道和胃肠道神经丛阿片受体。根据消化系处于不同的运动状态进行选择性地调节离子通道和阿片受体, 使处于不正常运动状态的胃肠道恢复正常运动。本研究中, 对照组采用曲美布汀治疗1和4 wk时进行胃肠道症状评估, 发现改善率分别为20.8%和41.7%; 这表明曲美布汀缓解胃肠道症状, 随着服药时间的延长, 有效率呈上升趋势。联合治疗组在治疗1和4 wk时胃肠道症状改善率分别为16.7%和87.5%。其中治疗4 wk时优于对照组, 提示氟哌噻吨美利曲辛联合曲美布汀可更有效的控制胃肠道症状。

54%-100%的IBS患者有精神症状, 其中以焦虑抑郁多见^[9-14]。2014年美国消化学会的IBS治疗指南中推荐使用调节精神类药物治IBS^[15]。氟哌噻吨美利曲辛是由氟哌噻吨和美利曲辛组成的合剂, 氟哌噻吨主要作用于突出前膜的多巴胺自身调节受体, 促进多巴胺的合成和释放, 使突出间隙中的多巴胺含量增加, 美利曲辛可抑制突出前膜对去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取作用, 提高了突出间隙中单胺类递质的含量; 两种成分在治疗上相互协同,

缓解患者的焦虑抑郁情绪。

在有效控制患者情绪障碍的同时, 患者的胃肠道症状得到很大的改善, 联合治疗组明显优于单纯使用曲美布汀组。这表明IBS患者中存在的焦虑抑郁情绪对于IBS的发生、发展有重要的作用。

总之, 对于合并焦虑抑郁的IBS患者, 单纯应用传统药物不能明显改善患者的症状, 应加强对精神心理因素的治疗。

4 参考文献

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491 [PMID: 16678561 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061]
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Zhu L, Huang D, Shi L, Liang L, Xu T, Chang M, Chen W, Wu D, Zhang F, Fang X. Intestinal symptoms and psychological factors jointly affect quality of life of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 49 [PMID: 25925746 DOI: 10.1186/s12955-015-0243-3]
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000 [PMID: 22613905 DOI: 10.1038/ajg.2012.131]
- Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 738-755 [PMID: 20662786 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04409.x]
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32 [PMID: 21208106 DOI: 10.1056/NEJMoa1004409]
- Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 702-707 [PMID: 22382707 DOI:

应用要点

本文研究表明对于合并焦虑抑郁的IBS患者, 单纯应用传统药物不能明显改善患者的症状, 应加强对精神心理因素的治疗, 临床医师可借鉴。

■ 同行评价

本研究对伴有焦虑抑郁的IBS患者分组, 采用氟哌噻吨美利曲辛与曲美布汀进行治疗研究, 结果认为对伴焦虑抑郁的IBS患者, 选择抗焦虑抑郁药物有助于缓解症状, 提示在IBS中应重视心因性病因, 有一定临床意义。

- 10.1097/MEG.0b013e328351b2c2]
- 8 Park JM, Choi MG, Kim YS, Choi CH, Choi SC, Hong SJ, Jeong JJ, Lee DH, Lee JS, Lee KJ, Son HJ, Sung IK. Quality of life of patients with irritable bowel syndrome in Korea. *Qual Life Res* 2009; 18: 435-446 [PMID: 19247807 DOI: 10.1007/s11136-009-9461-7]
- 9 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 10 Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 77-80 [PMID: 23439939 DOI: 10.4103/0019-5545.105520]
- 11 Stasi C, Bellini M, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Grosso M, Duranti E, Metelli MR, Gambaccini D, Bianchi L, Di Tanna GL, Laffi G, Taddei S, Marchi S. Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1203-1208 [PMID: 23377858 DOI: 10.1007/s00384-013-1646-4]
- 12 Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 616-626 [PMID: 22363132 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.616]
- 13 Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-406 [PMID: 10026328 DOI: 10.1136/gut.44.3.400]
- 14 Bonavita V, De Simone R. Towards a definition of comorbidity in the light of clinical complexity. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 1: S99-102 [PMID: 18545908 DOI: 10.1007/s10072-008-0898-1]
- 15 Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1146-1148 [PMID: 25224526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.001]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



急诊PCI术后消化道出血的相关因素

徐意, 楼玉凤

徐意, 楼玉凤, 宁波大学医学院附属医院急诊内科 浙江省宁波市 315105

徐意, 主治医师, 主要从事急诊医学和危重医学的研究。

作者贡献分布: 徐意负责数据分析及论文撰写; 楼玉凤负责材料的整理。

通讯作者: 徐意, 主治医师, 315105, 浙江省宁波市人民路247号, 宁波大学医学院附属医院急诊内科. xuyi331a@163.com

收稿日期: 2016-03-02

修回日期: 2016-03-16

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-28

Risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency percutaneous coronary intervention

Yi Xu, Yu-Feng Lou

Yi Xu, Yu-Feng Lou, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College, Ningbo 315105, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi Xu, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College, 247 Renmin Road, Ningbo 315105, Zhejiang Province, China. xuyi331a@163.com

Received: 2016-03-02

Revised: 2016-03-16

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To identify the risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency percutaneous coronary intervention (PCI).

METHODS: Patients who underwent emergency

PCI at our hospital from July 2013 to January 2016 were selected, including 56 patients with postoperative gastrointestinal bleeding (hemorrhage group) and 57 patients without (non-hemorrhage group). Univariate and multivariate analyses of relevant clinical variables were then performed to identify risk factors for gastrointestinal bleeding in patients who underwent emergency PCI.

RESULTS: Of 56 patients with gastrointestinal bleeding, 6 had gastric cancer, 17 had peptic ulcer, 7 had gastric lesions, 5 had ischemic bowel disease, 4 had colon cancer, 11 had other disease, and 6 were normal. Univariate analysis showed that patient's age, BMI, smoking, history of digestive disease, hypertension, diabetes, acute coronary syndrome, use of anticoagulants or IIb/IIIa receptor antagonists, thrombocytopenia and decreased hemoglobin were significantly associated with gastrointestinal bleeding after emergency PCI ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, history of digestive disease, hypertension, acute coronary syndrome, use of IIb/IIIa receptor antagonists, thrombocytopenia and decreased hemoglobin were independent risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency PCI ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Age, history of digestive disease, hypertension, acute coronary syndrome, use of IIb/IIIa receptor antagonists, thrombocytopenia and decreased hemoglobin are independent risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency PCI.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用IIb/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低是影响急诊冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后消化道出血的独立危险因素。

同行评议者

毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科; 刘德良, 教授, 主任医师, 中南大学湘雅二医院消化内科

■ 研发前沿

近年来, PCI术后消化道出血患者越来越多, 发生率2.3%。上消化道是PCI术后出血的常见部位, 具有起病急, 危险大的特点, 病死率高达10%, 因此明确消化道出血的确切病因成了提高患者预后的重中之重。

Key Words: Percutaneous coronary intervention; Gastrointestinal bleeding; Risk factor

Xu Y, Lou YF. Risk factors for gastrointestinal bleeding after emergency percutaneous coronary intervention. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1921-1925 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1921>

摘要

目的: 探讨急诊冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后消化道出血的相关因素。

方法: 选取2013-07/2016-01宁波大学医学院附属医院急诊PCI术后消化道出血患者56例(出血组)和未出血患者57例(未出血组), 对两组患者的临床资料进行单因素和多因素分析, 统计消化道出血患者的胃镜/肠镜检查结果。

结果: 消化道出血患者56例, 其中胃癌6例, 消化性溃疡17例, 胃黏膜病变7例, 缺血性肠病5例, 结肠癌4例, 其他11例, 正常6例。急诊PCI手术患者的年龄、体质量指数、吸烟、消化性病史、合并高血压、糖尿病、急性冠状动脉综合征、使用抗凝药物、II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低差异显著, 与术后消化道出血具有一定相关性($P<0.05$)。其中年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低是影响急诊PCI术后消化道出血的独立危险因素($P<0.05$)。

结论: 年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低是影响急诊PCI术后消化道出血的独立危险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 冠状动脉介入术; 消化道出血; 因素

■ 相关报道

冯雪等在研究中提到双联抗血小板聚集药物可致消化道出血, 且与年龄、吸烟、高血压异常等因素密切相关。凡永艳等则认为, 年龄、既往PCI史、高脂血症并不是上消化道出血的预测因素。

的认可, 但以往文献对急性冠状动脉综合征、使用II b/IIIa受体拮抗剂等因素对PCI手术患者消化道出血的影响并未达成统一。

徐意, 楼玉凤. 急诊PCI术后消化道出血的相关因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1921-1925 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1921.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1921>

0 引言

冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是指利用导管技术疏通狭窄或闭塞冠状动脉管腔的术式, 能够明显改善患者心肌血流灌注, 是治疗冠心病、心肌缺血等心脑血管疾病的重要手段^[1,2]。近年来, PCI术后消化道出血患者越来越多, 发生率约为2.3%。上消化道是PCI术后出血的常见部位, 易导致患者心肌再缺血, 造成机体循环系统障碍^[3]。消化道出血具有起病急, 危险大的特点, 病死率高达10%, 因此明确消化道出血的确切病因成了提高患者预后的重中之重。本研究对在宁波大学医学院附属医院接受PCI手术的患者临床资料进行了全面分析, 旨在明确影响术后消化道出血的相关因素, 现分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2016-01宁波大学医学院附属医院急诊PCI术后消化道出血患者56例(出血组)和未出血患者456例(未出血组), 出血组患者表现出显著性呕血、便血, 与术前比较红细胞积压降低15%以上, 血红蛋白降低3 g/L以上, 其中男26例, 女30例, 年龄24-82岁, 平均61.3岁±6.8岁; 未出血组男256例, 女200例, 年龄22-85岁, 平均52.4岁±7.1岁。纳入标准: (1)术前血凝功能正常; (2)近期未接受胃肠道手术; (3)所有患者均签署知情同意书。排除标准: (1)患有严重的血液系统性疾病; (2)肝、肾功能衰竭; (3)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法 收集两组患者的临床资料, 包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、是否吸烟、饮酒、是否有消化性病史、PCI手术史、合并症情况及入院是否诊断为急性冠状动脉综合征等。术后记录患者血管病变情况(单支或多支)、是否使用抗凝药物及II b/IIIa受体拮抗剂, 测定患者血小板计数及血红蛋白水平。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计

核心提示: 本文研究采用大容量样本, 发现年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低均是影响急诊冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后消化道出血的独立危险因素, 其中年龄、消化性病史、合并高血压、血小板减少及血红蛋白降低等因素对消化道出血的影响已得到多数学者

学分析, 计量结果采用单因素方差分析, 有统计学意义的相关因素进行多因素Logistic回归分析. 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 消化道出血患者的胃镜/肠镜检查结果 消化道出血患者56例, 其中胃癌6例(10.71%), 消化道溃疡17例(30.36%), 胃黏膜病变7例(12.50%), 缺血性肠病5例(8.93%), 结肠癌4例(7.14%), 其他11例(19.64%), 正常6例(10.71%).

2.2 急诊PCI术后消化道出血的单因素分析 急诊PCI手术患者的年龄、BMI、吸烟、消化性病史、合并高血压、糖尿病、急性冠状动脉综合征、使用抗凝药物、II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低差异显著, 与术后消化道出血具有一定相关性($P<0.05$)(表1).

2.3 急诊PCI术后消化道出血的多因素Logistic回归分析 年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低是影响急诊PCI术后消化道出血的独立危险因素($P<0.05$)(表2).

3 讨论

PCI手术由诊断性心导管技术发展而来, 是治疗冠状动脉病变的主要术式, 能够疏通狭窄冠状动脉, 重建冠状动脉血流^[4,5]. 我国自20世纪80年代初引进PCI手术, 至今已完成上千万例, 临床经验十分丰富. 但是, PCI手术具有侵入性, 即便该术式日趋成熟, 但各种并发症仍无法完全消除. 消化道出血是PCI手术的常见并发症, 既可能由手术穿刺等操作引起, 亦可能与患者合并症、用药种类的有关^[6-8]. 为了明确消化道出血部位及原因, 我们对入组患者中的56例消化道出血患者进行了胃镜、肠镜检查, 结果发现消化道溃疡患者占30.36%, 其次为胃黏膜病变和胃癌. 本研究数据显示, 年龄 >70 岁、BMI >25 kg/m²、吸烟、有消化性病史、合并高血压、糖尿病、急性冠状动脉综合征、使用抗凝药物、II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低患者更易发生消化道出血.

为了进一步明确影响PCI术后消化道出血的相关因素, 我们对单因素分析中有统计学意义的因素进行多因素Logistic回归分析. 与年轻患者相比, 老年患者合并心脑血管疾病的风险

表 1 急诊PCI术后消化道出血的单因素分析 $n(\%)$

分组	出血组 ($n = 56$)	未出血组 ($n = 456$)
年龄(岁)		
≤70	19(33.93) ^a	272(59.65)
>70	37(66.07) ^a	184(40.35)
性别		
男	26(46.43)	256(56.14)
女	30(53.57)	200(43.86)
BMI(kg/m ²)		
≤25	34(60.71) ^a	384(84.21)
>25	22(39.29) ^a	72(15.79)
吸烟		
是	26(46.43) ^a	160(35.09)
否	30(53.57) ^a	296(64.91)
饮酒		
是	10(17.86)	96(21.05)
否	46(82.14)	360(78.95)
消化性病史		
有	22(39.29) ^a	32(7.02)
无	34(60.71) ^a	424(92.98)
合并高血压		
是	34(60.71) ^b	200(43.86)
否	22(39.29) ^b	256(56.14)
合并糖尿病		
是	17(30.36) ^a	80(17.54)
否	39(69.64) ^a	376(82.46)
急性冠状动脉综合征		
是	36(64.29) ^b	184(40.35)
否	20(35.71) ^b	272(59.65)
既往PCI术史		
有	4(7.14)	32(7.02)
无	52(92.86)	424(92.98)
多支血管病变		
是	42(75.00)	352(77.19)
否	14(25.00)	104(22.81)
使用抗凝药物		
有	23(41.07) ^a	112(24.56)
无	33(58.93) ^a	344(75.44)
使用II b/IIIa受体拮抗剂		
有	29(51.79) ^a	56(12.28)
无	27(48.21) ^a	400(87.72)
血小板减少		
是	7(12.50) ^a	16(3.51)
否	49(87.50) ^a	440(96.49)
血红蛋白降低		
是	25(44.64) ^a	72(15.79)
否	31(55.36) ^a	384(84.21)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 未出血组. BMI: 体质质量指数; PCI: 冠状动脉介入术.

更高, 因此围手术期需要服用阿司匹林等消炎

应用要点

本研究结果明确了PCI术后消化道出血的相关影响因素, 能够指导临床医生对高危患者进行适当干预, 以降低消化道出血发生率.

■名词解释

冠状动脉介入术 (PCI): 经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔, 从而改善心肌的血流灌注的治疗方法。

表 2 急诊PCI术后消化道出血的多因素Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald	OR	P值	95%CI
年龄	0.833	0.379	4.814	2.301	0.028	1.093–4.844
BMI	0.669	0.36	3.453	1.654	0.063	0.499–1.739
吸烟	0.661	0.366	3.270	1.937	0.071	0.946–3.966
消化性病史	1.087	0.518	4.394	2.964	0.036	1.073–8.186
合并高血压	1.079	0.501	4.630	2.942	0.031	2.492–4.095
合并糖尿病	0.584	0.435	1.799	1.793	0.18	0.764–4.208
急性冠状动脉综合征	1.301	0.346	14.111	3.673	0.001	2.017–4.812
使用抗凝药物	0.622	0.375	2.750	1.463	0.097	0.496–1.594
使用 II b/IIIa受体拮抗剂	0.786	0.273	8.263	2.194	0.004	1.284–3.749
血小板减少	0.699	0.307	5.165	2.812	0.023	2.783–3.573
血红蛋白降低	0.781	0.321	5.919	2.184	0.014	1.164–4.098

BMI: 体质量指数; PCI: 冠状动脉介入术。

药的患者更多, 但是此类非甾体类消炎药对人体胃黏膜的损伤较大, 能够刺激胃酸分泌, 诱发消化道出血^[9,10]。此外, 老年患者微循环存在不同程度的障碍, 新陈代谢异常, 胃黏膜屏障功能减弱, 更易发生消化道出血。消化性病史是影响术后消化道出血的另一主要因素, 由于既往有消化性病史的患者在PCI围手术期仍可能存在溃疡、糜烂、感染等消化道病变, 术后患者胃肠道屏障功能减弱, 大大增加消化道出血风险^[11,12]。合并高血压及急性冠状动脉综合征患者的血管基底膜较厚, 弹性降低, 易导致动脉血管内皮细胞凋亡, 影响机体凝血功能, 从而造成消化道出血。II b/IIIa受体拮抗剂是一种可逆性非肽类血小板抑制剂, 能够抑制血小板聚集, 预防血栓形成^[13-15]。已有多篇报道表明使用 II b/IIIa受体拮抗剂能够增加消化道出血风险, 但其作用机制尚不十分明确。血小板数量是反映机体凝血系统功能的重要指标, 血红蛋白是一种载氧蛋白质, 血红蛋白含量是判断机体组织供氧及血供情况的数据之一, 因此血小板及血红蛋白降低常意味着消化道出血发生率升高。

总之, 年龄、消化性病史、合并高血压、急性冠状动脉综合征、使用 II b/IIIa受体拮抗剂、血小板减少及血红蛋白降低是影响急诊PCI术后消化道出血的独立危险因素。本次研究中, 性别并未进入多因素Logistic回归模型, 但有学者提出, PCI手术可能导致女性患者雌激素分泌异常, 患者凝血功能及纤溶功能降低, 较男性患者更易发生消化道出血。

4 参考文献

- 1 方建梅, 姚海欣, 吴福连. 经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1469-1472
- 2 Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, Meeks B, Shestakovska O, Thabane L, Niemelä K, Steg PG, Bertrand OF, Rao SV, Avezum A, Cantor WJ, Panholly SB, Moreno R, Gershlick A, Bhindi R, Welsh RC, Cheema AN, Lavi S, Rokoss M, Džavík V. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J* 2014; 167: 315-321. e1 [PMID: 24576514 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.002]
- 3 吕敏芳, 严丽娟, 陈瑛, 许志鹏. 经皮冠脉介入术后阿司匹林相关上消化道出血的危险因素分析. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1040-1042
- 4 赵金河, 卢钰. 泮托拉唑在防治老年患者经皮冠状动脉介入术后并发上消化道出血的临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2111-2115
- 5 Schiariti M, Saladini P, Cuturello D, Iannetta L, Torromeo C, Puddu PE. Reprint of "Decline in platelet count and long-term post-PCI ischemic events: implication of the intra-aortic balloon pump". *Vascul Pharmacol* 2014; 61: 35-41 [PMID: 24657382 DOI: 10.1016/j.vph.2014.03.003]
- 6 冯雪, 张志广, 李熾. 双联抗血小板聚集药物对PCI患者上消化道出血的影响. 天津医药 2014; 42: 251-253
- 7 黄茜, 杨湛南, 朱秀芳, 李超, 刘刚, 吉立双, 王乐, 田立, 杨志瑜. 幽门螺杆菌感染与PCI围术期抗血小板治疗诱发上消化道出血的关系. 江苏医药 2015; 41: 2141-2142
- 8 陆媛, 廖庆华. 经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血患者临床观察及护理干预. 河北医学 2014; 20: 1382-1384
- 9 李萍. 小剂量阿司匹林口服致消化道出血68例临床分析. 山东医药 2014; 54: 72-73
- 10 张杨, 王朝英, 陈伟庆. 缺血性脑卒中患者血浆肾素水平与阿司匹林所致消化道出血的关系. 重庆医学 2014; 43: 3923-3925
- 11 凡永艳, 李洪, 彭利, 郭文杰, 张彦, 卢才义, 薛桥. 替

- 罗非班对老年急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期应用的安全性研究. 中华老年多器官疾病杂志 2014; 13: 732-737
- 12 郑若龙, 陈新军, 钱惠东, 李伟章, 蒋文龙, 魏峰, 徐卓文, 张华. 急性心肌梗死患者双联抗血小板治疗加用质子泵抑制剂对预后的影响. 实用医学杂志 2013; 29: 1465-1467
 - 13 吴龙梅, 田新利, 郭洁, 韩莎莎, 张健, 王世宏, 李俊峡. 替罗非班对冠心病支架术后行非心脏手术患者围手术期抗栓治疗的观察. 中华老年多器官疾病杂志 2014; 13: 751-754
 - 14 吴焱贤, 吴赛珠, 钟建开, 陈玉映, 霍燕嫦, 黎文生, 陈盈文, 麦林琳. 冠状动脉内注射替罗非班对急诊介入治疗中慢血流现象的临床疗效. 中华老年心脑血管病杂志 2013; 15: 139-142
 - 15 段小春, 高海, 李南, 张宏. 老年急性非ST段抬高心肌梗死合并糖尿病患者应用替罗非班的有效性和安全性. 中华老年心脑血管病杂志 2013; 15: 582-585

■同行评价

本文研究设计较为合理, 切合临床实践, 结论对临床治疗具有一定的指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



腹腔镜超声在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗中的应用

高楠, 牟培源, 白媛媛, 周宁新

■背景资料

腹腔镜超声可辅助外科医生定位病灶及术式选择, 其与“机器人”系统相结合, 术者不仅可观察组织脏器内部结构, 而且能够减少其触觉反馈减弱的缺点。随着微创外科发展, 两者相结合会拓宽“机器人”系统临床应用范围。

高楠, 辽宁医学院研究生院 辽宁省锦州市 121001

高楠, 牟培源, 白媛媛, 周宁新, 中国人民解放军火箭军总医院全军肝胆胃肠病专科中心 北京市 100088

高楠, 在读硕士, 主要从事腹部超声诊断及肿瘤介入治疗研究。

作者贡献分布: 高楠与牟培源共同设计完成; 本文由高楠、牟培源、白媛媛及周宁新共同完成。

通讯作者: 牟培源, 主任医师, 硕士生导师, 100088, 北京市西城区新外大街16号, 中国人民解放军火箭军总医院全军肝胆胃肠病专科中心。pymu@sina.com
电话: 010-66343097

收稿日期: 2016-01-10
修回日期: 2016-03-15
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-04-28

Application of laparoscopic ultrasound in robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors

Nan Gao, Pei-Yuan Mu, Yuan-Yuan Bai, Ning-Xin Zhou

Nan Gao, Graduate School of Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Nan Gao, Pei-Yuan Mu, Yuan-Yuan Bai, Ning-Xin Zhou, Center for Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases, the Rocket Force General Hospital of PLA, 16 Xinhai Street, Beijing 100088, China

Correspondence to: Pei-Yuan Mu, Chief Physician, Center for Hepatobiliary and Gastrointestinal Diseases, the Rocket Force General Hospital of PLA, 16 Xinhai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. pymu@sina.com

Received: 2016-01-10
Revised: 2016-03-15
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-04-28

■同行评议者

江艺, 主任医师, 中国人民解放军南京军区福州总医院肝胆外科; 刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属第四医院普外科

Abstract

AIM: To assess the clinical application of laparoscopic ultrasound in robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors.

METHODS: A total of 41 patients (16 patients with hilar cholangiocarcinoma, 15 patients with hepatic tumors, 9 patients with pancreatic tumors, and 1 patient with retroperitoneal tumor) underwent laparoscopic ultrasound-guided robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors. Laparoscopic ultrasound was used preoperatively to detect the number of lesions, and evaluate their location and relationship with surroundings tissue precisely. Also, by means of laparoscopic ultrasound, the surgical pathways were guided operatively, and preliminary clinical effects were evaluated postoperatively. To assess clinical efficacy, all patients were followed by contrast-enhanced CT/MRI, ultrasound, blood tests, etc.

RESULTS: All laparoscopic ultrasound-guided procedures were performed successfully. Laparoscopic ultrasound discovered undetected lesions in 10 patients, which resulted in a change in operative strategy (10/41, 24.39%). No death occurred during the perioperative period. Abnormalities were not found postoperatively by ultrasound and contrast-enhanced CT/MRI in all patients. Laboratory studies demonstrated that blood biochemical indicators decreased to normal range gradually. No severe complications occurred in both intraoperative and postoperative periods. All

patients survived, and their life quality was improved significantly.

CONCLUSION: Laparoscopic ultrasound could not only guide operative strategy, but also help to decrease complications and prolong disease-free survival in the postoperative period. This technique provides a safe surgical procedure, and the therapeutic effects could be improved by application of laparoscopic ultrasound in robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic ultrasound; Robot; Minimally invasive; Tumor

Gao N, Mu PY, Bai YY, Zhou NX. Application of laparoscopic ultrasound in robot-assisted minimally invasive therapy for abdominal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1926-1930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1926.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1926>

摘要

目的: 探讨腹腔镜超声在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗中的临床应用。

方法: 对41例患者(肝门部胆管癌16例, 肝占位15例, 胰腺占位9例, 腹膜后占位1例)行腹腔镜超声引导机器人辅助腹部肿瘤微创治疗。肿瘤治疗前经腹腔镜超声全面探查肿瘤精确部位、数量及其与邻近组织关系, 术中实时引导肿瘤治疗路径, 治疗后即刻经腹腔镜超声初步评价疗效。术后用超声、增强CT/MRI及血生化等进行临床疗效评价。

结果: 41例患者在腹腔镜超声引导下均顺利完成机器人辅助腹部肿瘤微创治疗, 手术成功率100%。其中10例患者在腹腔镜超声扫描下发现术前未预期病情, 改变原手术方式, 手术方式纠正率24.39%(10/41)。围手术期无死亡病例, 术后超声、增强CT/MRI均未见异常改变, 生化指标趋于正常, 术中及术后均未见严重并发症, 患者生活质量改善, 生存状况满意。

结论: 腹腔镜超声在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗中不仅可引导手术方式选择, 而且有助于提高术中安全性、减少术后并发症并延长无瘤生存时间, 从而更利于提高机器人微创治疗的临床疗效。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜超声; 机器人; 微创; 肿瘤

核心提示: 腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)不仅可以引导机器人实现腹部肿瘤治疗微创化, 还可联合肝胆胰切除治疗。LUS助于定位肿瘤边缘及手术切缘, 减少肿瘤在肝内转移风险, 同时助于外科医生选择术式, 提高患者无瘤生存率。

高楠, 牟培源, 白媛媛, 周宁新. 腹腔镜超声在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1926-1930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1926.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1926>

0 引言

传统的术中超声检查技术在20世纪80年代已广泛应用于多种外科领域中, 对于手术有指导作用^[1]。随着腹腔镜外科的发展, 腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)不仅可弥补传统超声的不足, 克服超声易受气体及肿瘤特殊部位影响的缺点, 还可拓宽腹腔镜手术的适应证范围, 引导术中精确定位肿瘤并探查肿瘤与邻近脏器的关系, 更有助于手术方式的选择。2000年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准“达芬奇”机器人应用, 我们于2008年引进该手术设备并在国内最早将LUS与“达芬奇”机器人系统相结合应用于临床, 取得较为满意临床效果, 现将LUS技术在机器人辅助腹部肿瘤微创治疗方面的临床应用情况初步总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 在中国人民解放军火箭军总医院肝胆中心行LUS引导机器人辅助腹部肿瘤治疗患者41例, 男24例, 女17例, 年龄32-76岁, 平均55.4岁±12.1岁。其中肝门部胆管癌16例, 肝占位15例(肝细胞癌12例, 直肠癌肝转移3例), 胰腺占位9例(胰腺癌8例, 胰岛β细胞瘤1例), 腹膜后占位1例(卵巢癌腹膜后转移)。上述病例均行增强CT、MRI影像学检查及肿瘤标志物检测, 并经手术、病理证实。术中仪器采用腹腔镜设备AIM型; ALOKA-3500型超声诊断仪, 腹腔镜超声探头型号为UST-MC11-8731, 频率为8.0 MHz, 轴直径10 mm, 长度310 mm; 射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)治疗仪RITA-

■ 研发前沿

机器人与腹腔镜超声是智能化腹腔镜与高频超声结合, 随着“智能”时代的到来, 多学科交叉合作增多, 设备结合的推广应用研究是今后的主要问题。

■ 相关报道

Schneider等研究得出腹腔镜超声引导机器人辅助手术比单纯腹腔镜超声引导手术更具有实用性及可行性。

■ 创新盘点

开放手术与腹腔镜手术中,术中超声的应用价值已被临床公认,但多数对机器人手术中腹腔镜超声的应用不熟悉,腹腔镜超声引导“机器人”系统相关报道仍较少,临床医生可用于参考借鉴。



图1 原病灶深部腹腔镜超声探查新发现一直径约1.1 cm 病灶。

1500X型; Da Vinci S四臂机器人系统。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者全麻后消毒,铺无菌单。人工气腹成功建立后, Trocar穿刺置入腹腔镜及操作臂,探查脏器的基本情况,再将LUS探头置入腹腔,全面扫查病灶所在脏器,探查其与邻近脏器的关系并定位病灶位置,确定肿瘤治疗路径,同时确认是否存在术前未知病灶;术后经LUS初步评估疗效。通过LUS引导避开邻近的重要脏器及血管、胆管等重要结构,并根据探查结果进一步决定是否需要改变手术方式。

1.2.2 观察指标: 观察手术有无失败及严重并发症出现,统计手术成功率,并观察患者术后生活质量及生存状况。通过影像学检查(腹部彩超、增强CT/MRI等)观察病灶是否有血供或强化、实验室检查(肿瘤标志物、胆红素等)术后指标是否降低及降低程度,从而对LUS引导下微创治疗腹部肿瘤的临床疗效进行评估。

2 结果

41例患者在腹腔镜超声引导下均成功完成机器人辅助腹部肿瘤微创治疗,围手术期无死亡病例。其中10例患者在LUS扫查下发现术前未预期病情,改变原手术方式,手术方式纠正率24.39%(10/41)。

2.1 肝脏肿瘤治疗情况 肝占位患者15例,其中11例仅行RFA;1例因LUS探查发现术前未检出病灶2个(肝右叶近膈顶部、肝左叶病灶各1个,直径均<1.2 cm)而改变原手术方式(图1),由肝左叶切除术改为左叶切除术及右叶RFA;1例因肿瘤较大并侵犯膈肌,为便于肿瘤切除,改行RFA后行肝右后叶肿瘤切除术;2例分别行肝左叶切除术、肝右叶包块切除术。

2.2 肝门部胆管癌治疗情况 16例肝门部胆管癌

患者,12例行根治切除术,4例因发现肝内微小转移灶而改变术式(直径均<1.5 cm)。

2.3 胰腺肿瘤治疗情况 9例胰腺占位患者,2例经LUS探查发现病灶与大血管关系密切,难以切除,改行RFA并注入抗肿瘤药物以减轻胆道梗阻程度并部分缓解黄疸病情;3例行全机器人Whipple手术;2例行胰体尾切除术;1例因LUS发现肝内直径1.3 cm转移灶1个,于胰体尾切除术、胆囊切除术后追加RFA,效果较为满意;1例胰岛β细胞瘤患者经LUS探查其与邻近组织关系及确切位置,行肿瘤切除术,术前空腹血糖值为2.18 mmol/L,术后次日空腹血糖值为8.34 mmol/L,出院前空腹血糖多次监测均恢复至6.0-7.0 mmol/L。

2.4 腹膜后肿瘤治疗情况 1例卵巢癌腹膜后转移患者,因LUS示其与大血管关系密切难以切除,由腹膜后转移癌切除术改为肿瘤RFA以减轻肿瘤负荷,术后患者状况得到改善。

2.5 随访 全部消融区增强CT/MRI均无强化表现、多普勒超声均未见血流信号。所有患者术后一天转氨酶均呈一过性升高,随访1 mo后均有不同程度降低或趋于正常,肿瘤标志物水平趋于正常。梗阻性黄疸患者直接胆红素均呈明显降低趋势,减黄效果较显著。术后患者31例发热,20例疼痛,1例发生胆漏,经保守治疗好转,余均未出现严重并发症。患者术后体质量、饮食、睡眠等生活质量均有改善,生存状况满意。

3 讨论

“达芬奇”机器人近年来发展迅速,拓宽了微创外科的应用领域。机器人外科手术系统由Insite Vision图像处理系统、操作控制台和机械臂3个部分组成。这一系统通过处理腹腔镜提供的图像,获得放大10-15倍的高分辨率3D图像,为术者提供高清立体术野图像,使得镜下视野更近于开腹手术,有利于医师操作时手眼协调^[2,3]。从传统开腹手术跨越到可视状态下微创治疗,超声扮演着“透视眼”的角色。与普通术中超声相比,LUS在机器人手术中具有定位、引导及指导术式选择的功能。机器人系统因术者存在盲区,腹腔镜仅可观察脏器表面的情况,腹腔镜超声在机器人手术中可减少术者触觉丧失的缺点,在狭小的手术空间,利于机器人手术系统更好地发挥其独特的微创治疗优势。

■ 应用要点

腹腔镜超声引导“机器人”系统不仅定位精确、显示脏器深部病灶,使更多手术得以微创化、减少患者痛苦,而且助于外科医生选择合适术式,在未来微创外科领域中拥有良好的前景。

本文1例为近膈顶部肝占位小病灶术前未预知及1例肿瘤体积较大侵犯膈肌而难以切除, 在原术式前先行LUS引导下射频消融, 效果较为满意. 特殊部位直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)患者切除部分肝脏不仅肝功能储备降低, 并且毗邻重要脉管安全性不高^[4], 本组3例CRLM患者病灶位置近门脉或肝静脉, 故选择LUS引导下射频消融治疗, 但因随访时间短, 入组病例少, 其远期疗效尚需进一步评估. Babawale等^[5]对36例肿瘤直径<4 cm的CRLM患者行LUS引导下射频消融治疗, 1、2、3、4、5年的生存率分别为94%、69%、53%、42%、31%. 本文2例患者在LUS精确引导下成功定位肿瘤后, 分别行机器人辅助肝左叶切除术及右叶包块切除术, LUS助于定位肿瘤边缘及手术切缘, 减少肿瘤在肝内转移风险, 符合无瘤手术原则. 其余8例肝占位患者经LUS探查后发现失去手术切除机会^[6,7], 行RFA以降低肿瘤负荷, 同时为肝移植争取了时间. 15例肝占位患者生存质量均满意.

肝门部胆管癌以根治性切除为目标, 对于病变位置特殊难以切除患者, 有效治疗阻塞性黄疸对提高肝门部胆管癌患者生存质量至关重要^[8,9]. 本文中16例肝门部胆管癌患者, 12例经LUS探查未见新病灶而行根治切除术, 4例经LUS探查后发现术前未检出病灶, 行肿瘤局部切除及胆肠吻合术. 肝门区域解剖结构复杂, 对于可根治性切除病灶, LUS有助于肝门部胆管癌分期及确定可切除范围, 判断是否有肝内及腹腔淋巴结转移. LUS在胆肠吻合术中也发挥重要作用, LUS引导机器人辅助下行胆肠吻合术, 因其微创性强、精确度高, 在一定程度上减少副损伤(血管及胆管损伤), 同时便于观察吻合口情况, 术后发生胆瘘及腹腔感染的几率较小. 商昌珍等^[10]指出对于Bismuth II型和IV型由于断面常遗留较多胆管, 胆肠吻合技术难度大, 可先用腹腔镜联合术中超声进行探查, 明确有无血管侵犯等. LUS引导机器人对16例肝门部胆管癌精确定位、确定肝脏切缘及指导外科医生顺利完成胆汁外引流术、胆肠吻合术, 术后均无严重并发症.

胰腺周边重要脏器较多, 并且毗邻大血管, LUS的应用不仅有助于指导Whipple手术顺利进行, 而且可以帮助外科医生根据具体情况选择合适的术式. 本组8例胰腺占位患者在LUS

引导下顺利完成手术. LUS对胰腺内分泌肿瘤定位准确, 安立春等^[11]回顾性分析64例腹腔镜胰岛素瘤患者手术结果, 术中超声对肿瘤检出率为96.9%, 对肿瘤个数定位准确率为100%. 另1例胰腺占位为胰岛β细胞瘤患者, 在LUS实时监测下行机器人辅助肿瘤切除术, 术后多次测量血糖均恢复至正常范围. 腹腔镜超声结合术前影像学能定位多数胰岛素瘤^[12]. LUS可根据术中情况帮助外科医生判断病情、选择合理术式^[13-15]. 1例卵巢癌腹膜后转移伴周围淋巴结肿大, 因腹膜后肿瘤位置较深, LUS探查下可以明确病灶病变程度, 因其与大血管关系密切难以切除转为LUS引导下射频消融, 效果较为满意.

总之, LUS不仅可以引导机器人实现腹部肿瘤治疗微创化, 还可联合肝胆胰切除治疗. LUS助于定位肿瘤边缘及手术切缘, 减少肿瘤在肝内转移风险, 符合无瘤手术原则, 降低肿瘤复发率, 提高患者无瘤生存率. 通过实时动态监测, 术中进一步明确诊断, LUS在术前诊断、术式选择、术中引导及术后评估中可发挥不可替代的作用, 在腹部肿瘤治疗中扮演了不可或缺的角色, LUS可为“达芬奇”机器人辅助腹部肿瘤微创治疗的顺利进行保驾护航.

4 参考文献

- 贾伟, 王利峰. 腹腔镜超声在普外科腹腔镜手术中的临床价值. *中国现代药品应用* 2014; 8: 97-98
- 刘荣, 赵之明. 正确认识“达芬奇”手术机器人在肝胆胰外科中的应用. *中华腔镜外科杂志* 2012; 5: 1-3
- Jung M, Hagen ME, Iranmanesh P, Majno P, Buhler LH, Toso C, Cornateanu S, Buchs N, Morel P. [Robotic-assisted hepatic surgery]. *Rev Med Suisse* 2015; 11: 1331-1334 [PMID: 26255493]
- Labori KJ, Schulz A, Drolsum A, Guren MG, Kløw NE, Bjørneth BA. Radiofrequency ablation of unresectable colorectal liver metastases: trends in management and outcome during a decade at a single center. *Acta Radiol Open* 2015; 4: 2058460115580877 [PMID: 26346740 DOI: 10.1177/2058460115580877]
- Babawale SN, Jensen TM, Frøkjær JB. Long-term survival following radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: A retrospective study. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 33-38 [PMID: 25848490 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i3.33]
- Jiang K. [Laparoscopy-assisted radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2015; 95: 2157-2159 [PMID: 26710901]
- Montalti R, Patriiti A, Troisi RI. Robotic Versus Laparoscopic Hepatectomy: What Is the Best Minimally Invasive Approach? *Ann Surg* 2015; 262: e70 [PMID: 24836147]
- Takahashi E, Fukasawa M, Sato T, Takano S,

■名词解释

腹腔镜超声: 将腹腔镜和具有高分辨率的高频超声融为一体, 用于术中诊断及定位.

■同行评价

本文针对目前微创技术前沿, 腹腔镜超声的应用价值已被临床公认, 但多数单位对机器人手术中腹腔镜超声的应用不熟悉, 腹腔镜下超声为微创外科医生提供了新的手段, 该文对临床医生有参考价值。

- Kadokura M, Shindo H, Yokota Y, Enomoto N. Biliary drainage strategy of unresectable malignant hilar strictures by computed tomography volumetry. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4946-4953 [PMID: 25945008 DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.4946]
- 9 Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 691-699 [PMID: 26172136 DOI: 10.1111/hpb.12450]
- 10 商昌珍, 闵军, 陈亚进. 肝门部胆管癌的外科治疗: 争议与展望. *临床外科杂志* 2014; 22: 147-148
- 11 安立春, 罗渝昆, 吕发勤, 李俊来, 唐杰. 腹腔镜超声在腹腔镜胰十二指肠切除术中的定位诊断. *中国医学影像学* 2012; 20: 43-46
- 12 Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1197-1207 [PMID: 26566426 DOI: 10.4253/wjge.v7.i16.1197]
- 13 Jiang K, Su M, Zhao X, Chen Y, Zhang W, Wang J, Dong J, Huang Z. "One-off" complete radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma adjacent to the gallbladder by a novel laparoscopic technique without gallbladder isolation. *Cell Biochem Biophys* 2014; 68: 547-554 [PMID: 23979983 DOI: 10.1007/s12013-013-9736-z]
- 14 Schneider CM, Peng PD, Taylor RH, Dachs GW, Hasser CJ, DiMaio SP, Choti MA. Robot-assisted laparoscopic ultrasonography for hepatic surgery. *Surgery* 2012; 151: 756-762 [PMID: 21982071 DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.040]
- 15 Rodríguez-Sanjuán JC, Gómez-Ruiz M, Trugeda-Carrera S, Manuel-Palazuelos C, López-Useros A, Gómez-Fleitas M. Laparoscopic and robot-assisted laparoscopic digestive surgery: Present and future directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1975-2004 [PMID: 26877605 DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1975]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

MDR1 G2677T基因多态性在预测紫杉醇为主的化疗方案治疗晚期消化系难治性恶性肿瘤疗效中的价值

汪铁军, 谢中华, 郑元秀, 黄芳芳, 沈靖

汪铁军, 谢中华, 郑元秀, 黄芳芳, 沈靖, 浙江省杭州市余杭区第二人民医院内二科 浙江省杭州市 311121

杭州市余杭区医疗卫生科研建设基金资助项目, No. 2014005

作者贡献分布: 本课题由汪铁军与谢中华共同设计; 标本收集与管理以及检测由郑元秀完成; 数据管理及统计由黄芳芳完成; 论文撰写由黄芳芳与沈靖完成。

通讯作者: 黄芳芳, 主治医师, 311121, 浙江省杭州市安乐路80号, 余杭区第二人民医院内二科. zjz2008001@sina.com

收稿日期: 2016-01-31

修回日期: 2016-03-14

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-04-28

Value of *MDR1* G2677T genetic polymorphism in predicting efficacy of acaitaxel-based chemotherapy in refractory advanced gastrointestinal malignancies

Tie-Jun Wang, Zhong-Hua Xie, Yuan-Xiu Zheng, Fang-Fang Huang, Jing Shen

Tie-Jun Wang, Zhong-Hua Xie, Yuan-Xiu Zheng, Fang-Fang Huang, Jing Shen, Department of Internal Medicine (Division II), Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Supported by: Medical and Health Research Construction Project of Yuhang District of Hangzhou City, No. 2014005

Correspondence to: Fang-Fang Huang, Attending Physician, Department of Internal Medicine (Division II), Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zjz2008001@sina.com

Received: 2016-01-31

Revised: 2016-03-14

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-04-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation of the *MDR1* G2677T genetic polymorphism with efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in patients with refractory advanced gastrointestinal malignancies.

METHODS: Ninety-seven patients with refractory advanced gastrointestinal malignancies received paclitaxel-based chemotherapy (130 mg/m², d1, 8, every 3 wk). Efficacy was evaluated after treatment. The *MDR1* G2677T genetic polymorphism was detected by amplifying the gene fragments using PCR and direct sequencing. The correlation of the *MDR1* G2677T genetic polymorphism with efficacy was then analyzed.

RESULTS: Totally 94 patients completed the study. Two cases had complete response, 24 cases had partial response, 54 cases had stable disease, and 14 cases had progression disease. The overall response rate was 27.66%. The *MDR1* G2677T wild-type genotype G/G was detected 32 cases, and mutant genotypes were detected in 62 cases (A/A, 6 cases; T/T, 14 cases; G/A, 10 cases; G/T, 12 cases; A/T, 20 cases). There was no significant correlation between tumor location and genotypes. There was a significant correlation between *MDR1* G2677T genetic polymorphism and efficacy ($P < 0.05$). A significant correlation was observed only between the *MDR1* G2677T wild-type genotype G/G and chemotherapeutic effects ($P < 0.01$).

背景资料

晚期恶性肿瘤的治疗很棘手, 因此类患者往往接受过多次化疗, 易产生耐药性而成为难治性恶性肿瘤, 肿瘤多药耐药性(multi-drugs resistance, MDR)是肿瘤化疗失败的关键因素, 其21外显子G2677T与MDR1的功能和表达密切相关, 本研究初步探讨MDR1 G2677T基因多态性与紫杉类药物疗效关系。

同行评议者

文碧秀, 教授, 中山大学附属第一医院放射治疗科; 田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所

■ 研究前沿

在当前的晚期肿瘤治疗中, 药物对患者治疗的有效性低, 十分有必要建立个体化用药配套的检测技术, 用于指导临床用药, 追踪病患用药后药效, 从而避免不必要的化疗对患者机体的损伤, 目前鲜有 *MDR1* G2677T 基因预测杉类疗效的报道。

CONCLUSION: The *MDR1* G2677T genetic polymorphism can be used to predict response to paclitaxel-based chemotherapy in patients with refractory advanced gastrointestinal malignancies. The *MDR1* G2677T wild-type genotype G/G may be associated with a better treatment response compared with other genotypes.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gene; *MDR1* G2677T; Genetic polymorphism; Paclitaxel; Refractory advanced gastrointestinal malignancy

Wang TJ, Xie ZH, Zheng YX, Huang FF, Shen J. Value of *MDR1* G2677T genetic polymorphism in predicting efficacy of paclitaxel-based chemotherapy in refractory advanced gastrointestinal malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1931-1937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1931>

摘要

目的: 探讨 *MDR1* G2677T 基因多态性与紫杉醇为主的化疗方案治疗晚期消化系难治性恶性肿瘤疗效的关系。

方法: 97例晚期消化系难治性恶性肿瘤患者给予以紫杉醇为主的化疗方案(130 mg/m², 静脉滴注, d1、8、21 d为1周期), 评价疗效, 于治疗前抽取患者外周血提取DNA, 采用PCR扩增目的基因片段, 直接测序法测定 *MDR1* G2677T 基因多态性, 分析 *MDR1* G2677T 基因多态性与疗效关系。

结果: 最终有94例患者完成了本研究, 其中完全缓解(complete response, CR): 2例, 部分缓解(partial response, PR): 24例, 疾病稳定(stable disease, SD): 54例, 疾病进展(progressive disease, PD): 14例, 总缓解率为27.66%。 *MDR1* G2677T 基因野生型G/G有32例, 突变型中有62例(A/A有6例, T/T有14例, G/A有10例, G/T有12例, A/T有20例), 两类基因型与肿瘤发生部位无明显相关性, *MDR1* G2677T 基因多态性与疗效相关($P < 0.05$), 其中仅 *MDR1* G2677T 野生型G/G对疗效的影响有统计学意义($P < 0.01$)。

结论: *MDR1* G2677T 基因多态性可作为遗传学标志预测紫杉醇对晚期消化系难治性恶性肿瘤患者的化疗敏感性, 野生型G/G基因携带者化疗疗效优于其他基因型携带者。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 基因; *MDR1* G2677T; 多态性; 紫杉醇; 晚期消化系恶性肿瘤

核心提示: *MDR1* G2677T 与紫杉醇类疗效有关, 其高表达可导致紫杉醇类耐药性增高。本文通过研究测定晚期消化系难治性恶性肿瘤患者外周血 *MDR1* G2677T 基因多态性, 分析其与紫杉类药物治疗关系。

汪铁军, 谢中华, 郑元秀, 黄芳芳, 沈靖. *MDR1* G2677T 基因多态性在预测紫杉醇为主的化疗方案治疗晚期消化系难治性恶性肿瘤疗效中的价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(12): 1931-1937 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1931.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1931>

0 引言

多数晚期恶性肿瘤不能被目前的治疗所治愈, 因此缓解病情和延长生命是治疗的主要目的。晚期恶性肿瘤的治疗很棘手, 因此类患者往往接受过多次化疗, 易产生耐药性而成为难治性恶性肿瘤, 这无疑给家庭和社会造成极大的危害和负担。越来越多的研究^[1-3]发现, 肿瘤多药耐药性(multi-drugs resistance, MDR)是肿瘤化疗失败的关键因素, 因其对一种抗肿瘤药物产生耐药性, 对结构和作用机制完全不同多种抗肿瘤药物亦可产生耐药性。已被证实 *MDR1* 基因有50多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 其中21外显子G2677T与*MDR1*的功能和表达密切相关^[3]。最近有研究^[4]发现, *MDR1* G2677T与紫杉醇类疗效有关, 其高表达可导致紫杉醇类耐药性增高。紫杉醇为多种晚期难治性恶性肿瘤的一线治疗方案^[5,6]。本研究通过测定晚期消化系难治性恶性肿瘤患者外周血 *MDR1* G2677T 基因多态性, 分析其与紫杉类药物疗效关系, 筛选预测晚期消化系难治性恶性肿瘤化疗疗效的基因型, 以期对消化系难治性恶性肿瘤患者个体化用药提供理论及实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-04/2015-05杭州市余杭区第二人民医院肿瘤内科住院的消化系难治性恶性肿瘤患者97例, 其中男43例, 女54例, 平均年龄为61.12岁±3.06岁。入组对象中, 食管

表 1 入组患者既往治疗情况

肿瘤类型	n	既往治疗	化疗方案
食管癌	34	一线、二线	NF、伊立替康等
胰腺癌	14	一线、二线	健择、多西他赛、卡培他滨等
肝癌	16	一线、二线	吉西他滨、CAFI、FOLFOX4等
胃癌	20	一线、二线	ELF、FOLFOX、DCF、EOX
结肠癌	16	一线、二线	FOLFIRI、XELOX、FOLFOX等

■创新盘点

本文研究显示 *MDR1* G2677T基因多态性可作为遗传学标志预测紫杉醇对晚期消化系难治性恶性肿瘤患者的化疗敏感性, 为其化疗药物的个体化选择提供一定的参考。

癌34例, 其中肝转移8例, 骨转移10例, 头颅转移6例; 胰腺癌14例, 肝转移4例, 淋巴结转移6例; 肝癌16例, 头颅转移4例, 骨转移4例; 胃癌20例, 淋巴结转移12例, 肝转移6例; 结肠癌16例, 肝转移6例。入组患者均有既往治疗情况(表1)。纳入标准: (1)年龄18-75岁, 均经病理和/或细胞学检查证实为恶性肿瘤; (2)有可评价的客观病灶, 并经CT/MR检查证实, ECOG评分 ≤ 2 分, 预计生存期 ≥ 3 mo; 分期为III-IV期; (3)因转移性肿瘤接受过2个以上化疗方案, 因病情进展停药, 距末次化疗时间均在3 wk以上; (4)血常规检查正常: 白细胞(white blood cell, WBC) $\geq 3.0 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白(hemoglobin, Hb) ≥ 90 g/L; 血小板(platelet, PLT) $\geq 80.0 \times 10^9/L$; 心肝肾功能无明显异常; (5)患者或家属签署知情同意书。本课题已经杭州市余杭区第二人民医院医学伦理委员会批准进行。离心机(湘仪离心机仪器有限公司提供); PCR仪(东胜创新生物科技有限公司提供); GeXP Genetic analysis system (Beckman公司提供); Nano Drop分光光度计 (Thermo公司提供)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有入组患者均紫杉醇单药或者紫杉醇联合顺铂方案化疗。给药途径及剂量: 紫杉醇(扬子江药业有限公司提供, 批号14072211)130 mg/m², 静脉滴注, d1、8、21 d为1周期, 顺铂(齐鲁制药有限公司, 批号1501002A)75 mg/m², d1-3, 21 d为1周期。每2周期为1疗程, 每疗程结束后复查CT或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)用以评价疗效, 记录实体病灶变化情况, 并予每周复查血常规、肝肾功能等基本情况。

1.2.2 观察指标及方案: (1)*MDR1* G2677T基因型测定: 采用直接测序法PCR扩增*MDR1* 2677T基因目的片段, 方法如下: 所有入组患者于首次化疗前采集外周静脉血5 mL, 置于

EP管内, 抗凝后室温下放置0.5 h后, 采用DNA测序试剂盒(Beckman公司, 批号NA009-2)严格按照试剂盒说明书操作进行提取基因组DNA, 并测定其浓度。PCR扩增*MDR1* 2677T基因的目的片段, 扩增引物序列为: 正向引物: TGTGTCTGGACAAGCACTGA, 反向引物: GTCCAAGAACTGGCTTTGCT(引物由上海英俊生物技术有限公司合成)。反应体系包括rTaq、10 \times rTaq Buffer(25 μ L)、dNTP(25 mmol/L)、6 \times Loading Buffer(均由上海博彩生物科技有限公司提供)。反应条件: 首先95 $^{\circ}$ C变性2 min, 然后95 $^{\circ}$ C 30 s, 57 $^{\circ}$ C退火30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 40个循环, 72 $^{\circ}$ C延伸5 min。电泳观察PCR产物, 符合标准后送至上海英俊生物技术有限公司直接进行测序, 测序结果采用DNASTar软件校对分析*MDR1* 2677T基因型; (2)近期疗效评定: 所有入组患者均需完成上述治疗方案至少2个周期的化疗才可进行疗效评定。通过对比化疗前后的影像学、实验室指标(生化功能、肿瘤标志物指标等)对患者化疗疗效进行评定, 并记录肿瘤进展时间。标准按照2009欧洲癌症研究与治疗协会、加拿大国立癌症研究所及美国国立癌症研究所共同制定的实体瘤疗效评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1)^[7]。对于可评价病灶采用16排螺旋CT用5 mm层面连续扫描, 对于浅表淋巴结采用彩色超声波测量。具体标准如下: 完全缓解(complete response, CR): 所有可见病灶均消失, 持续4 wk以上; 部分缓解(partial response, PR): 双径可测病灶取各病灶最大两垂直径乘积总和减少50%以上, 单径可测病灶则取各病灶最大径之和减少50%以上, 持续4 wk以上; 疾病稳定(stable disease, SD): 双径可测病灶取各病灶最大两垂直径乘积之总和增大 $<25\%$ 或减少 $<50\%$, 单径可测病灶则取各病灶直径之总和增大 $<25\%$ 或减少 $<50\%$, 持续4 wk以上。判定NC至少须经2

应用要点

通过测定*MDR1* G2677T基因多态性预测紫杉醇疗效, 从而避免不必要的化疗对患者机体的损伤, 节省有限的医疗资源, 使患者得到最优化的治疗。

表 2 肿瘤类型与基因型关系比较

肿瘤类型	n	基因型(n)		χ^2 值	P值
		野生型	突变型		
食管癌	30	10	20	-6.46	0.747
胰腺癌	14	6	8		
肝癌	16	8	8		
胃癌	18	4	14		
结肠癌	16	4	12		

周期(6 wk)治疗; 疾病进展(progressive disease, PD): 至少有一个病灶, 双径乘积或(在单径可测病灶)单径增大25%以上, 或出现新病灶. 判定PD必须经6 wk以上的治疗. 至少每两周期评定疗效1次, 病情进展则评价疗效, 若疗效为PD患者则需终止实验, 改为其他治疗方案支持治疗, 疗效为PR的患者继续应用原方案化疗直至SD, 巩固化疗2周期后随访并评定疗效, 疗效为SD的患者巩固化疗2周期后随访并评定疗效, CR患者巩固化疗2周期后随访并评定疗效, 所有未继续化疗患者每月评估病灶1次. 疾病缓解率 = (CR例数+PR例数)/总例数.

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行统计, 基因多态性与疗效之间的相关性采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法进行, 采用多元Logistic回归分析法分析不同基因型及其他可能影响疗效的因素之间的关系. $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *MDR1* G2677T基因序列及基因遗传平衡检测结果 最终有94例患者完成了本研究(其中1例胃癌患者转院退出研究, 2例肺癌患者未完成治疗疗程退出研究). 94例样本共6个基因位点的序列测定结果如图1. 根据基因有无突变, 将基因型分为野生型(G/G)和突变型(A/A、T/T、G/T、G/A、A/T)两类. 经Hardy-Weinberg定律进行遗传平衡检测, 6个位点的基因型分布情况均来自同一孟德尔群体, 达到基因平衡: A/A: 6例, G/G: 32例, T/T: 14例, G/T: 10例, G/A: 12例, A/T: 20例($\chi^2 = 0.084, P = 0.796$). 两类基因型与肿瘤发生部位无明显相关性($P = 0.747$)(表2).

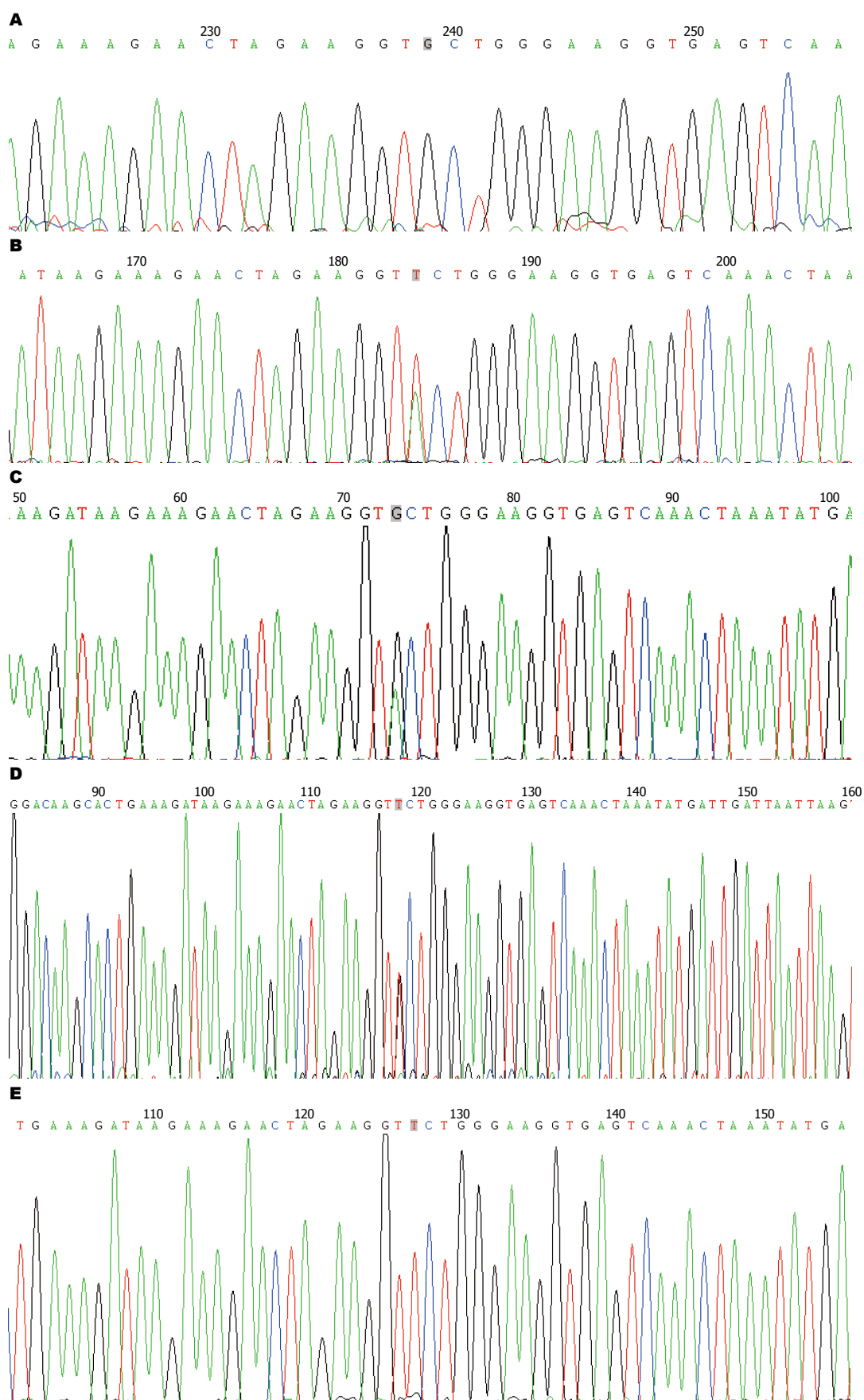
2.2 疗效评定 97例入组患者中除退出研究的3例患者外, 可进行疗效评价的有94例. 其中CR 2例, PR 24例, SD 54例, PD 14例, 总缓解率为

27.66%. 其中肝患者2例CR, 6例PR, 胰腺癌患者2例PR, 胃癌患者6例PR, 结肠癌患者4例PR, 食管癌患者6例PR.

2.3 疗效与*MDR1* G2677T基因多态性及影响因素的关系 分析疗效与*MDR1* G2677T基因多态性及其他可能影响疗效因素(年龄、性别、PS评分)之间的关系, 结果显示, 患者年龄、性别及PS评分对疗效的影响无明显显著性差异(均 $P>0.05$), 仅*MDR1* G2677T基因多态性与疗效相关($P<0.05$)(表3). 进一步分析基因型与疗效关系, 结果显示, *MDR1* G2677T野生型G/G对疗效的影响有统计学意义($P<0.01$)(表4).

3 讨论

在当前晚期难治性恶性肿瘤的治疗中, 20%-40%患者可能接受了错误的药物治疗^[8], 这也是成为难治性恶性肿瘤的主要原因. 为了达到更佳的治疗效果, 减少对化疗药物不敏感的患者所承受的不良反应, 在化疗前根据可靠的指标预测化疗药物的疗效已变得尤为重要. 已被证实, *MDR1*及其编码产物P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的异常表达与肿瘤发生多药耐药有明显相关性^[2,9]. P-gp的主要生理功能为调节细胞膜通透性, 影响药物在细胞内的浓聚, 增强药物及X线的外排能力^[2,10], 保护细胞免受药物或毒物的损害, 是耐药的经典途径, 因此*MDR1*/P-gp是肿瘤化疗失败的关键因素. *MDR1*基因具有高度多态性, 已发现其有50多个SNP, 其中21外显子G2677T与*MDR1*及P-gp的功能和表达密切相关^[3,11]. *MDR1* exon 21 2677位置G转变为T可导致氨基酸发生变化, 即丙氨酸转变为丝氨酸, 使得P-gP的表达和功能发生改变. 国内于庆忠等^[1]学者研究发现*MDR1* G2677T各类基因类型中, 带有T基因的患者对化疗药物的疗效明显低于其他基因类型的患者. 国外Kim等^[12]研究发现携带有*MDR1*



同行评价
本文研究有一定的学术价值及实用价值。

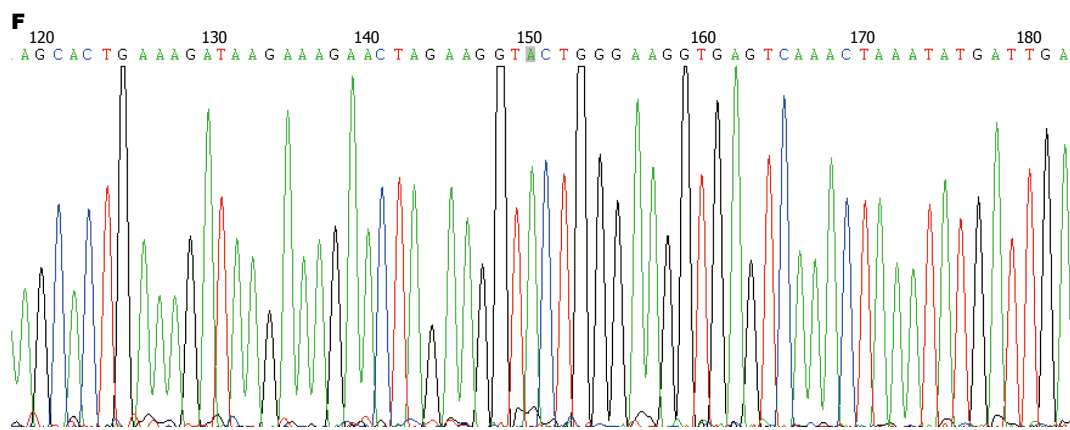


图 1 基因位点的序列测定结果. A: *MDR1*(G2677T)基因野生型(G/G)代表性测序图; B: *MDR1*(G2677T)基因突变型(A/T)代表性测序图; C: *MDR1*(G2677T)基因突变型(G/A)代表性测序图; D: *MDR1*(G2677T)基因突变型(G/T)代表性测序图; E: *MDR1*(G2677T)基因突变型(T/T)代表性测序图; F: *MDR1*(G2677T)基因突变型(A/A)代表性测序图.

表 3 疗效与可能影响疗效的因素的关系

分组	疗效				χ^2 值	P值
	CR	PR	SD	PD		
性别					0.495	0.712
男	0	16	22	6		
女	2	8	30	10		
年龄(岁)					0.102	0.822
≤60	2	10	20	8		
>60	0	14	32	8		
PS评分(分)					0.090	0.826
0	0	6	10	2		
1	2	12	30	8		
2	0	6	12	6		
基因型					6.346	0.023
野生型	2	8	16	6		
突变型	0	16	36	10		

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

表 4 基因多态性与疗效关系

疗效	基因型(n)		χ^2 值	P值
	野生型	突变型		
CR+PR	24	8	18.12	0.0043
SD+PD	8	54		

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

G2677T基因的患者地高辛浓度是*MDR1*/2677G基因患者的1/2. 临床上已有报道^[13,14]指出,*MDR1* G2677T基因多态性可用作于鼻咽癌放疗疗效及急性淋巴细胞白血病预测指标, 由此可见, 了解患者或不同人群的*MDR1* G2677T

基因型特点, 对于预测化疗药物的疗效, 制定个体化治疗方案具有重要意义.

紫杉醇为广谱抗肿瘤药, 已被广泛应用于多种恶性肿瘤的临床治疗. 越来越多的研究^[6,15]显示, 紫杉醇对晚期胃肠道肿瘤、乳腺恶性肿瘤、前列腺癌、胰腺癌等肿瘤均有较好疗效, 可控制部分晚期难治性恶性肿瘤患者病情. 本研究中入组的97例患者既往均接受过反复多次化疗, 病情进展, 为消化系难治性恶性肿瘤. 在接受了以紫杉醇为主的化疗后, 可进行疗效评价的有94例, 其中CR2例, PR 24例, SD 54例, 疾病缓解率为27.66%, 这与国内梅静峰等^[5]学者报道接近. 采用多元Logistic回归分析影响

疗效的相关因素(包括年龄、性别、PS评分及*MDR1* G2677T基因型), 发现*MDR1* G2677T基因多态性与疗效相关。进一步研究*MDR1* G2677T基因型, 发现共有两类基因型(野生型G/G, 突变型A/T、T/T、G/T、G/A、A/A), 其中*MDR1* G2677T野生型G/G对疗效的影响有统计学意义, 提示野生型G/G基因携带者化疗疗效优于其他基因型携带者, 结果与国内王志远等^[14]报道类似。由此我们推测,*MDR1* G2677T基因多态性可作为遗传学标志预测紫杉醇对晚期消化系难治性恶性肿瘤患者的化疗敏感性, 可为其化疗药物的个体化选择提供一定的参考。本研究的不足之处在于没有检测P-gp的蛋白含量, 无法直接验证*MDR1* G2677T基因多态性对P-gp蛋白的影响, 且由于研究经费限制, 研究的样本量偏少, 仍需进一步增加样本量深入研究。

4 参考文献

- 1 于庆忠, 韩金祥, 潘继红. 晚期非小细胞肺癌患者XPG基因及MDR1基因单核苷酸多态性与铂类化疗疗效的相关性. 实用癌症杂志 2007; 22: 252-256
- 2 Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33 [PMID: 14749689 DOI: 10.1016/j.cpt.2003.09.012]
- 3 陈徐艰, 沈亦钰, 周鸿鲲, 倪全法, 费建国, 钟征翔. 多药耐药基因1单核苷酸多态性在肝癌肝动脉栓塞化疗中的预后价值. 中华实验外科杂志 2011; 28: 2227-2229
- 4 Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Ahn JB, Kwon WS, Yoo NC, Roh JK, Chung HC. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G > T/A and 3435C > T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 272-277 [PMID: 18836089 DOI: 10.1093/annonc/mdn624]
- 5 梅静峰, 周云, 陈嘉, 孙晓峰, 陈凌翔, 沈波. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期难治性恶性肿瘤的疗效与安全性观察. 中国肿瘤外科杂志 2012; 4: 355-357
- 6 Kolevska T, Ryan CJ, Huey V, Weisberg L, Wang S, Baer D, Ghadially A, Goldstein D, Fireman B, Fehrenbacher L. Phase II trial of nabpaclitaxel as first line therapy of hormone refractory metastatic prostate cancer(HRPC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 5152
- 7 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
- 8 Ross JS, Schenkein DP, Kashala O, Linette GP, Stec J, Symmans WF, Puzsai L, Hortobagyi GN. Pharmacogenomics. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 211-220 [PMID: 15220824]
- 9 Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-3478 [PMID: 10716719 DOI: 10.1073/pnas.050585397]
- 10 陈俊, 张积仁, 肖明星. P糖蛋白抑制x射线诱导凋亡及对线粒体膜电位的影响. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 297-299
- 11 Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22: 7468-7485 [PMID: 14576852 DOI: 10.1038/sj.onc.1206948]
- 12 Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, Taylor A, Xie HG, McKinsey J, Zhou S, Lan LB, Schuetz JD, Schuetz EG, Wilkinson GR. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-199 [PMID: 11503014]
- 13 吕慧, 杜智卓, 王薇. 多药耐药基因多态性与儿童急性淋巴细胞性白血病相关性的研究. 中华儿科杂志 2012; 50: 692-696
- 14 王志远, 陈龙华, 范钦, 孙学刚, 袁亚维. MDR1基因G2677T/C3435T多态性对鼻咽癌放疗疗效的影响. 山东医药 2007; 47: 6-8
- 15 Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, Boehm KA, Williams A, Asmar L. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1426-1431 [PMID: 19224848 DOI: 10.1200/JCO.2008.18.9548]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



原发性胆汁性肝硬化合并肺间质病变1例

龙 历, 吴亚云

■背景资料

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)除了特异的肝损伤表现外, 还经常合并其他肝外表现, 而合并肺间质病变虽鲜有报道, 但肺间质病变却是最常见并且影响患者预后的重要因素之一, 因临床症状缺乏特异性, 易被误诊为普通肺炎。

龙历, 吴亚云, 贵州医科大学感染病学教研室 贵州省贵阳市 550004

龙历, 主要从事肝脏疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题总思路、写作指导由吴亚云提供; 论文资料查找、写作由龙历完成。

通讯作者: 吴亚云, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 550004, 贵州省贵阳市贵医街28号, 贵州医科大学感染病学教研室。
gzwu56861@163.com
电话: 0851-86773914
传真: 0851-8675056

收稿日期: 2016-03-07
修回日期: 2016-03-21
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-04-28

One case of primary biliary cirrhosis with pulmonary interstitial lesions

Li Long, Ya-Yun Wu

Li Long, Ya-Yun Wu, Department of Infectious Diseases, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ya-Yun Wu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. gzwu56861@163.com

Received: 2016-03-07
Revised: 2016-03-21
Accepted: 2016-03-28
Published online: 2016-04-28

Abstract

To improve the understanding of primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease, we retrospectively analyzed the

clinical information of one patient who had primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease, and reviewed the related literature. Primary biliary cirrhosis could affect the lung in the disease progression and result in pulmonary interstitial disease, especially in PBC with inflammatory activity. It is similar to common pneumonia in clinical manifestations and imaging appearances, and antibiotic treatment is ineffective. Primary biliary cirrhosis with clinical manifestations of interstitial lung disease lacks specificity and is easily misdiagnosed as community-acquired pneumonia, but timely immunosuppressant therapy is effective.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Interstitial lung disease; Pulmonary infections

Long L, Wu YY. One case of primary biliary cirrhosis with pulmonary interstitial lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(12): 1938-1942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i12.1938>

摘要

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)在疾病的进展过程中, 可累及肺部, 特别是炎症活动的PBC患者更易出现肺间质病变, 其临床表现及影像学改变与普通肺炎相似, 抗生素治疗无效。回顾性分析贵州医科大学附属医院1例PBC合并肺间质病变患者的临床资料, 并复习相关文献。研究表明, PBC合并肺间质病变的临床表现缺

■同行评议者

卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

乏特异性, 易误诊为社区获得性肺炎, 及时免疫抑制剂治疗有效。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 肺间质病变; 肺部感染

核心提示: 肝硬化患者继发感染时肺部感染常见, 故当原发性胆汁性肝硬化合并肺间质病变时在临床中不易被及时诊断, 往往当作普通肺炎而使用抗生素治疗, 延误患者病情, 因此在日常诊疗工作中应仔细鉴别、拓宽思路。

龙历, 吴亚云. 原发性胆汁性肝硬化合并肺间质病变1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(12): 1938–1942 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1938.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i12.1938>

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, ALD)是一组病因不明、免疫介导的肝脏损伤, 包括自身免疫性肝炎(auto-immune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC). 临床上部分患者同时或在病程的不同阶段具有其中两种疾病的临床、生化、免疫及组织学特征时称为重叠综合征, 其中以AIH-PBC重叠综合征最为常见^[1]. 除了特异的肝损伤表现外, 自身免疫性肝病的另一重要特点是经常合并其他自身免疫病, 常见的有干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、皮肌炎(dermatomyositis)和/或多发性肌炎(polymyositis, PM)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)等. 迄今为止, 国内有关PBC合并肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)虽鲜有报道, 但肺间质病变却是最常见并且影响患者预后的重要因素之一^[2], 本文报道1例PBC合并肺间质病变患者的误诊经过, 旨在提高临床医生的治疗水平。

1 病例报告

女, 49岁, 因“肝功能异常3年, 目黄2年, 气促

5 mo, 加重3 d”于2015-09-25入院. 3年前, 患者行健康体检发现 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)增高, 因无自觉症状, 未重视及治疗. 2年前, 出现巩膜黄染, 伴轻微乏力和食欲减退, 行自身抗体、上腹部CT、肝穿刺活检等检查, 诊断为“PBC”, 同期胸部CT无异常, 未遵医嘱规律服用“熊去氧胆酸”和未定期复查. 5 mo前, 患者上述症状加重, 并出现活动性气促, 无咳嗽、咳痰、发热等, 胸部CT(图1A)示“双肺感染”, 先后予头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星等抗炎治疗21 d, 症状无好转, 因经济原因自请出院. 此后仍未复查胸部CT及肝功能. 3 d前, 上述症状再次加重, 并出现咳嗽, 以干咳为主, 常感胸闷憋气、活动耐量下降再次就诊贵州医科大学附属医院, 查肝功能较前明显异常, 以“PBC”收住院. 否认乙型肝炎、结核病史, 否认吸烟史, 无长期大量饮酒、服药、粉尘、坑道作业史. 入院查体: 体温: 36.4 °C, 脉搏: 76次/min, 呼吸: 17次/min, 血压: 98/60 mmHg. 慢性肝病面容, 全身皮肤、黏膜、巩膜轻度黄染, 胸廓对称无畸形, 双下肺底可闻及明显的细湿啰音, 以吸气末明显. 腹平软, 肝未扪及, 脾脏左肋缘下3横指可扪及, 移浊可疑阳性. 入院后予完善辅助检查: 血常规: 白细胞: 2.97 g/L ↓, 中性: 67.5%, 血红蛋白: 118 g/L ↓, 血小板: 68 g/L ↓. 肝功能: 谷丙转氨酶: 67.99 U/L ↑, 谷草转氨酶: 54.64 U/L ↑, 总胆红素: 93.17 μ mol/L ↑, 直接胆红素: 73.68 μ mol/L ↑, 间接胆红素: 19.49 μ mol/L ↑, 血清白蛋白: 29.98 g/L ↓, A/G: 0.775 ↓, GGT: 425.32 U/L ↑, ALP: 714.14 U/L ↑, 总胆汁酸: 226.79 μ mol/L ↑, 胆碱酯酶: 3865.65 U/L ↓. 超敏C-反应蛋白: 11.37 mg/L ↑. 抗线粒体抗体: AMA: 阳性, 抗线粒体M2抗体(AMA-M2): 阳性, 着丝点型抗核抗体: 阳性. 免疫球蛋白、单项补体: IgG: 21.90 g/L ↑, IgA: 3.620 g/L ↑, IgM: 4.01 g/L ↑, C3: 0.62 g/L ↓. 腹部MRI: 肝左叶囊肿, 脾大; 少量腹水, 双侧胸腔少量积液; 左肾周围炎改变. 胸部CT(图1B)示“双肺感染”. 入院诊断: (1)PBC失代偿期; (2)双肺炎. 患者入院后予头孢哌酮联合莫西沙星抗感染, 熊去氧胆酸、常规保肝、退黄、利尿及营养对症支持等治疗13 d. 于2015-10-05复查胸部CT(图1C)仍提示肺部感染, 病灶较前无明显

■ 研究前沿

PBC并肺间质病变的早期诊断、治疗, 以及足够数量病例数的疗效、预后观察有待进一步研究。

■ 相关报道

沈敏等详细地介绍了各种自身免疫性肝病、结缔组织病易合并的疾病, 以及合并肺间质病变的诊断标准、治疗等, 为进一步认识这些疾病及拓展临床思维提供了很好的平台。

创新盘点

本文通过对临床工作中的实际病例诊疗过程的反思, 结合文献资料分析, 旨在提醒临床医生在工作中不能想当然, 遇到按常规方法处理效果不理想时, 应及时分析疾病的特点, 尽早调整临床诊疗思路。

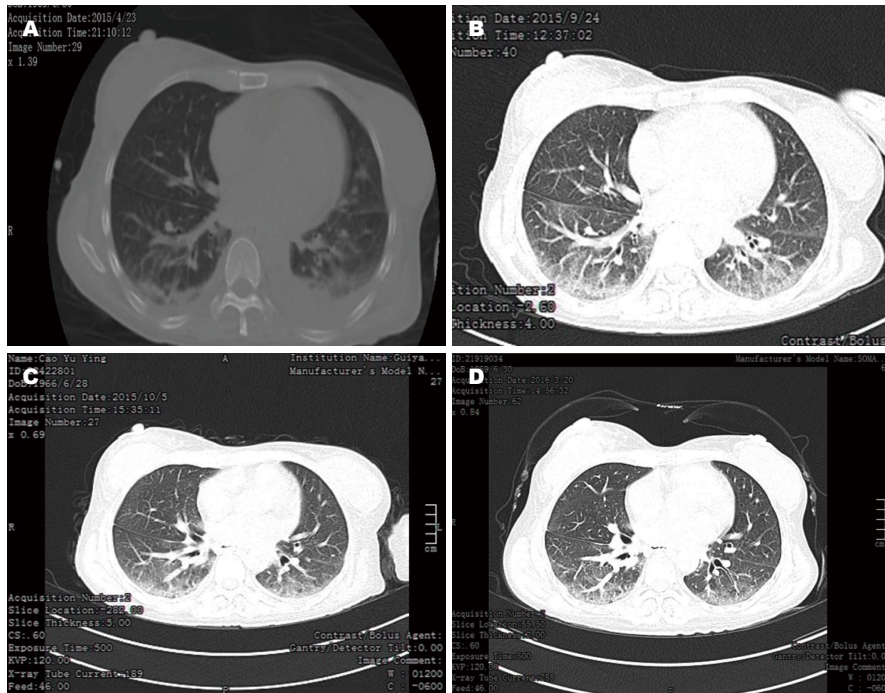


图1 病例胸部CT图。A: 2015-04-23, 双肺见多发斑片状、大片状密度增高影, 边缘模糊, 以双下肺显著, 肺内血管纹理走行尚可; 双侧胸腔积液, 左侧显著; B: 2015-09-24, 双肺见多发斑片状、大片状密度增高影, 边缘模糊, 余双肺血管纹理走行紊乱; 双侧少量胸腔积液; C: 2015-10-05, 双肺仍多发条索状、结节状密度增高影, 边界不清, 伴少许斑片状密度增高影, 病灶较前无明显吸收; D: 2016-03-20, 双肺仍可见斑片状、大片状密度增高影, 边缘模糊, 以双下肺显著, 较前减少。双肺间质性病变较前稍好转。

吸收。行肺功能检查示肺弥散功能减退、中度限制性通气障碍。回顾患者有PBC病史2年, 出现活动性气促症状5 mo余, 查体可闻及双肺底细湿罗音(为Velcro啰音), 以及多次胸部CT提示的毛玻璃样改变和肺功能检查结果, 符合肺间质性病变诊断标准^[3], 故考虑双肺病变为PBC合并肺间质性病变而停用抗生素。患者及其家属因顾虑糖皮质激素不良反应, 拒绝使用糖皮质激素治疗, 只接受熊去氧胆酸联合硫唑嘌呤治疗。治疗3 mo后患者感活动性气促稍好转, 咳嗽、胸闷症状稍缓解, 肝功能较前明显好转, 谷丙转氨酶: 56.2 U/L ↑, 谷草转氨酶: 62.1 U/L ↑, 总胆红素: 44.70 μmol/L ↑, 直接胆红素: 35.12 μmol/L ↑, 间接胆红素: 9.58 μmol/L ↑, 血清白蛋白: 32.73 g/L ↓, GGT: 165.27 U/L ↑, ALP: 304.92 U/L ↑, 胆碱酯酶: 4062.77 U/L。出院6 mo后再次门诊复诊诉活动后气促明显好转, 咳嗽、胸闷症状消失; 复查肝功能示: 谷丙转氨酶: 43.1 U/L ↑, 谷草转氨酶: 58.3 U/L ↑, 总胆红素: 42.6 μmol/L ↑, 直接胆红素: 33.48 μmol/L ↑, 间接胆红素: 9.11 μmol/L ↑, 血清白蛋白: 36.02 g/L ↓, GGT: 173.31 U/L ↑, ALP: 327.96 U/L ↑, 胆碱酯酶: 3809.8 U/L。胸

部高分辨CT示: 双肺间质性病变较前稍好转(图1D)。患者从诊断PBC合并肺间质性病变后使用熊去氧胆酸联合硫唑嘌呤免疫抑制, 熊去氧胆酸可以保护受损胆管免受胆汁酸的毒性作用, 在进展期胆汁淤积中, 熊去氧胆酸可通过转录后调控机制刺激受损肝细胞的分泌、抑制胆汁酸诱导的肝细胞及胆管细胞凋亡等多方面来发挥有效作用, 其生物化学应答应在治疗1年后评估, 硫唑嘌呤则能抑制DNA合成, 从而抑制淋巴细胞增殖而产生免疫抑制作用^[4,5]。因患者目前已发展致肝硬化失代偿期, 而熊去氧胆酸对晚期PBC患者作用甚微, 晚期患者仅能靠肝移植提高存活率^[6]。因此院外规范服药后, 门诊复查肝功能结果仍有波动符合疾病特点, 但肺部影像学改变明显较前好转, 且咳嗽、胸闷、气促等症状减轻或消失, 说明治疗方案有效, 嘱继续规范使用, 并沟通告知使用糖皮质激素的必要性, 目前仍在随访中。

2 讨论

依据2013年我国胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识及自身免疫性肝病诊疗指南^[7,8]。PBC诊断标准: (1)ALP>2×ULN或GGT>2×ULN; (2)

应用要点

肝硬化失代偿期患者较常并发肺部感染, 及时规范的使用抗生素对疾病的控制无疑至关重要; 若免疫性肝硬化患者伴有咳嗽、气短等呼吸道症状, 胸部影像学示“肺部感染”时, 需认真甄别是单纯的感染所致, 还是肺间质性病变, 及时明确诊断制定正确的治疗方案对患者病情预后具有重要意义。

抗线粒体抗体(AMA)≥1:100; (3)肝组织活检显示中度或中度以上胆管损伤. 长期熊去氧胆酸13-15 mg/(kg·d)治疗可减轻患者肝脏炎症及肝纤维化程度, 提高患者的生存率. 此患者虽符合PBC诊断标准, 但早期未接受规范的熊去氧胆酸治疗, 故导致2年时间内疾病快速进展, 并出现了肝外器官的损害症状. ILD是以肺泡单位炎症和间质纤维化为基本病变的弥漫性肺疾病, 可累及肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞间的基底膜, 若肺泡炎症扩展最终使肺泡结构破坏、肺容积缩小、肺泡-毛细血管膜单位功能丧失, 导致低氧血症和呼吸衰竭. 细胞因子介导的细胞和细胞间的相互作用被认为在ILD发病中起着重要的作用^[9]. 文献报道^[10-12]多种自身免疫性疾病或结缔组织病可引起肺间质病变, 然而, 由PBC引起的肺间质病变国内鲜有报道. 沈敏等^[13]对中国人PBC合并肺间质病变进行研究, 发现国人PBC合并肺间质病变发生率为16%, 其发生率低于系统性硬化症、皮肌炎(或肌炎)和类风湿关节炎, 炎症活动的PBC患者可能更易出现肺间质病变. PBC合并肺间质病变临床表现与其他肺间质病变相似, 主要表现为静息或活动后气短、咳嗽伴或不伴咯痰, 查体可见肺底爆裂音、肺动脉瓣区第二心音亢进、杵状指等. PBC合并肺间质病变的病理表现多样, 包括间质纤维化伴血管炎、淋巴性间质性肺炎、非特异性间质性肺炎、结节肉芽肿改变等. 近一半(46%)PBC合并肺间质病变患者可以没有任何呼吸道症状或体征, 仅在行影像学及肺功能检查时才发现. 免疫性疾病合并肺间质病变病理可见肺组织中淋巴细胞浸润和免疫复合物沉积所介导的肺损伤, 提示免疫机制在PBC合并肺间质病变的发生中起重要作用. 因此, 糖皮质激素通常为其治疗的首选药物, 他不仅能抑制中性粒细胞和淋巴细胞向肺内的迁移, 还能降低免疫复合物水平或改变肺泡巨噬细胞功能, 从而抑制炎症反应, 阻止纤维化的进展. 目前普遍认为单独口服糖皮质激素对肺炎的长期缓解效果不佳, 环磷酰胺可以弥补这一缺憾^[8]. 故其传统的治疗是包括糖皮质激素和免疫抑制剂, 即糖皮质激素联合环磷酰胺. 确诊后尽早糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 可使约56%患者胸部病变吸收好转^[9].

本例患者的临床特点: (1)起病隐匿, 随着

PBC病情的进展, 即从代偿期肝硬化至失代偿期的过程中, 逐渐累及肺部, 出现肺间质病变的临床症状如活动后气促; (2)影像学检查示双肺从多发斑片状、大片状密度增高影、边缘模糊的毛玻璃样改变演变为多发条索状、结节状密度增高影, 肺纹理走行紊乱; (3)肺功能检查示肺弥散功能减退、中度限制性通气障碍; (4)抗生素治疗无效, 免疫抑制剂治疗有效. 肝硬化患者, 特别是代偿期患者, 因免疫力低下易合并各种感染. 常见感染部位包括肺部、胸腔、胆道、尿道、软组织及皮肤等, 部分患者可出现无明显感染部位的自发性菌血症, 一旦合并感染, 肝损伤可进行性加重, 易诱发上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症, 病死率明显增高, 故早期识别、采取有效抗生素治疗是挽救患者生命的关键^[14]. 据文献报道^[15,16], 肝硬化患者由于机体免疫防御功能减低、门静脉高压及低蛋白血症等可致肺循环结构和功能异常, 易发生各种病原所致的肺部感染, 居肝硬化并发感染的第二位, 约为15%-20%. 由于肺部间质性改变的影像学表现有时难以与炎性渗出区别, 故当PBC患者影像学检查提示肺部炎症性改变时, 常常易误诊为普通肺炎, 而先予经验性使用抗生素治疗, 直至正规、足疗程抗生素治疗无效时, 才想到肺间质病变为PBC的肝外表现之一. 普通的肺部感染和肺间质病变无论病因、病理、疾病的发生发展过程及预后, 都是两种截然不同的疾病. 通过本例患者的误诊, 提醒我们在以后的临床工作中, 当遇到PBC患者如伴有咳嗽、咳痰、活动性气促或胸闷等呼吸道症状, 在肺部影像学检查示炎症性改变时, 需高度警惕是否为PBC合并的肺间质病变, 行高分辨率胸部CT、肺功能检查、支气管肺泡灌洗液或CT引导下经皮肺穿刺活检病理等检查明确诊断^[17], 以便尽早制定恰当的治疗方案, 避免滥用抗生素及延误疾病的治疗.

■名词解释

肺间质病变: 是以肺泡单位炎症和间质纤维化为基本病变的弥漫性肺疾病, 可累及肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞间的基底膜, 若肺泡炎症扩展最终使肺泡结构破坏、肺容积缩小、肺泡-毛细血管膜单位功能丧失, 导致低氧血症和呼吸衰竭.

3 参考文献

- 1 郑盛, 杨晋辉, 尤丽英, 唐映梅. 自身免疫性肝炎—原发性胆汁性肝硬化重叠综合征的临床特征及诊疗分析. 中国全科医学 2012; 15: 3710-3713
- 2 高莉, 章丽娜, 何彩琴, 赵晓蕾, 刘玉兰. 232例自身免疫性肝病合并其他自身免疫病情况及预后分析. 中华消化杂志 2015; 35: 90-94
- 3 张佳林, 叶宝国, 陈宏浦. 结缔组织病肺间质病变临床分析. 中国医药 2013; 8: 28-30
- 4 韩英, 朱疆依. 原发性胆汁性肝硬化的治疗. 实用肝

■同行评价

本文总体构思较好, 层次较清晰, 论述及引文准确.

- 5 脏病杂志 2013; 16: 102-104
- 6 谢雯, 成军. 《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013》解读. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 20-23
- 7 王晓梅, 秦浩歌. 71例原发性胆汁性肝硬化的诊疗体会. 中国医药指南 2013; 11: 327-328
- 8 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013. 中华肝脏病杂志(电子版) 2013; 5: 53-62
- 9 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南. 中华风湿病学杂志 2011; 15: 556-558
- 10 王丽娟, 杨旭燕, 汪慧英. 结缔组织病肺间质病变的诊治进展. 细胞与分子免疫学杂志 2011; 27: 115-117
- 11 侯岩峰. 皮炎炎并发肺间质病变. 中国实用内科杂志 2015; 25: 558-560
- 12 李牧原, 左晓霞. 类风湿关节炎肺间质病变诊治进展. 临床内科杂志 2012; 29: 661-664
- 13 王吉波, 朱孟铸. 原发性干燥综合征相关肺间质病变. 山东医药 2007; 47: 149
- 14 沈敏, 张烜, 张奉春. 原发性胆汁性肝硬化患者肺间质病变的临床分析. 中华全科医师杂志 2008; 7: 157-160
- 15 南月敏, 牛学敏. 肝硬化合并感染的早期识别与经验性治疗. 临床肝胆病杂志 2015; 29: 349-253
- 16 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
- 17 Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42 [PMID: 18293275 DOI: 10.1055/s-2008-1040319]
- 18 林莉, 张光峰, 张晓. 结缔组织病肺间质病变的临床、影像和病理诊断. 中华临床免疫和变态反应杂志 2009; 3: 272-277

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

曹巍 教授
郑州大学附属郑州中心医院转化医学中心

李勇 教授
河北医科大学第四医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

梁道明 副教授
昆明医科大学第二附属医院胃肠外科

程明亮 教授
贵州医科大学附属医院感染科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

高道键 副教授
中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

刘松林 教授
湖北中医药大学中医临床基础学科实验室

郭长江 研究员
中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

江学良 教授
济南军区总医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

时永全 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化内科

孔桂美 讲师
扬州大学

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

李欣 教授
承德医学院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

志谢

田虎 主任医师
山东省千佛山医院普外中心肝胆外二科

王成锋 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王军 主任医师
河北医科大学第四医院放疗一科

王晓东 主任医师
四川大学华西第二医院

吴灵飞 教授
汕头大学医学院第二附属医院

向晓星 主任医师
苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

薛东波 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院

颜学兵 教授
徐州医学院附属医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院

张雅丽 主任医师
黑龙江省中医药科学院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

朱争艳 研究员
天津市第三中心医院



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



ISSN 1009-3079



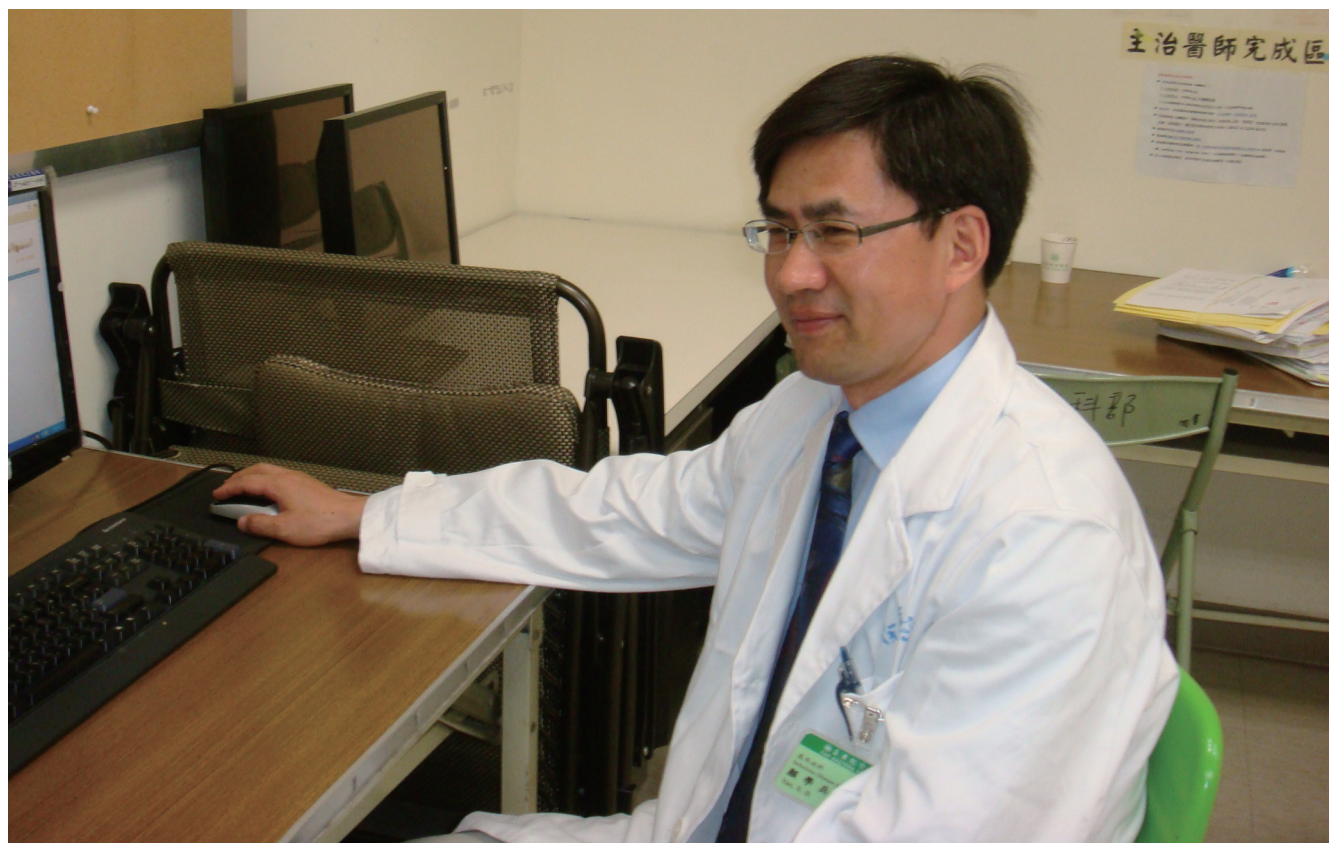
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 5 月 8 日 第 24 卷 第 13 期 (Volume 24 Number 13)



13/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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



目次

2016年5月8日 第24卷 第13期 (总第525期)

述评

- 1943 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代?

颜学兵

- 1952 非编码RNA与肝脏疾病

石娟娟, 党双锁

基础研究

- 1960 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 α 的过度活化减轻肠缺血再灌注损伤

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮

- 1968 肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响

彭颖, 范恒

临床研究

- 1976 胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治

文献综述

- 1984 胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值

刘金哲, 周丽雅

- 1993 克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭

- 2002 大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展

蒋元辉, 曹勤

- 2010 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响

程灿, 李昌平

- 2019 幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展

李超, 张振玉

- 2025 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系

刘婉, 卜平

研究快报

- 2032 生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满

2038 GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷

临床经验

2045 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成

2051 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花

2056 低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳

2063 胆囊肉瘤样癌临床分析12例

裴新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家晗

2070 运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华

2077 消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响

王雪飞, 王国祥, 蒋英

2081 消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南

2087 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响

张凌云, 姜永梅, 纪凤芝, 刘佳, 刘希双

2093 结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价

章志丹, 李鑫, 鲁翀

2102 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义

2108 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值

俞杭, 朱守朝, 许硕贵

病例报告

2113 以绞窄性小肠梗阻为首表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 1951 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 1967 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1983 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2024 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2044 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2062 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2069 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2116 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 颜学兵, 教授, 主任医师, 博士生导师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科. 主要从事乙型、丙型肝炎病毒变异与临床的研究. 现任科室主任, 为国家自然科学基金及江苏省医学科技奖评审专家, 省“医学重点人才”、省“六大人才高峰”、省“333高层次人才培养工程”及省高校“青蓝工程”培养对象. 曾研修于法国巴斯德研究所/INSERM U370联合实验室、浙江大学传染病学国家重点实验室及台湾亚东纪念医院感染病科. 主持国家自然科学基金、“十二五”等重大传染病防治专项子课题、江苏科技厅省临床医学科技专项-新型技术攻关等课题10余项, 获得科技进步奖2项. 在国内外发表含SCI论文70余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 13 May 8, 2016

EDITORIAL

- 1943 Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy?

Yan XB

- 1952 Non-coding RNAs and liver diseases

Shi JJ, Dang SS

BASIC RESEARCH

- 1960 Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 α

Liu XJ, Li ZH, Li L, Zheng BF, Feng WY, Cheng FC, Chen LJ, Fu TL

- 1968 Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis

Peng Y, Fan H

CLINICAL RESEARCH

- 1976 Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis

Xie MZ, He ZM, Huang FJ, Zhou XQ, Wu ZZ

REVIEW

- 1984 Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer

Liu JZ, Zhou LY

- 1993 Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease

Guan LF, Li WB, Hu BW, Sun L, Liu TT

- 2002 Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps

Jiang YY, Cao Q

- 2010 Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases

Cheng C, Li CP

- 2019 Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication

Li C, Zhang ZY

- 2025 Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity

Liu W, Bo P

RAPID COMMUNICATION

- 2032 Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver

Zhao QF, Xu YZ, Zou J, He JM

- 2038 Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*

Xie N, Zhang LC, Fu BM, Tang B, Li CM, Zhao Y, Hu MD, Zhang J

CLINICAL PRACTICE

- 2045 Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding

Zhu QX, Tian X, Liu M, Han Z, Tan J, Wang C

- 2051 Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage

Liu F, Xu JM, Xu H, Ye LH

- 2056 Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions

Liu P, Liu Y, Yue SW, Gao JB, Dong LG, Zhao XT, Chang LY

- 2063 Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder

Chang XW, Ma XX, Li J, Shen HX, Qiao ZT, Wan JH

- 2070 Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle

Zhu L, He WH, Xia L, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Lv NH

- 2077 Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy

Wang XF, Wang GX, Jiang Y

- 2081 Value of standardized treatment mode for peptic ulcer

Jiang YP, Jiang N, Zhang Y, Li MJ, Yang ZN

- 2087 Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications

Zhang LY, Jiang YM, Ji FZ, Liu J, Liu XS

- 2093 Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis

Zhang ZD, Li X, Lu C

- 2102 Effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery

Zhang YX, Wang HB, Jiang B, Liu HY

- 2108 Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Yu H, Zhu SC, Xu SG

CASE REPORT

- 2113 Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review

Ye YQ, Xie Y, Zhang L, Xie J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 13 May 8, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Bing Yan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代?

颜学兵

颜学兵, 徐州医学院附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

颜学兵, 教授, 博士生导师, 医学博士, 主要从事肝炎方面的研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81371867
江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033
江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117
江苏省“六大人才高峰”项目基金资助项目, No. 2011-WS-068

作者贡献分布: 本文由颜学兵独立完成.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2016-01-04
修回日期: 2016-01-31
接受日期: 2016-02-22
在线出版日期: 2016-05-08

Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy?

Xue-Bing Yan

Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Key Medical Talent Cultivation Program, No. RC2011117; the Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2016-01-04
Revised: 2016-01-31
Accepted: 2016-02-22
Published online: 2016-05-08

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver diseases. Direct-acting antiviral (DAA) agents undoubtedly bring hope for patients who cannot tolerate or are not suitable for interferon therapy. There have been six foreign guidelines for anti-HCV therapy in 2014, and in October this year, China also updated its guideline for the diagnosis and treatment of HCV infection. In this paper I review the current status and future perspectives of HCV treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Direct-acting antiviral agent; Protease inhibitors; Polymerase inhibitors

Yan XB. Anti-HCV therapy: Whether it comes into the age of DAA-based specific therapy? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1943>

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致慢性肝脏疾病的原因之一. 直接抗病毒(direct-acting antiviral, DAA)药物的问世无疑给不能耐受或不适合干扰素治疗的患者带来了希望. 2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而

背景资料

鉴于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 随着抗HCV新的药物陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

同行评议者

孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 龔作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研发前沿

由于直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)运用仍然存在一些问题,加之国内对于治疗方案还不够熟悉,如果指导不正确,可能会给患者以后的治疗带来众多问题,如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药问题。

2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南。本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一简要概述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 直接抗病毒药物; 蛋白酶抑制剂; 聚合酶抑制剂

核心提示: 直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)为不愿意或不能耐受聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗的患者开辟了新的途径,对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂,由于DAA运用仍然存在一些问题,如果指导不正确,可能会给患者的治疗带来众多问题。

颜学兵. 抗HCV是否步入以DAA为主的特异性治疗时代? 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1943-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1943.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1943>

0 引言

由于全球尚无针对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的疫苗,欧美国家HCV感染相对于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)多,因此,研制针对HCV的直接抗病毒药物(direct anti-viral agent, DAA)是国外许多著名制药公司的投注热点之一。登录<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>网站,可见几乎每周1次HCV研制药更新公告。鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速,针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速^[1,2]。2014-2015年国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南^[3-8],而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治指南^[9]。国内学者也及时对指南进行了解读和分析^[10-15]。随着抗HCV新的药物陆续上市,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂。

1 抗HCV的治疗从非特异性走向特异性治疗时代

在针对HCV复制特异性靶点的DAA上市以前,抗HCV的治疗是聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)和利巴韦林(Ribavirin, RBV),即PR的标准化治疗(standard of care, SOC)^[16,17]。由于SOC中PR具

有免疫调节和抗病毒作用,对其他多种病毒也有一定的作用,故相对于采用DAA的抗HCV治疗方案,PR治疗方案可以说是非特异性治疗。2014-01-16的NEJM上发表了两项评估全口服药物联合治疗HCV感染安全性和有效性的非盲开放II期临床试验表明,即便不使用干扰素,也能够获得较高的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率^[18,19],故DAA药物显示了良好的应用前景^[20-23]。我们认为DAA称为STAT-C(specifically targeted antiviral therapy for HCV)比较合适,其含义为特异性靶向抗HCV治疗药物^[24-26],此类药物主要用于抗HCV的治疗^[27]。早期在筛选抗HCV药物分为两类:蛋白酶抑制剂及HCV蛋白酶抑制剂(protease inhibitor for HCV, POR-IH)、聚合酶抑制剂及HCV聚合酶抑制剂(polymerase inhibitor for HCV, POL-IH)。之所以部分前面冠以HCV,其含义是此类DAA只对HCV起作用,而不加以HCV限制的聚合酶或蛋白酶,对于其他病毒的聚合酶和复制酶也有一定的作用。部分在研和上市的蛋白酶抑制剂对其他病毒也有一定的抑制作用,如蛋白酶抑制剂的增敏剂Ritonavir(R),在抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)治疗中也有运用,抗HCV的药物Sofosbuvir有研究报道可用于有免疫功能障碍的戊型肝炎患者的抗病毒治疗。

2 在研和上市的抗HCV的DAA主要靶点

理论上针对HCV复制的任一环节都是研制抗HCV药物的靶点,包括HCV入侵的受体、复制过程中的蛋白酶、聚合酶、装配过程所需的蛋白质。在研和上市的DAA的主要是包括三类,即NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂^[28-31]。

2.1 NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂 NS2/3和NS3/4A蛋白酶抑制剂,此类药物的多以previr结尾。非结构蛋白NS3(p-70)是HCV多聚蛋白剪切产物,为丝氨酸蛋白酶。由于NS3/4A蛋白酶在HCV多聚蛋白加工成熟和RNA复制中所起的重要作用,故抑制NS3/4A活性即可阻断HCV复制、翻译和翻译后多聚蛋白的加工成熟^[32,33]。此类药物由于基本结构及作用的靶点相似或相同,在步入II或III期时名称中多以previr结尾,正式上市后更名为其商品名。因

为此区编码的蛋白具有蛋白酶的功能, 故针对此区的DAA也称为蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PI)^[34].

在研和上市的POR-IH的药物共有11种. 以单一药物上市的DAA药物中针此类最多, 有4种: Boceprevir(BOC)、Telaprevir(TVR)、Simeprevir(SMV)加1种Ritonavir同类药物的增效剂(在抗HIV中得到运用)和在日本上市的Asunaprevir(ASV), 还有Ciluprevir、Faldaprevir、Vaniprevir、Sovaprevir(ACH-1625)[研制过程中曾经因为丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高而一度终止临床试验, 但最终于2014-06-16得到解禁得以继续研究]、MK-5172. 其中Ciluprevir的靶标是唯一的针对NS2/3蛋白酶. 没有上市和在研的POR-IH多属于第二代的蛋白酶抑制剂.

POR-IH可以分为两代, 第一代蛋白酶共价抑制剂, 又称线性酮酰胺类衍生物, 包括已上市的TVR和BOC; 现在主要研制的为线性或大环类蛋白酶非共价抑制剂, 包括SMV等. 两代POR-IH由于作用的靶点相同, 即线性抑制剂和环状抑制剂均结合于NS3活性中心, 两代间具有相同的耐药变异基础, 因此, 两类抑制剂之间存在交叉耐药.

所有这一类的药物主要是治疗HCV的GT 1、4, 最早用于治疗GT 1, 后来可以用于治疗GT 4. 由于HCV的NS3/4A在不同基因型(genotype, GT)之间的差异较大并容易变异, 且HCV对此区的变异具有一定的适应能力, 因而此区的变异对于HCV的存活影响相对于其他区变异小, 上述原因, 此类的DAA药物具有单独运用时HCV容易发生变异耐药^[35-37], 与其他药物之间的相互作用多, 故以后美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)再批准单一此类DAA药物上市的可能性不大, 多会出现针对不同靶点的DAA的固定组合治疗方案(fixed dosage combination therapy, FDC). 凡是含有此类DAA药物联合的治疗方案主要用于治疗GT 1、4、5、6.

2.2 针对NS5A蛋白抑制剂 针对NS5A蛋白抑制剂多以asvir结尾因为NS5A编码的蛋白具体功能不清楚, 编码蛋白没有酶活性, 故针对此区的设计的DAA称为NS5A蛋白抑制剂(protein inhibitor), 多以asvir后缀. 有研究提示NS5A具有抗肝细胞凋亡作用, 在NS5A第2209-2248 aa

为含有干扰素敏感决定区域(ISDR), 目前设计针对此区的DAA主要作用于NS5A的N端, 具体机制不清楚. 可以分为第一代和第二代, 第二代(second generation或second wave)相对于第一代的可以用于除GT 1型外的其他GT, 即具有泛基因型(pan-genotype)作用药物较多. 将来此区可能有更多的泛基因型药物上市.

在研和上市的9种, 分别为Daclatasvir (DCV, BMS-790052)、MK-8742、Ledipasvir (GS-5885)、ACH-3102、IDX719、Samatasvir、GS-5816、Ombitasvir(ABT-267)、MK-5172, 其中DCV为第一个被FDA批准上市的NS5A抑制剂. 虽然对于DCV药物之间的相互作用还不甚明了, 但DCV也是CYP3A4的底物, 也是P-gp的底物和抑制剂, 在HIV感染者接受Atazanavir/Ritonavir需减量至30 mg/d, 而接受Efavirenz治疗时需增至90 mg/d.

2.3 针对NS5B的药物 针对NS5B的药物, 多以buvir结尾. NS5B区为HCV复制聚合酶, 由于其对HCV复制过程至关重要, 此区的变异对于HCV的存活影响极高, 故HCV对此区的变异具有较低的适应能力, 且此区在HCV不同GT之间的差异较低, 因而是理想的设计“广谱”的抗HCV-DAA的靶点. 针对此区的抗HCV药物具有多种对多种GT都具有效果, 但针对此区药物设计较为困难、不良反应较多, 故药物研制过程中被终止的也较多. 如R801、JTK003、XTL-2125、HCV-796、NM283(Valopicitabine)、R1626、GSK625433. 针对此区的DAA可以分为两类: 核苷(酸)类和非核苷类聚合酶抑制剂, 多以buvir结尾.

核苷类抑制剂通过直接针对聚合酶的活性部位, 模拟NS5B聚合酶的天然底物, 与聚合酶活性位点(高度保守)结合, 对不同GT的HCV活性相同, 基因耐药屏障高, 而非核苷类抑制剂主要针对活性部位之外的位点发挥作用, 改变NS5B聚合酶的构造, 使之丧失功能或与聚合酶的多个变构酶位点之一结合, 导致酶构象改变. 核苷(酸)类具有抗HCV效果较好, 但不良反应相对于非核苷类药物较多, 非核苷类抗病毒效果较差, 但不良反应较低, 对不同GT的HCV活性不同, 基因耐药屏障低.

此类药物约有10种, 其中核苷类有: Sofosbuvir(SOF)、VX-135、IDX-20963以及ACH-3422; 非核苷类: ABT-333、Deleobuvir、

■ 相关报道

研制针对HCV的DAA是国外许多著名制药公司的投注热点之一. 鉴于抗HCV药物研制进展非常迅速, 针对抗HCV治疗的指南更新也非常迅速. 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 而2015-10我国也更新了HCV感染的诊治的指南. 多种DAA的产生为患者提供了新的治疗方案.

■创新盘点

DAA种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

BMS-791325、PPI-383、GS-9669及TMC-647055. 目前以单一制剂形式上市的此区DAA药物有SOF. SOF属于核苷酸类似物。

SOF能特异性抑制HCV RNA的合成, 为尿嘧啶核苷酸类似物. SOF结构特点是尿嘧啶五糖上带有F基团, 类似于曾经在南韩上市的抗HBV的克拉夫定. 由于体外完成了在体内较难完成的首次磷酸化并在体外完成了酯化, 从而有利于其吸收并相对快速特异性到达肝脏, 在肝细胞内能迅速完成其余的2次磷酸化, 形成3磷酸核苷酸, 模拟体内正常的尿嘧啶核苷酸, 可以竞争性抑制HCV RNA聚合酶, 结合到HCV RNA复制链, 而导致复制链终止. 在HBV直接抗病毒药物如核苷类似物中, 有胞嘧啶、胸腺嘧啶、鸟嘌呤和腺嘌呤的类似物, 而没有尿嘧啶的类似物, 是由于HBV属于DNA类病毒, 而HCV属于RNA病毒, 这可能是早期尝试嘧啶类似物如NM283(Valopicitabine)失败的重要原因。

SOF为核苷酸类似物, 分类上属于第二代核苷类似物, 抗HBV的第1代: LAM、LdT、ETV, 第2代: ADV和TDF. 两代之间的区别: 第1代靶向性较差、用量较大、引起全身不良反应较多; 第2代靶向性较强、用量相对较小、肝外浓度低, 对其他脏器不良反应低. 非常有意思的SOF也有抗HBV核苷酸类似物ADV、TDF相似的不良反应, 具有一定的肾毒性. 一般患者1次/d, 400 mg(one tablet), 但在严重的肾功能不全, 在GFR<30 mL/(min•1.73 m²)或者终末期肾病患者由于明显影响了SOF代谢(相当于正常人20倍暴露剂量), 故SOF没有合适的推荐治疗剂量. SOF不是通过P450代谢, 不是OATP的底物, 为P-gp和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物而不是他们的抑制剂, 故与POR-IH如TVR、BOC及SMV相比具有与其他药物之间相互作用较小的优点. 由于SOF在肝脏的浓度相对于核苷类似物高, 有其优点, 有效浓度高, 但可能会有类似ADV使用后部分患者HBV DNA阴转, 而ALT有波动或轻度升高的不良反应。

非核苷类似物聚合酶抑制剂的目前主要以FDC的形式上市, 如Viekira Pak(Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir)中Dasabuvir. 没有非核苷类聚合酶抑制Dasabuvir与其他靶点及联合PR的治疗方案。

2.4 不同药物上市的时间顺序及方式 最早上市的DAA的靶点是NS3/4A, 随后为NS5B, 最后上市的NS5A, 早期的抗HCV的DAA多以单一药物上市, 且多以突破性药物(breakthrough, BT)的新药申请上市(new drug application, NDA)药物上市, 因为以BTD的DAA在完成III期临床试验后可以以绿色通道的方式向FDA申请NDA上市, 一般NDA要等待2.5年才能获得批准上市, 而以BTD的NDA可以很快批准上市, 而且价格可以定价较高, 这可能是Sofosbuvir每片成本价1美元, 而每片可以卖到1000美元的原因之一. 实际上随着SOF上市后抗HCV已经步入DAA的后时代, 短期内不会有单一抗病毒效果优于SOF药物上市, 也不会有其他新的一类DAA上市, 只是探索在基本结构加以改进和不同靶点组合的优化而已。

由于抗HCV本身容易变异, 任何一类的DAA单一用药效果较差, 也容易导致耐药, 且多数药物不能减量运用和间断用药, 一旦耐药一般不主张再次运用, 故以后抗HCV的DAA以单一药物形式上市的可能性不大, 而多以联合形式出现^[38-42]. 即使以单一药物形式上市后, 也要以FDC的方式被用于抗HCV治疗. 即如同抗HIV的鸡尾酒的方式被用于抗HCV治疗。

至全球目前以单一形式上市的药物共有TVR、BOC、SMV、ASV、DCV和SOF, 随后主要是以FDC形式再上市药物. 2014年FDA批准了第一种抗HCV复合片剂Harvoni, 即Ledipasvir联合Sofosbuvir用于治疗GT 1患者^[43], 也是第一个批准的无需联合PR抗HCV方案. 2014-12, 第二种复合药物Viekira Pak(Ombitasvir、Paritaprevir及Ritonavir tablets与Dasabuvir片组合包装)也如期上市^[44-46]. Viekira Pak用于治疗HCV GT 1感染患者, 也包括肝硬化的患者. Viekira Pak可以与或不与RBV一起使用, 但不推荐用于肝硬化失代偿期. Viekira Pak的推荐剂量是2片/d Ombitasvir和Paritaprevir, Ritonavir tablets 12.5、75.0及50.0 mg, 2片/d 250 mg剂量的Dasabuvir. Viekira Pak是第一款以BTD资格获得FDA批准的新药, 其安全性及有效性仍需临床认证. 在研的II和III的抗HCV治疗方案中多以FDC的为主。

3 治疗方案的设计

3.1 抗HCV治疗方案 随着DAA陆续上市, 抗

表 1 现有抗HCV所有治疗方案

治疗方案	说明
PR	在不能采用DAA的国家和地区仍然是主要的抗HCV治疗方案
PR+1种DAA	PR+NS3/4A(三种药物, TVR/BOC/SMV, 主要用于治疗GT 1、4)、PR+NS5B(PR+SOF: 所有GT).
NS5B+RBV	主要是GT2、3, 但在2014年及2015年ASSLD和IDSA联合发布的指南中可以用于所有GT抗HCV治疗.
NS5B+NS3/4A ± R/RBV	起初主要用于治疗GT 1, 逐渐可以用于GT 1、4.
NS5B+NS5A	2015年EASL指南中可以用于所有GT的抗HCV治疗, 但2015年ASSLD及IDSA指南中没有提及此治疗方案.
NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	目前只批准用于治疗GT1, 如果用于治疗GT 1a, 一定要加用RBV, 而用于治疗GT 1b没有肝硬化患者不需要加用RBV.
NS3/4A+NS5A	即Viekirax: 2D: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(each 12.5/75.0/50.0 mg), 目前只批准用于治疗GT 4, 国内的临床试验提示抗HCV效果较好.

HCV: 丙型肝炎病毒; DAA: 直接抗病毒药物; PR: 聚乙二醇干扰素和利巴韦林.

表 2 值得期待的治疗方案

治疗方案	说明
NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV	已经在研制中
NS5B(非核苷酸类似物)+NS5B(核苷酸类似物)NS3/4A+NS5A ± R/RBV	在今年的ASSLD已经有研究报道

HCV的治疗方案也越来越多, 主要分为两大类, 一类是基于PR的联合一种DAA的三联疗法, 另一大类是不含IFN(IFN-free)的不同类DAA联合的治疗. 目前基于PR的联合单一DAA的方案有PR+NS3/4A靶点, 如PR+TVR/BOC/SMV: 只用于治疗GT 1、4; PR+NS5B靶点且目前只是核苷酸类似物, 如PR+SOF点: 对所有GT均可以采用此种治疗方案. 2014年EASL治疗方案中曾经有PR+NS5A治疗方案, 但2015年已经不再采用此种联合的治疗方案, 具体原因不清. 目前也没有PR联合2种DAA以上的治疗方案, 将来会不会出现这种治疗方案, 值得期待.

不含IFN的以不同靶点DAA的联合治疗, 主要基于NS5B的靶点联合治疗方案: NS5B+RBV、NS5B+NS3/4A ± R/RBV、NS5B+NS5A ± RBV及NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV, 另外也有不含NS5B的联合NS3/4A+NS5A+R/RBV. 目前共有5种不同靶点的联合, 基于NS5B的2个靶点的联合NS5B中的SOF为核苷酸类似物, 而NS5B+NS3/4A+NS5A ± R/RBV 3个靶点的联合中NS5B靶点药物Dasabuvir为非核苷酸类似物. 将来可能会

出现NS5B(核苷酸类似物)+NS3/4A+NS5A ± R/RBV联合, 另外, 如果出现NS5B(核苷酸类似物)+NS5B(非核苷酸类似物)联合, 理论上抗HCV效果会更好.

3.2 不同治疗方案的选择 随着治疗方案的增多, 对于治疗选择要求更高, 更为复杂, 而以前对于不同的GT治疗只有SOC, 即PR, 只是对于不同的GT治疗时间为12-72 wk长短不等, 而根据2015年EASL抗HCV治疗指南, 对于初治、经治, 有无肝硬化的初治或经治患者, 以及曾经运用过一种DAA治疗失败患者不同的GT患者的具体的治疗方案都不同. 综述现有的抗HCV所有治疗方案, 共有7大类(约10余种)的治疗方案(表1). 另列出了值得期待的治疗方案(表2), 不同的治疗方案具有一定的优缺点, 如何合理运用, 还有需要进一步研究, 在EASL及ASSLD治疗的推荐不同治疗方案. 对2014年及2015年指南进行总结分析, 2014年指南对不同GT都可以选择的治疗方案为PR+SOF和SOF+RBV, 而2015年EASL所有GT均可以采用的2种治疗方案为PR+SOF和SOF+DCV, 后一种治疗方案对于肝硬化患者最好加用RBV, 疗程12 wk, 对于不能耐受RBV或有RBV禁忌症

应用要点

本文综述了目前在研和上市的三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 及不同DAA治疗方案, 为国内学者更好地了解国外抗HCV最新指南, 并提出个人见解.

同行评价

本文选题新颖, 逻辑清楚, 按照目前在研和上市三类DAA药物: NS2/3和NS3/4A的蛋白酶抑制剂、NS5A蛋白抑制剂和NS5B聚合酶抑制剂, 展开述评, 并阐明了目前主要的8大类抗病毒方案, 结论部分有很多个人独到的见解。

的疗程最好延长至24 wk. 对于所有GT的2014年和2015年都可以采用的治疗方案且对所有GT均有效的方案为PR+SOF, 当然是以患者适应运用IFN治疗的患者为前提条件的, 对于GT 1、4及5、6不再建议采用SOF+RBV的治疗方案。

4 结论

DAA为特异性的抗HCV药物, 为不愿意或不能耐受PR治疗的患者开辟了新的途径, 尤其是一些特殊人群提供更多的治疗方案, 但如果现有15种不同DAA联合治疗方案顺利上市, 加上已经上市6种单一DAA, DAA联合治疗方案中还有17种未上市的DAA, 对于不同患者如何选择合适的DAA将会变得非常复杂。目前国内没有DAA上市, 但已经有患者通过不同途径购买药物, 由于DAA运用仍然存在一些问题, 加之我们国内对于治疗方案还不够熟悉, 如果指导不正确, 可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 如同抗HBV选择药物不当或治疗方案不当后出现耐药, DAA药物在应用过程中也出现了相关耐药问题^[28,47-49], 故结合指南的更新需要注意的几点: (1)目前有一种DAA提倡单用, 包括到目前为止体内体外证实在所有上市的DAA中耐药发生率最低的尿嘧啶(U)核苷酸类似物SOF; 即使SOF也至少需要联合RBV, 且这种治疗方法只治疗GT 2, 2015年的EASL的指南中已经不再在主张运用于其他GT的治疗; (2)2015年指南中适用于所有GT治疗方案为PR+SOF, 国内患者如果能购买到SOF, 在国内采用PR治疗未获得SVR或复发的情况下, 如果再治疗在没有PR治疗禁忌症的情况下, 比较经济再治疗方案是PR+SOF或SOF+DCV最好联合RBV; (3)如果有IFN或RBV禁忌使用的患者, 2015年对所有GT的治疗为SOF+DCV, 如果没有RBV禁忌的患者最好联合使用RBV; (4)不同类DAA与很多药物之间发生相互作用, 2015年EASL指南中分别列出6大类, 我们正在总结中, 故患者如为特殊人群, 尤其是老年人, 如果合并高血脂或采用降血脂或其他药物抗心律失常的药物尤其是如胺碘酮、 β 受体拮抗剂等患者, 在运用SOF和/或PI尤其需要注意并发症如心动过缓和CK的增高等^[50,51], 2015-08-19 FDA也第4次更新了SOVALDI的说明书, 同时FDA同时要求仍需进一步提供14

个方面的SOVALDI上市后补充研究资料; (5)目前没有针对HCV的疫苗。对于慢性HCV感染, 要彻底清除病毒, 需要依赖于细胞内的病毒清除, 同时也需要没有被病毒侵犯的细胞(主要是肝细胞)建立抗病毒状态, 即最佳的抗HCV病毒方案应该是既要含有相对特异性作用于HCV复制环节的药物, 也要含有带有免疫增强作用及非特异性的抗病毒药物(如SOC中的IFN及RBV), 理论上可能含有IFN的方案更有利于彻底控制或清除体内HCV. 故最好的治疗方案是PR+DAA的联合, 但联合一种还是两种DAA, 以及联合哪个靶点的DAA, 还值得研究。

基于上述种种因素, 且国内如能采用PR正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上部分药物的不良反应及药物之间的相互作用, 应慎重选择适合患者的治疗方案。

5 参考文献

- 1 Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6060-6069 [PMID: 23155334 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6060]
- 2 Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1-12 [PMID: 23188091 DOI: 10.1007/s00535-012-0714-9]
- 3 American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C 2014 (EB/OL). Available from: www.hcvguidelines.org/printpdf/75
- 4 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en
- 5 European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]
- 6 European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]
- 7 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
- 8 AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected

- with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]
- 9 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979
- 10 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 126-129
- 11 刘红虹, 罗生强. 2014年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗指南推荐意见. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 77-83
- 12 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASSLD联合发布抗HCV治疗指南解读. 华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 442-446
- 13 饶慧英, 魏来. 2015年欧洲肝病学会丙型肝炎治疗推荐意见. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1008-1017
- 14 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. 国际流行病学传染病学杂志 2015; 42: 76-79
- 15 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1595-1598
- 16 Larrat S, Vallet S, David-Tchouda S, Caporossi A, Margier J, Ramière C, Scholtes C, Haïm-Boukobza S, Roque-Afonso AM, Besse B, André-Garnier E, Mohamed S, Halfon P, Pivert A, LeGuillou-Guillemette H, Abravanel F, Guivarch M, Mackiewicz V, Lada O, Mourez T, Plantier JC, Baazia Y, Alain S, Hantz S, Thibault V, Gaudy-Graffin C, Bouvet D, Mirand A, Henquell C, Gozlan J, Lagathu G, Pronier C, Velay A, Schvoerer E, Trimoulet P, Fleury H, Bouvier-Alias M, Brochet E, Duverlier G, Maylin S, Gouriou S, Pawlotsky JM, Morand P. Naturally Occurring Resistance-Associated Variants of Hepatitis C Virus Protease Inhibitors in Poor Responders to Pegylated Interferon-Ribavirin. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2195-2202 [PMID: 25926499 DOI: 10.1128/JCM.03633-14]
- 17 Kuntzen T, Timm J, Berical A, Lennon N, Berlin AM, Young SK, Lee B, Heckerman D, Carlson J, Reyrol LL, Kleyman M, McMahon CM, Birch C, Schulze Zur Wiesch J, Ledlie T, Koehrsen M, Kodira C, Roberts AD, Lauer GM, Rosen HR, Bihl F, Cerny A, Spengler U, Liu Z, Kim AY, Xing Y, Schneidewind A, Madey MA, Fleckenstein JF, Park VM, Galagan JE, Nusbaum C, Walker BD, Lake-Bakaar GV, Daar ES, Jacobson IM, Gomperts ED, Edlin BR, Donfield SM, Chung RT, Talal AH, Marion T, Birren BW, Henn MR, Allen TM. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48: 1769-1778 [PMID: 19026009 DOI: 10.1002/hep.22549]
- 18 Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, Kwo P, Foster GR, Sulkowski MS, Xie W, Pilot-Matias T, Liossis G, Larsen L, Khatri A, Podsadecki T, Bernstein B. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014; 370: 222-232 [PMID: 24428468 DOI: 10.1056/NEJMoa1306227]
- 19 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineirosta F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasel DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221 [PMID: 24428467 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218]
- 20 Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014; 146: 1176-1192 [PMID: 24631495 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.003]
- 21 Welsch C, Jesudian A, Zeuzem S, Jacobson I. New direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection and perspectives. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i36-i46 [PMID: 22504918 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302144]
- 22 Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 508-513 [PMID: 21897228 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b87f8]
- 23 Seden K, Back D. Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: potential for drug-drug interactions. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6: 514-526 [PMID: 22001895 DOI: 10.1097/COH.0b013e32834b54dc]
- 24 Akhavan S, Schnuriger A, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T, Thibault V. Natural variability of NS3 protease in patients infected with genotype 4 hepatitis C virus (HCV): implications for antiviral treatment using specifically targeted antiviral therapy for HCV. *J Infect Dis* 2009; 200: 524-527 [PMID: 19604114 DOI: 10.1086/600893]
- 25 Thompson AJ, McHutchison JG. Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). *J Viral Hepat* 2009; 16: 377-387 [PMID: 19472445]
- 26 Coelmont L, Kaptein S, Paeshuyse J, Vliegen I, Dumont JM, Vuagniaux G, Neyts J. Debio 025, a cyclophilin binding molecule, is highly efficient in clearing hepatitis C virus (HCV) replicon-containing cells when used alone or in combination with specifically targeted antiviral therapy for HCV (STAT-C) inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 967-976 [PMID: 19104013 DOI: 10.1128/AAC.00939-08]
- 27 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 丙型肝炎直接抗病毒药物的发展现状. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 412-415
- 28 Besse B, Coste-Burel M, Bourgeois N, Feray C, Imbert-Marcille BM, André-Garnier E. Genotyping and resistance profile of hepatitis C (HCV) genotypes 1-6 by sequencing the NS3 protease region using a single optimized sensitive method. *J Virol Methods* 2012; 185: 94-100 [PMID: 22728274 DOI: 10.1016/j.jviromet.2012.06.011]
- 29 Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 47-57 [PMID: 26725897 DOI: 10.1111/liv.13027]
- 30 Schneider MD, Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C. [Treatment of hepatitis C]. *Internist*

- (Berl) 2015; 56: 391-405 [PMID: 25762008 DOI: 10.1007/s00108-015-3667-2]
- 31 Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, Jiang X, Miyamura T, Wu S, Yokosuka O. Direct-acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 1-6 [PMID: 26356295 DOI: 10.14218/JCTH.2013.00025]
- 32 Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Hayashi T, Shimizu M, Mukae H, Toyoda K, Hotta T, Uchiumi T, Hayashi J. Impact of HCV kinetics on treatment outcome differs by the type of real-time HCV assay in NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy. *Antiviral Res* 2016; 126: 35-42 [PMID: 26692214 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.001]
- 33 Matthews SJ, Lancaster JW. Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther* 2012; 34: 1857-1882 [PMID: 22951253 DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.011]
- 34 Maasoumy B, Hunyady B, Calvaruso V, Makara M, Vermehren J, Haragh A, Susser S, Bremer B, Cloherty G, Manns MP, Craxi A, Wedemeyer H, Sarrazin C. Performance of two HCV RNA assays during protease inhibitor-based triple therapy in patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis. *PLoS One* 2014; 9: e110857 [PMID: 25389779 DOI: 10.1371/journal.pone.0110857]
- 35 Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, Adiwijaya BS, Lin C, Kwong AD, Kieffer TL. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naïve subjects. *J Infect Dis* 2008; 198: 800-807 [PMID: 18637752 DOI: 10.1086/591141]
- 36 Vallet S, Viron F, Henquell C, Le Guillou-Guillemette H, Lagathu G, Abravanel F, Trimoulet P, Soussan P, Schvoerer E, Rosenberg A, Gouriou S, Colson P, Izopet J, Payan C. NS3 protease polymorphism and natural resistance to protease inhibitors in French patients infected with HCV genotypes 1-5. *Antivir Ther* 2011; 16: 1093-1102 [PMID: 22024525]
- 37 Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Füller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. *J Clin Virol* 2011; 52: 321-327 [PMID: 21924672 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.08.015]
- 38 Zeuli JD, Adie SK, Rizza SA, Temesgen Z. Asunaprevir plus daclatasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2015; 51: 629-643 [PMID: 26744738 DOI: 10.1358/dot.2015.51.11.2414528]
- 39 Kahveci AM, Tahan V. Daclatasvir plus sofosbuvir regimen sheds promising light on future hepatitis C virus genotype 3 therapies. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 89-90 [PMID: 26728866 DOI: 10.5152/tjg]
- 40 Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, Pang PS, Samuel D, Loustaud-Ratti V. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2016 Jan 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26803446 DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0]
- 41 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
- 42 Cho Y, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Sofosbuvir-based therapy for patients with chronic hepatitis C: Early experience of its efficacy and safety in Korea. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 358-364 [PMID: 26770924 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.358]
- 43 Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015; 75: 675-685 [PMID: 25837989 DOI: 10.1007/s40265-015-0381-2]
- 44 Smith MA, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6083-6094 [PMID: 26622169 DOI: 10.2147/DDDT.S80226]
- 45 Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, Morillas RM, Hall C, Mobashery N, Redman R, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Hézode C. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149: 971-980.e1 [PMID: 26170136 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.001]
- 46 Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365.e1 [PMID: 24818763 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.045]
- 47 Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014; 105: 64-71 [PMID: 24583028 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.02.011]
- 48 Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges AM, Dorrian JL, De Meyer S, Takemoto D, Dondero E, Kwong AD, Picchio G, Kieffer TL. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naïve patients prior to treatment. *J Virol* 2013; 87: 1544-1553 [PMID: 23152524 DOI: 10.1128/JVI.02294-12]
- 49 Gaudieri S, Rauch A, Pfafferott K, Barnes E, Cheng W, McCaughan G, Shackel N, Jeffrey GP, Mollison L, Baker R, Furrer H, Günthard HF, Freitas E, Humphreys I, Klenerman P, Mallal S, James I, Roberts S, Nolan D, Lucas M. Hepatitis C virus drug resistance and immune-driven adaptations: relevance to new antiviral therapy.

- Hepatology 2009; 49: 1069-1082 [PMID: 19263475 DOI: 10.1002/hep.22773]
- 50 Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015; 149: 1315-1317 [PMID: 26416328 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.031]
- 51 Renet S, Chaumais MC, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, Samuel D, Duclos-Vallée JC, Algarrondo V. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378-1380.e1 [PMID: 26253303 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.051]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

非编码RNA与肝脏疾病

石娟娟, 党双锁

■背景资料

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。研究发现ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点。

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

党双锁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝癌、肝硬化等肝脏疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 石娟娟与党双锁负责选题, 查找文献; 石娟娟负责论文撰写。

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科。
dang212@126.com
电话: 029-87679688

收稿日期: 2015-12-14
修回日期: 2016-02-01
接受日期: 2016-02-22
在线出版日期: 2016-05-08

Non-coding RNAs and liver diseases

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Correspondence to: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2015-12-14
Revised: 2016-02-01
Accepted: 2016-02-22
Published online: 2016-05-08

■同行评议者

吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室

Abstract

Non-coding RNAs (ncRNAs) do not code for proteins, and they regulate gene expression at replication, transcriptional, post-transcriptional

and other levels and may be involved in various biological processes such as cell differentiation, individual development and pathological processes. Recent studies have suggested that aberrant expression of ncRNAs is closely related with liver diseases such as hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, alcohol-induced liver injury, and ncRNAs play a central regulatory role in the development and prognosis of these diseases. Therefore, ncRNAs have the potential to become diagnostic and prognostic markers and clinical targets in liver diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-coding RNA; MicroRNA; Long non-coding RNA; Hepatocellular carcinoma; Viral hepatitis

Shi JJ, Dang SS. Non-coding RNAs and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 1952-1959
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1952>

摘要

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。ncRNA表达或功能异常均与肝脏疾病的发生发展密切相关, 目前研究显示肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病中有多种ncRNAs表达水平发生了显著变化, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。因此, ncRNA的研究是

生物学研究领域的热点和难点, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非编码RNA; 微小RNA; 长链非编码RNA; 肝细胞癌; 病毒性肝炎

核心提示: 非编码RNA(non-coding RNA)表达或功能异常均与肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病密切相关, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

石娟娟, 党双锁. 非编码RNA与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1952-1959 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1952>

0 引言

1970年Crick提出了“中心法则”的概念, 其中DNA是遗传信息的储存库, 蛋白质遗传信息的化身, 而RNA仅是这一信息传递过程中的临时中介^[1]. 1986年Gilbert^[2]提出了“RNA世界”的假说质疑RNA在“中心法则”中的生物学功能, 他认为生命起源于RNA, 即可以存储遗传信息又可以发挥其生物学功能. 虽然这一假说值得深思熟虑, 但是越来越多的研究提出了一个隐藏的“RNA调控世界”, 即非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). 随着人类基因组计划的开展, 人类基因组中仅有1.5%的核酸序列编码为蛋白质, 其余98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA^[3]. 近年来, 随着二代测序技术的广泛应用, ncRNA的神秘面纱逐渐被揭开. ncRNA虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 分别在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达发挥其功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程^[3,4]. 研究^[3,5]发现, ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 其中目前研究最多的是微小RNA(microRNA, miRNA), 特别是与肿瘤的发生发展密切相关. 当今, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点, 重新燃起了各领域科学家

对ncRNA的重视以及“生命起源于RNA”假说的兴趣. 本文主要从miRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)这两个方面进行阐述.

1 ncRNA的分类及其作用机制

1.1 ncRNA的发现 1961年Jacob等^[6]首次提出了信使RNA(mRNA)的概念以及作为遗传信息传递者的功能, 具有里程碑的意义. 在随后的很多年中, 人们对于mRNA的认识仅仅局限于其作为蛋白质翻译模板的信息传递者作用. 直到2001年, 人类基因组计划的开展, 人们对人类基因组有了全新全面的认识, 认为那些占据人类基因组98.5%无编码蛋白质功能的“垃圾序列”可能具有重要的生物学功能, 因为在高等生物中, 绝大多数的这些序列可以通过组织特异性或时间特异性的方式转录成RNA, 这就是我们所提到的ncRNA^[7]. Holley等于1965年在面包酵母中发现第一个ncRNA成员丙氨酸tRNA. 随着研究不断深入, 越来越多的ncRNA被发现, 其中包括核糖体RNA、miRNA、sonRNA、lncRNA等. Lee等^[8]于1993年在线虫中发现了第一个miRNA分子lin4, 发现该基因产物不编码任何前体, 但可通过抑制mRNA的翻译控制幼虫时序性发育. 特别是肝特异性表达miR-122的发现, 其在肝脏代谢、肝损伤和肝癌发生中发挥重要作用^[9]. lncRNA概念于2002年由日本科学家首次提出, 由于缺少功能注释直到2007年Rinn等^[10]发现一条长2.2 kb的lncRNA基因HOX反义基因间RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR), 认为他可以通过抑制HOX基因的转录来调节生物体的生长发育, 使人们对lncRNA的认识有了质的飞跃. 目前, lncRNA的功能研究已经得到了越来越多研究者的青睐, 特别是在肝脏疾病方面.

1.2 ncRNA的分类 ncRNA在序列、结构和生物功能上具有高度特异性, 故而主要从生物学功能、亚细胞定位、转录本长度等方面进行分类, 其中主要从生物学功能方面分为结构非编码RNA(structural ncRNAs)和调控非编码RNA(regulatory ncRNAs), 结构非编码RNA主要包括转运RNA(transfer RNAs, tRNAs)、核糖体RNA(ribosomal RNAs, rRNAs)、小核RNA(small nuclear RNAs, snRNAs)和小核

■ 研究前沿

ncRNA除了作为肝脏疾病的诊断标志物, 还可以为疾病靶点治疗提供新的契机. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题.

■ 相关报道

研究发现ncRNA与肝脏疾病密切相关, 其中miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值。lncRNAs如母系表达基因3, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后。故而ncRNA有望成为肝细胞癌潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

仁RNA(snoRNA); 调控ncRNA主要包括小干扰RNA(small interfering RNA, siRNAs)、miRNAs、piwi-RNA(piRNAs)、lncRNAs^[4,11]。

1.3 ncRNA的作用机制 miRNA是长约22 nt的小分子ncRNA, 可以通过抑制靶基因mRNA的翻译或通过配对与靶基因mRNA 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)区序列完全互补或部分互补结合, 在转录后或翻译水平诱导靶基因mRNA降解, 负性调节靶基因的表达^[12], 其调控机制反映了miRNA与mRNA的互补程度。通常情况下, 仅有极少数的miRNA与其mRNA靶标完全互补, 而绝大多数只是部分互补, 一般仅有6-7个碱基, 即所谓的“种子区(seed region)”, 是筛选mRNA特异性靶标的决定因素, 其中组蛋白甲基化酶、组蛋白去乙酰化酶、CpG甲基化结合蛋白等均是miRNA潜在的特异性靶标^[13]。目前研究^[14]表明, miRNA可通过影响组蛋白甲基化酶和组蛋白去乙酰化酶表达, 调控组蛋白修饰引起染色质重塑, 如miR-140、miR-320等。miRNA还可通过影响DNA甲基化酶的表达调控DNA甲基化, 如miR-29等^[15]。

lncRNA是长度>200 nt的ncRNA, 其与蛋白质编码基因类似, 可以显示出组织特异性表达、染色质标志、独立基因启动子、转录调控因子和多个外显子剪接成成熟转录本, 即可通过RNA聚合酶II进行转录, 随后进行共转录修饰如多聚腺苷酸化和RNA前体剪接^[16,17]。大多数lncRNAs位于细胞核中, 参与基因表达的表观遗传调节, 主要通过以下途径调控基因表达, 作为转录调控因子调控基因表达; 调控DNA甲基化酶的表达影响DNA甲基化和调控组蛋白修饰引起染色质重塑进而使基因沉默或激活; 与蛋白编码基因转录本形成互补双链, 产生siRNA调控基因表达; 作为ncRNA的前体(miRNA、piRNA), 间接上调或下调基因表达; 与特定蛋白质结合, 影响该蛋白的活性和细胞定位等^[18,19]。

2 ncRNA与肝细胞癌

2.1 miRNA与肝细胞癌 到目前为止, 在人类中已经发现大约2000个miRNA, 其中大多数在细胞增殖、凋亡和侵袭等正常细胞功能方面发挥着重要作用^[20,21]。在不同人类疾病中发现许多miRNA的表达下调, 特别是在大多数

人类肿瘤中尤为显著, 如肝细胞癌。事实上, miRNAs可以作为抑癌基因或致癌基因, 通过靶向沉默或诱导涉及癌变的miRNA。现已证实miRNA与肿瘤的恶性程度密切相关, 通过调控细胞凋亡和细胞增殖、血管再生、细胞信号通路等多种途径发挥作用。miRNA下调已经被假定为恶性转化和肿瘤进展的重要组成部分^[22]。因此, miRNA靶向治疗肝细胞癌已经引起越来越多学者的兴趣。目前越来越多的研究显示, miRNAs表达在肝细胞癌中具有差异性, miRNA异常表达可能通过下调miRNAs致癌基因的表达或是上调miRNAs抑癌基因的表达来调控肝细胞癌的发生发展^[23,24], 其中研究较为显著的上调miRNAs包括miR-221、miR-21、miR-18、miR-106b等^[25-28]和下调miRNAs包括miR-122a、miR-199a、miR-200、miR-223等^[29-32](表1)。miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值^[26]。

2.2 lncRNA与肝细胞癌 lncRNA生物学效应与miRNA相比还不是十分清楚, 目前越来越多研究认为, 其与基因表达调控密切相关。虽然lncRNAs大小不尽相同, 但他们的平均长度大概约为592个核苷酸, 与mRNA相比要短的多。随着生物信息学鉴定分析和高通量分析技术的发展, 越来越多的lncRNAs被发现, 并认为其在基因表达和信号转导的调节中起着关键作用^[33,34]。研究显示lncRNAs在各种疾病的发生发展中发挥着重要的调节作用, 特别在肿瘤发生发展中, 其中在肝细胞癌中就已经发现了多种lncRNAs的表达发生了显著变化。目前研究显示, lncRNAs在肝细胞癌中存在差异性表达, 其中发现的上调lncRNAs包括肝癌高表达转录本(highly upregulated in liver cancer, HULC), 其高表达与组织学分级和HBx蛋白显著相关, 可作为生物学标志检测肝细胞癌^[35]、转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与肿瘤转移和预后相关, 抑制其表达可降低肝癌细胞株HepG2的活力和侵袭力, 增加对凋亡刺激的敏感性^[36]、HOTAIR基因可以预测肝移植后肝癌的复发和预后情况, 抑制其

表 1 与肝脏疾病相关的miRNAs

miRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
miR-221	Xp11.3	上调	HCC, HCV	细胞凋亡、增殖、血管再生和肿瘤转移; 抑制HCV病毒复制	[25,52]
miR-21	17q23.1	上调	HCC	肿瘤转移	[26]
miR-18	13q31	上调	HCC	肿瘤血管再生	[27]
miR-106b	7q22.1	上调	HCC	细胞凋亡	[28]
miR-122a	18q21	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[29]
miR-199a	19p13.2	下调	HCC, HCV	细胞凋亡和增殖; 抑制HCV病毒复制	[30,55]
miR-200	1p36.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	肿瘤转移	[31]
miR-223	Xq12-13.3	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[32]
miR-152	17q21.32	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[45]
miR-18a	13q31.3	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[44]
miR-25	7q22.1	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-375	2q35	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-101	1p31.3	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[49]
miR-196	12q13.13	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[47]
miR-122	18q21.31	上调	HCV, HBV, 酒精性肝损伤	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[50,52,59]
miR-141	12p13.31	上调	HCV, HBV	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[51,53]
miR-448	Xq23	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[54]
miR-155	21q21.3	上调	脂肪性肝炎	脂肪性肝炎诱导的HCC中发挥作用	[60]

HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒。

表达可降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性^[37]、*H19*即可以作为癌基因又可以作为抑癌基因、*MV1H*、*TUC338*、*LINC-ROR*、*lncRNA-ATB*等^[34,38-40]。下调lncRNAs如母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)与CpG甲基化相关, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后^[41]。由此可知, lncRNA可以作为肝细胞癌诊断、预后标志和临床治疗靶点(表2)。

3 ncRNA与病毒性肝炎

3.1 miRNA与病毒性肝炎 miRNA与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、HCV引起的慢性病毒性肝炎密切相关, 可能通过影响病毒复制、机体免疫应答和抗原呈递等过程, 发挥其抗病毒能力, 其中miRNA可通过调节HBV和HCV基因表达或结合至HBV和HCV基因转录本以调节HBV和HCV的感染^[42]。目前已发现许多miRNA与HBV和HCV密切相关, miR-18a、miR-152通过调节DNA甲基转移酶^[43,44]和miR-1通过调节组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)抑制HBV病毒复制^[45]。miRNA-196可直接抑制HCV病毒

转录本复制, 进而可能降低发生肝细胞癌的风险^[46]。另外miR-25、miR-375、miR-101、miR-122、miR-141和miR-221、miR-448、miR-199a等^[47-54]分别与HBV和HCV显著相关。因此miRNA可作为HBV和HCV诊断依据和治疗靶点。

3.2 lncRNA与病毒性肝炎 肝脏组织中的lncRNA与乙型肝炎病毒自身表达的HBx蛋白具有显著相关性, 研究^[35,55,56]显示HULC、HEIH表达显著上调、lncRNA-Dreh表达显著下调, 与HBV引起的肝细胞癌的发生发展和预后相关。在HCV中lncRNA-CMPK2表达显著上调, 抑制其表达可降低HCV病毒复制和干扰素刺激基因(IFN-stimulated genes, *ISGs*)表达, 调节体外干扰素的反应, 进而影响干扰素抗病毒效果^[57]。因此, lncRNA可作为HBV和HCV治疗靶点和诊断依据。目前由于lncRNA研究仍处于初步阶段, 与病毒性肝炎相关的lncRNA研究较少, 这就需要我们发现更多的lncRNA, 研究其确切的作用机制。

4 ncRNA与其他肝脏疾病

在其他肝脏疾病中, ncRNA也起着重要的调控作用。在酒精性肝损伤中miRNAs的表达

创新盘点
本文着重介绍了ncRNA在肝脏疾病的研究进展, 特别是在肝细胞癌和病毒性肝炎中发现了多种ncRNA, 其表达水平发生了显著变化, 并且在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。ncRNA有望成为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路。

应用要点

在疾病诊断方面, ncRNA不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高HCC、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景.

表 2 与肝脏疾病相关的lncRNAs

lncRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
HULC	6p24.3	上调	HCC, HBV	高表达与肝癌组织学分级和HBx蛋白显著相关	[35]
MALAT1	11q13.1	上调	HCC	肿瘤转移和预后相关	[36]
HOTAIR	12q13.13	上调	肝移植后肝癌	降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性	[37]
H19	11p15.5	上调	HCC, 酒精性肝损伤	抑制肿瘤转移, 降低化疗药物耐药	[38,39,53]
MVIH	10q22-q23	上调	HCC	抑制肿瘤血管再生	[39]
TUC338	12q13.13	上调	HCC, 肝硬化	调节细胞生长	[39]
LINC-ROR	18q21.31	上调	HCC	低氧环境中抑制肿瘤细胞生长	[40]
lncRNA-ATB		上调	HCC	肿瘤转移和侵袭相关	[41]
MEG3	14q32.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	CpG甲基化相关, 诱导细胞凋亡	[42,61]
HEIH	5q35.3	上调	HBV	HBV相关肝细胞癌	[56]
lncRNA-Dreh		下调	HBV	HBV相关肝细胞癌, HBx蛋白显著相关	[57]
lncRNA-CMPK2	2p25.2	上调	HCV	降低HCV复制和干扰素刺激基因表达	[58]

lncRNAs: 长链非编码RNA; HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; MEG3: 母系表达基因3.

显著下降如miR-199、miR-200、miR-126、miR-122, 同时在肝细胞癌中的表达也是下降的^[58]. 在脂肪性肝炎中, 我们发现miR-155表达上调^[59]. 在酒精性肝病和慢性非酒精性肝病中我们还发现lncRNA分子H19、HOTAIR表达上调, 而MEG3表达下调; 同时发现肿瘤特异性泛素蛋白FAT10表达亦上调, 甚至可以观察到肿瘤形成^[60].

5 结论

目前, 大量的文献和实验数据证实ncRNA在肝细胞癌、病毒性肝炎等肝脏疾病的发生发展中具有独特变化, 并发挥重要的生物学功能. 在疾病诊断方面, 通过对患者组织和血液样本的检测, 发现了许多特异性的ncRNA, 不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高肝细胞癌、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景, 但要应用于临床仍还有许多问题需要解决, 如药代动力学、组织靶向性、有效序列的选择等. 相信随着ncRNA研究的不断深入和检测方法的进步, 特别是ncRNA芯片技术的发展, ncRNA有望成为肝细胞癌、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路.

总之, 虽然ncRNA在肝脏疾病的诊断和

治疗方面发挥着重要作用, 但是仍有大量的基础和应用问题亟待解决. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是基础研究中的核心问题.

6 参考文献

- 1 Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227: 561-563 [PMID: 4913914 DOI: 10.1038/227561a0]
- 2 Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature* 1986; 319: 618 [DOI: 10.1038/319618a0]
- 3 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 4 Qu Z, Adelson DL. Evolutionary conservation and functional roles of ncRNA. *Front Genet* 2012; 3: 205 [PMID: 23087702 DOI: 10.3389/fgene.2012.00205]
- 5 Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 57: 840-847 [PMID: 23081718 DOI: 10.1002/hep.26095]
- 6 Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 3: 318-356 [PMID: 13718526 DOI: 10.1016/S0022-2836(61)80072-7]
- 7 Zhang R, Zhang L, Yu W. Genome-wide expression of non-coding RNA and global chromatin modification. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44: 40-47 [PMID: 22194012 DOI: 10.1093/abbs/gmr112]
- 8 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

- 9 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caupe A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656 [PMID: 18291553 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.019]
- 10 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
- 11 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 12 Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- 13 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 14 Papaioannou G, Mirzamohammadi F, Lisse TS, Nishimori S, Wein MN, Kobayashi T. MicroRNA-140 Provides Robustness to the Regulation of Hypertrophic Chondrocyte Differentiation by the PTHrP-HDAC4 Pathway. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1044-1052 [PMID: 25529628 DOI: 10.1002/jbmr.2438]
- 15 Lin LL, Wang W, Hu Z, Wang LW, Chang J, Qian H. Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 291 [PMID: 25367851 DOI: 10.1007/s12032-014-0291-2]
- 16 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 17 Takahashi K, Yan I, Haga H, Patel T. Long noncoding RNA in liver diseases. *Hepatology* 2014; 60: 744-753 [PMID: 24493213 DOI: 10.1002/hep.27043]
- 18 Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 357-364 [PMID: 20356723 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.03.003]
- 19 Affymetrix ENCODE Transcriptome Project, Cold Spring Harbor Laboratory ENCODE Transcriptome Project. Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs. *Nature* 2009; 457: 1028-1032 [PMID: 19169241 DOI: 10.1038/nature07759]
- 20 Li C, Feng Y, Coukos G, Zhang L. Therapeutic microRNA strategies in human cancer. *AAPS J* 2009; 11: 747-757 [PMID: 19876744 DOI: 10.1208/s12248-009-9145-9]
- 21 Holland B, Wong J, Li M, Rasheed S. Identification of human microRNA-like sequences embedded within the protein-encoding genes of the human immunodeficiency virus. *PLoS One* 2013; 8: e58586 [PMID: 23520522 DOI: 10.1371/journal.pone.0058586]
- 22 Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 287-314 [PMID: 24079833 DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715]
- 23 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- 24 Chu R, Mo G, Duan Z, Huang M, Chang J, Li X, Liu P. miRNAs affect the development of hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 45 [PMID: 25012758 DOI: 10.1186/s12964-014-0045-y]
- 25 Park JK, Kogure T, Nuovo GJ, Jiang J, He L, Kim JH, Phelps MA, Papenfuss TL, Croce CM, Patel T, Schmittgen TD. miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival. *Cancer Res* 2011; 71: 7608-7616 [PMID: 22009537 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1144]
- 26 Zhou L, Yang ZX, Song WJ, Li QJ, Yang F, Wang DS, Zhang N, Dou KF. MicroRNA-21 regulates the migration and invasion of a stem-like population in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2013; 43: 661-669 [PMID: 23708209 DOI: 10.3892/ijo.2013.1965]
- 27 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]
- 28 Shen G, Jia H, Tai Q, Li Y, Chen D. miR-106b downregulates adenomatous polyposis coli and promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 211-219 [PMID: 23087084 DOI: 10.1093/carcin/bgs320]
- 29 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]
- 30 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]
- 31 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 32 Dong YW, Wang R, Cai QQ, Qi B, Wu W, Zhang YH, Wu XZ. Sulfatide epigenetically regulates miR-223 and promotes the migration of human hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2014; 60: 792-801 [PMID: 24333181 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.004]

■名词解释

ncRNA: 是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 人类基因组中有98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA;
miRNA: 是长约22 nt的小分子ncRNA;
lncRNA: 是长度>200 nt的ncRNA.

同行评价

本文从ncRNA的发现, 分类和作用机制及ncRNA与肝细胞癌, 病毒性肝炎等肝脏疾病的相关性等方面进行了综述, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 具有发表的价值。

- 33 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhata R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22: 1775-1789 [PMID: 22955988 DOI: 10.1101/gr.132159.111]
- 34 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 35 Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, Ye L, Zhang X. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287: 26302-26311 [PMID: 22685290 DOI: 10.1074/jbc.M112.342113]
- 36 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 37 Ding C, Cheng S, Yang Z, Lv Z, Xiao H, Du C, Peng C, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration and invasion via down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4060-4076 [PMID: 24663081 DOI: 10.3390/ijms15034060]
- 38 Lv J, Yu YQ, Li SQ, Luo L, Wang Q. Aflatoxin B1 promotes cell growth and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through H19 and E2F1. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2565-2570 [PMID: 24761865 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2565]
- 39 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 40 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 41 Yuan JH, Yang F, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, Liu F, Pan W, Wang TT, Zhou CC, Wang SB, Wang YZ, Yang Y, Yang N, Zhou WP, Yang GS, Sun SH. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 666-681 [PMID: 24768205 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.010]
- 42 Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e49462 [PMID: 23145177 DOI: 10.1371/journal.pone.0049462]
- 43 Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290]
- 44 Liu WH, Yeh SH, Lu CC, Yu SL, Chen HY, Lin CY, Chen DS, Chen PJ. MicroRNA-18a prevents estrogen receptor- α expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 2009; 136: 683-693 [PMID: 19027010 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.029]
- 45 Huang J, Wang Y, Guo Y, Sun S. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1. *Hepatology* 2010; 52: 60-70 [PMID: 20578129 DOI: 10.1002/hep.23660]
- 46 Zhang X, Zhang E, Ma Z, Pei R, Jiang M, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. Modulation of hepatitis B virus replication and hepatocyte differentiation by MicroRNA-1. *Hepatology* 2011; 53: 1476-1485 [PMID: 21520166 DOI: 10.1002/hep.24195]
- 47 Hou W, Tian Q, Zheng J, Bonkovsky HL. MicroRNA-196 represses Bach1 protein and hepatitis C virus gene expression in human hepatoma cells expressing hepatitis C viral proteins. *Hepatology* 2010; 51: 1494-1504 [PMID: 20127796 DOI: 10.1002/hep.23401]
- 48 Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, Chen X, Liu FY, Zhang JF, Shen HB, Zhang CY, Zen K. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807 [PMID: 21098710 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1001]
- 49 Wei X, Xiang T, Ren G, Tan C, Liu R, Xu X, Wu Z. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal* 2013; 25: 439-446 [PMID: 23124077 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.013]
- 50 Wei YF, Cui GY, Ye P, Chen JN, Diao HY. MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4867-4876 [PMID: 23946591 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4867]
- 51 Hu W, Wang X, Ding X, Li Y, Zhang X, Xie P, Yang J, Wang S. MicroRNA-141 represses HBV replication by targeting PPAR α . *PLoS One* 2012; 7: e34165 [PMID: 22479552 DOI: 10.1371/journal.pone.0034165]
- 52 Diaz G, Melis M, Tice A, Kleiner DE, Mishra L, Zamboni F, Farci P. Identification of microRNAs specifically expressed in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 816-824 [PMID: 23390000 DOI: 10.1002/ijc.28075]
- 53 Banaudha K, Kaliszewski M, Korolnek T, Florea L, Yeung ML, Jeang KT, Kumar A. MicroRNA silencing of tumor suppressor DLC-1 promotes efficient hepatitis C virus replication in primary human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53: 53-61 [PMID: 20967756 DOI: 10.1002/hep.23660]

- 10.1002/hep.24016]
- 54 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray RB. Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. *World J Hepatol* 2013; 5: 479-486 [PMID: 24073299 DOI: 10.4254/wjh.v5.i9.479]
 - 55 Murakami Y, Aly HH, Tajima A, Inoue I, Shimotohno K. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a. *J Hepatol* 2009; 50: 453-460 [PMID: 19144437 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.010]
 - 56 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
 - 57 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]
 - 58 Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, Moonka DK, Siegel CT, Post AB, Carnero E, Barriocanal M, Fortes P, Anthony DD, Valadkhan S. Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 10668-10680 [PMID: 25122750 DOI: 10.1093/nar/gku713]
 - 59 Szabo G, Satishchandran A. MicroRNAs in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 36-42 [PMID: 25632933 DOI: 10.1055/s-0034-1397347]
 - 60 Wang B, Majumder S, Nuovo G, Kutay H, Volinia S, Patel T, Schmittgen TD, Croce C, Ghoshal K, Jacob ST. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice. *Hepatology* 2009; 50: 1152-1161 [PMID: 19711427 DOI: 10.1002/hep.23100]
 - 61 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 α 过度活化减轻肠缺血再灌注损伤

刘希杰, 李智慧, 李 丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮

■背景资料

肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)的机制主要是氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及Ca²⁺超载。研究表明, 肠黏膜肌醇需要蛋白1 α (inositol requiring protein 1 α , IRE1 α)的过度活化可介导ROS的生成, 并且过度内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)时IRE1 α 表达上调和活化主要介导细胞凋亡及炎症反应。然而, 黄芩苷具有清除氧自由基的作用。因此, 需要进一步了解黄芩苷对IIRI肠组织IRE1 α 活化及表达的影响。

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程凤春, 陈丽君, 傅廷亮, 滨州医学院附属医院儿外科 山东省滨州市 256603

李丽, 滨州市人民医院高压氧科 山东省滨州市 256610

刘希杰, 主治医师, 主要从事小儿普通外科研究。

作者贡献分布: 刘希杰与傅廷亮对此文所作贡献均等; 此课题由傅廷亮设计; 研究过程由李智慧、程凤春及冯文玉操作完成; 数据分析由李智慧、郑步峰、李丽及陈丽君完成; 本论文写作由傅廷亮与刘希杰完成。

通讯作者: 傅廷亮, 教授, 主任医师, 256603, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院儿外科。drfutl@sina.com 电话: 0543-3258672

收稿日期: 2016-03-16
 修回日期: 2016-03-27
 接受日期: 2016-04-05
 在线出版日期: 2016-05-08

Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 α

Xie-Jie Liu, Zhi-Hui Li, Li Li, Bu-Feng Zheng, Wen-Yu Feng, Feng-Chun Cheng, Li-Jun Chen, Ting-Liang Fu

Xie-Jie Liu, Zhi-Hui Li, Li Li, Bu-Feng Zheng, Wen-Yu Feng, Feng-Chun Cheng, Li-Jun Chen, Ting-Liang Fu, Department of Pediatric Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Li Li, Department of Hyperbaric Oxygen, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, Shandong Province, China

Correspondence to: Ting-Liang Fu, Professor, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, Binzhou Medical University Hospital, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. drfutl@sina.com

Received: 2016-03-16
 Revised: 2016-03-27
 Accepted: 2016-04-05
 Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of baicalin against intestinal ischemia-reperfusion injury (IIRI) and the role of inositol requiring protein 1 α (IRE1 α) in this process.

METHODS: Twenty-four male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups ($n = 8$): a sham group in which rats underwent laparotomy, an IIRI group in which rats were subjected to occlusion of the superior mesenteric artery for 30 min and reperfusion for 6 h, and a baicalin pretreatment group in which rats were given intraperitoneal injection of baicalin (100 mg/kg) about 30 min before IIRI induction. The levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) in intestinal tissues and intestinal fatty acid-binding protein (IFABP) in plasma were detected by ELISA. Cell apoptosis was assessed by TUNEL assay. The expression of IRE1 α and phosphorylated IRE1 α (p-IRE1 α) was detected by immunohistochemical staining. Western blot was applied to detect the expression of GRP78 protein in intestinal tissues.

RESULTS: Compared with the sham group,

■同行评议者

向进见, 副主任医师, 长江大学附属第一医院普通外科

the expression of p-IRE1 α (41.88 ± 3.43 vs 19.55 ± 2.16), IRE1 α (51.3 ± 4.16 vs 9.97 ± 1.34), the level of TNF- α (139.70 ng/L \pm 19.72 ng/L vs 16.41 ng/L \pm 1.75 ng/L), cell apoptosis index ($40.77\% \pm 4.70\%$ vs $3.66\% \pm 0.83\%$) and IFABP (2.25 ng/mL \pm 0.27 ng/mL vs 0.63 ng/mL \pm 0.07 ng/mL) were significantly increased in the IIRI group ($P < 0.01$ for all). Compared with the IIRI group, the expression level of GRP78 (0.60 ± 0.03 vs 0.42 ± 0.02 , $P < 0.01$) was up-regulated, however, the expression of p-IRE1 α (26.71 ± 2.43 vs 41.88 ± 3.43) and IRE1 α (36.87 ± 2.07 vs 51.39 ± 4.16), the level of TNF- α (93.38 ng/L \pm 16.79 ng/L vs 139.70 ng/L \pm 19.72 ng/L), cell apoptosis index ($29.50\% \pm 7.66\%$ vs $40.77\% \pm 4.70\%$) and IFABP (1.50 ng/mL \pm 0.29 ng/mL vs 2.25 ng/mL \pm 0.27 ng/mL) were decreased in the baicalin pretreatment group ($P < 0.01$ for all).

CONCLUSION: Baicalin reduces intestinal ischemia-reperfusion injury by up-regulating GRP78, alleviating endoplasmic reticulum stress and attenuating IRE1 α excessive activation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Baicalin; Intestinal ischemia-reperfusion injury; Inositol requiring protein 1 α ; Endoplasmic reticulum stress

Liu XJ, Li ZH, Li L, Zheng BF, Feng WY, Cheng FC, Chen LJ, Fu TL. Baicalin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury by attenuating excessive activation of inositol requiring protein 1 α . Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 1960-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1960.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1960>

摘要

目的: 探讨黄芩苷对肠黏膜上皮细胞肌醇需要蛋白1 α 的影响, 观察黄芩苷对肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)的保护作用。

方法: 8 wk, ♂ SD大鼠24只, 180-200 g左右, 按随机数字表法分3组: 假手术组(Sham组), 肠缺血再灌注损伤组(I/R组), 黄芩苷预处理组(黄芩苷+I/R组), 每组8只。Sham组仅开腹关腹。I/R组给予结扎肠系膜上动脉30 min恢复血流再灌注6 h处死, 建立IIRI模

型。黄芩苷+I/R组造模前30 min给予黄芩苷100 mg/kg腹腔注射预处理。采用ELISA检测小肠组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及血浆小肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)的表达, 评价肠组织炎症因子表达水平及肠通透性改变; TUNEL法检测各组肠黏膜上皮细胞凋亡情况; 免疫组织化学检测各组肠黏膜肌醇需要蛋白1 α (inositol requiring protein 1 α , IRE1 α)、磷酸化IRE1 α (p-IRE1 α)的表达; Western blot检测各组GRP78蛋白表达变化。

结果: I/R组较Sham组肠黏膜p-IRE1 α (41.88 ± 3.43 vs 19.55 ± 2.16)及IRE1 α (51.3 ± 4.16 vs 9.97 ± 1.34)、肠组织TNF- α (139.70 ng/L \pm 19.72 ng/L vs 16.41 ng/L \pm 1.75 ng/L)、肠黏膜细胞凋亡指数($40.77\% \pm 4.70\%$ vs $3.66\% \pm 0.83\%$)、血浆IFABP(2.25 ng/mL \pm 0.27 ng/mL vs 0.63 ng/mL \pm 0.07 ng/mL)均显著升高($P < 0.01$)。黄芩苷预处理组较I/R组, GRP78(0.61 ± 0.03 vs 0.42 ± 0.02 , $P < 0.01$)表达上调, p-IRE1 α (26.71 ± 2.43 vs 41.88 ± 3.43)、IRE1 α (36.87 ± 2.07 vs 51.3 ± 4.16)表达降低, 肠组织TNF- α (93.38 ng/L \pm 16.79 ng/L vs 139.70 ng/L \pm 19.72 ng/L)及肠黏膜细胞凋亡水平($29.50\% \pm 7.66\%$ vs $40.77\% \pm 4.70\%$)、血浆IFABP浓度(1.50 ng/mL \pm 0.29 ng/mL vs 2.25 ng/mL \pm 0.27 ng/mL)均明显降低($P < 0.01$)。

结论: 黄芩苷可通过上调GRP78缓解内质网应激, 抑制IRE1 α 过度活化, 减轻IIRI炎症反应及细胞凋亡, 保护肠黏膜屏障。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 黄芩苷; 肠缺血再灌注损伤; 肌醇需要蛋白1 α ; 内质网应激

核心提示: 大鼠肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)诱发过度内质网应激, 诱导内质网感受蛋白肌醇需要蛋白1 α (inositol requiring protein 1 α , IRE1 α)的上调和过度活化介导肠黏膜上皮细胞炎症反应与细胞凋亡, 黄芩苷通过缓解内质网应激, 抑制IRE1 α 的过表达及活化保护肠黏膜屏障。

刘希杰, 李智慧, 李丽, 郑步峰, 冯文玉, 程风春, 陈丽君, 傅廷亮. 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白1 α 的过度活化减轻肠缺血再灌注损伤. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1960-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1960.asp>

■ 研究前沿

关于IIRI的防治主要是针对抗氧化应激, 更好地维护肠黏膜屏障是稳定机体内环境的前提。

■ 相关报道

Grootjans报道人小肠缺血再灌注损伤过程中Paneth的凋亡情况与未折叠蛋白反应密切相关。

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1960>

0 引言

小肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia reperfusion injury, IIRI)不仅引起肠黏膜屏障受损, 肠道细菌易位、炎性细胞因子大量释放, 还造成远隔器官的损伤^[1]; 严重者危及患者生命。临床上实践中, 维持肠黏膜屏障的完整性对于患者疾病的转归及降低术后感染等并发症具有积极意义^[2]。Ca²⁺超载与氧自由基(reactive oxygen species, ROS)是研究者一直关注的缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤机制^[3]。I/R时内质网Ca²⁺耗竭、细胞ROS增加, 细胞内未折叠或错误蛋白堆积, 造成内质网负荷增加, 诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[4]。IIRI时, 肠道由于应激增加, 肠黏膜细胞蛋白合成与分泌功能的增加, 使细胞内质网负荷加重。肌醇需要蛋白1 α (inositol requiring protein 1 α , IRE1 α)作为重要的ERS感受蛋白, 其活化程度决定细胞生存与凋亡^[5]。研究^[6]显示, 黄芩苷具有抗氧化、清除自由基, 保护IIRI的作用。本研究拟通过建立IIRI模型, 同时给予黄芩苷干预, 观察黄芩苷对IIRI的保护作用, 并探讨其对GRP78及IRE1 α 蛋白的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 10%水合氯醛溶液(滨州医学院附属医院制剂室配制); 黄芩苷(南京泽朗医药科技有限公司); 小肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, IFABP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)ELISA检测试剂盒(上海朗顿生物技术有限公司); TUNEL原位凋亡检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司); IRE1 α (Santa Cruz, 1:300)、p-IRE1 α (北京博奥森生物技术有限公司, 1:200)、GRP78(Abcam, 1:5000)、GAPDH(Cell Signaling Technology, 1:1000), 免疫组织化学即用型试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司); BCA蛋白定量试剂盒, RIPA裂解液(上海索莱宝生物科技有限公司); 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司); 电化学发光(ECL)试剂盒。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组: 8 wk, δ SD大鼠24只, 清洁

级, 购自山东鲁抗医药股份有限公司[许可证号SCXK(鲁)20130001], 180-200 g体质量, 适应性喂养1 wk后, 将24只大鼠随机分为假手术组(Sham组); 肠缺血再灌注组(I/R组), 黄芩苷预处理组(黄芩苷+I/R组), 每组8只。

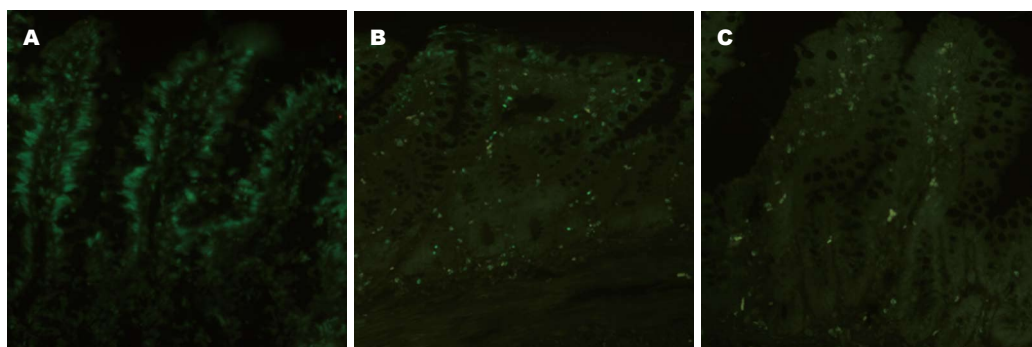
1.2.2 模型建立与取材: Sham组仅开腹, 关腹。I/R组于模型建立前禁食1 d, 自由饮水, 10%水合氯醛溶液腹腔内注射(3.5 mL/kg)麻醉后取仰卧位, 备皮, 消毒取腹部正中切口, 长约2 cm, 依次切开入腹, 寻找并游离肠系膜上动脉, 无创血管夹夹闭其根部阻断血流30 min, 松开血管夹, 恢复血流, 造成IIRI模型。黄芩苷+I/R组于造模前30 min给予黄芩苷100 mg/kg腹腔注射处理。Sham组与I/R组给予等体积PBS溶液腹腔注射, 3组分别于再灌注6 h处死, 取距回盲部6 cm处近端长约2 cm小肠标本, 分两部分, 分别用4%多聚甲醛固定和置于-80 °C冰箱备用。

1.2.3 TUNEL原位末端标记法检测肠黏膜细胞凋亡: 按照试剂盒说明操作; 细胞核中有绿色颗粒者为阳性细胞, 计数5个高倍镜 $\times 320$ 下的凋亡细胞数, 凋亡指数(apoptotic index, AI) = 检测到的凋亡细胞数/5个高倍视野检测到的细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 ELISA检测肠组织TNF- α 及血浆IFABP的浓度: ELISA测定肠组织匀浆TNF- α 及血浆IFABP浓度。首先加入标准品和样品后, 加入生物素标记二抗和酶标试剂, 37 °C反应60 min, 洗板5次, 加入显色剂A和B, 37 °C显色10 min后加入终止液, 10 min内在562 nm波长下测定吸光度值。用标准品吸光度建立标准曲线, 计算标本组织TNF- α 及血浆IFABP浓度。

1.2.5 免疫组织化学检测p-IRE1 α 、IRE1 α 在肠黏膜组织中的表达: 取4 μ m石蜡组织切片, 按免疫组织化学试剂盒说明书分别检测p-IRE1 α 、IRE1 α 在各组肠黏膜组织中的表达情况, 并通过Image-Pro Plus Version 6.0图像分析软件检测光密度累计值(integrated option density, IOD)。

1.2.6 蛋白免疫印迹法检测肠组织GRP78的表达: 全细胞裂解液提取小肠组织总蛋白, BCA法定量检测蛋白浓度, 置-80 °C保存。取50 μ g样品常规进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后, 电转移至PVDF膜, 用含7%脱脂奶粉的TBST溶液封闭2 h, 加入1:5000稀释的



创新亮点
本文研究是基于黄芩苷具抗氧化功能的基础上, 探讨黄芩苷对IRE1 α 表达的影响。

图1 各组肠黏膜细胞凋亡情况(TUNEL \times 320). A: Sham组; B: I/R组; C: 黄芩苷+I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤.

表1 各组肠TNF- α 、细胞凋亡率及血浆I-FABP的检测结果 (mean \pm SD, $n = 8$)

分组	TNF- α (ng/L)	细胞凋亡率(%)	I-FABP(ng/mL)
Sham组	16.41 \pm 1.75	3.66 \pm 0.83	0.63 \pm 0.07
I/R组	139.70 \pm 19.72 ^b	40.77 \pm 4.70 ^b	2.25 \pm 0.27 ^b
黄芩苷+I/R组	93.38 \pm 16.79 ^{bd}	29.50 \pm 7.66 ^{bd}	1.50 \pm 0.29 ^{bd}
F值	142.11	53.33	70.40
P值	<0.01	<0.01	<0.01

^b $P < 0.01$ vs Sham组, ^d $P < 0.01$ vs I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

抗GRP78抗体, 4 $^{\circ}$ C过夜孵育, 洗膜后加入1:5000稀释的二抗于室温孵育45 min, 最后加入ECL试剂显色. 通过Image J图像分析软件检测其灰度值.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 采用SPSS16.0统计软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA)多组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 黄芩苷对IIRI后肠组织炎症反应、细胞凋亡及肠通透性的影响 较I/R组, 黄芩苷预处理组肠组织TNF- α 水平及肠黏膜上皮细胞AI明显降低, 血浆IFABP的含量降低. 提示黄芩苷可明显抑制IIRI肠上皮细胞炎症反应, 减少细胞凋亡, 减轻IIRI, 降低肠通透性(表1, 图1).

2.2 黄芩苷对IIRI肠组织GRP78、IRE1 α 的影响 较Sham组, I/R组GRP78上调, 提示ERS参与IIRI, 给予黄芩苷预处理组, GRP78表达量较I/R组明显增加, 且差异有统计学意义($P < 0.01$)(图2). GRP78具有促进未折叠蛋白和错误折叠蛋白的折叠, 缓解ERS的作用, 说明黄芩苷能够上调IIRI过程中GRP78缓解ERS.

免疫组织化学显示, 较Sham组, IIRI时肠黏膜IRE1 α 表达量增加, 同时活化形式p-IRE1 α 表达量明显上调, 给予黄芩苷干预后p-IRE1 α 下调明显, IRE1 α 表达下调, 说明黄芩苷可抑制IIRI时IRE1 α 的表达与过度活化(表2, 图3).

3 讨论

IIRI是存在肠扭转、休克、肠移植等多种急危重症疾病的病理生理过程. IIRI所引起的高致死率较前没有明显改善, 因此, 积极探索IIRI的机制和治疗方法对改善IIRI具有重要意义^[7]. ROS的大量生成被认为是造成I/R组织损伤的主要因素^[8]. I/R损伤造成的中性粒细胞聚集、Ca²⁺超载及大量ROS的生成可诱导TNF- α 和白介素-6(interleukin 6, IL-6)等炎症因子表达水平升高和组织损伤加重^[9,10]. 过度炎症反应和肠上皮细胞凋亡导致肠黏膜机械屏障受损, 肠通透性增加^[11]. Du等^[12]发现1,25(OH)₂D₃可以通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化抑制肠上皮细胞肌球蛋白轻链蛋白激酶的表达, 促使肌球蛋白轻链蛋白磷酸化降低, 降低肠上皮细胞骨架收缩, 缓解

应用要点

从ERS角度探讨IIRI的分子机制, 尝试寻找黄芩苷治疗IIRI过程中对ERS相关蛋白分子的调节。

表 2 IRE1 α 、p-IRE1 α 在各组中的表达变化 (mean \pm SD, $n = 8$)

分组	IRE1 α	p-IRE1 α
Sham组	9.97 \pm 1.34	19.55 \pm 2.16
I/R组	51.39 \pm 4.16 ^b	41.88 \pm 3.43 ^b
黄芩苷+I/R组	36.87 \pm 2.07 ^{bd}	26.71 \pm 2.43 ^{bd}
F值	300.99	87.42
P值	<0.01	<0.01

^b $P < 0.01$ vs Sham组; ^d $P < 0.01$ vs I/R组. IRE1 α : 肌醇需要蛋白1 α ; p-IRE1 α : 磷酸化IRE1 α .

TNF- α 刺激下的肠黏膜通透性的增加, 保护肠黏膜机械屏障的稳定. Ye等^[13]发现TNF- α 干预可上调肠上皮细胞及肠组织miR-122a表达, 干扰肠紧密连接蛋白mRNA的转录, 使肠道紧密连接蛋白表达降低, 肠道通透性增加. 给予TNF- α 抑制剂可减轻大鼠肠移植后的长期炎症反应^[14]. 抗髓过氧化物酶的生成和增加肠组织超氧化物歧化酶的含量, 抑制NF- κ B的激活可明显减少肠黏膜TNF- α 和IL-6的生成, 减轻肠黏膜过度炎症反应^[9]. 本实验显示, I/R组较Sham组相比; 肠组织TNF- α 、肠黏膜炎症反应加重. 给予黄芩苷预处理可明显减少肠组织TNF- α 的含量.

IIRI引发的早期损伤部位主要黏膜及黏膜下层, 如不及时干预则会累及肠道全层. IIRI后肠黏膜ROS增加及Ca²⁺失衡是诱发ERS的主要因素, ERS诱导GRP78蛋白上调, 促进未折叠蛋白的折叠和错误折叠蛋白的降解, 降低内质网负荷, 恢复内质网稳态^[4], 减少应激细胞凋亡; Lei等^[15]通过给予胰高血糖素样肽2干预完全肠外营养小鼠可明显提高肠黏膜抗氧化能力和上调GRP78表达, 减轻肠黏膜上皮细胞的凋亡和萎缩. Bilecová-Rabajdová等^[16]研究发现IIRI时随着GRP78表达的上调, 肠上皮细胞凋亡减少, 肠组织损伤减轻. 本实验结果显示, 较I/R组, 黄芩苷预处理后, 肠组织GRP78表达明显升高, 且差异存在统计学意义($P < 0.01$), 说明黄芩苷能缓解IIRI的ERS.

IRE1 α 作为ERS主要感受器之一, 广泛表达肠组织细胞. IRE1 α 的活化能够介导细胞ERS引起的细胞生存和凋亡^[17]. 细胞发生ERS时, IRE1 α 发生磷酸化而活化. 活化的IRE1 α 可特异性剪切XBP1 mRNA抑制序列, XBP1

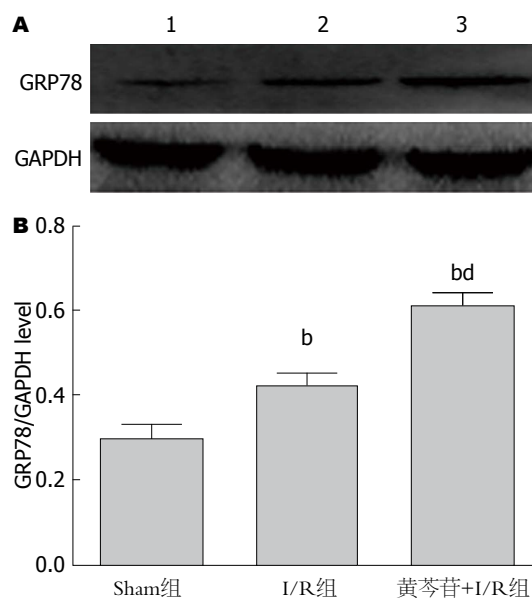
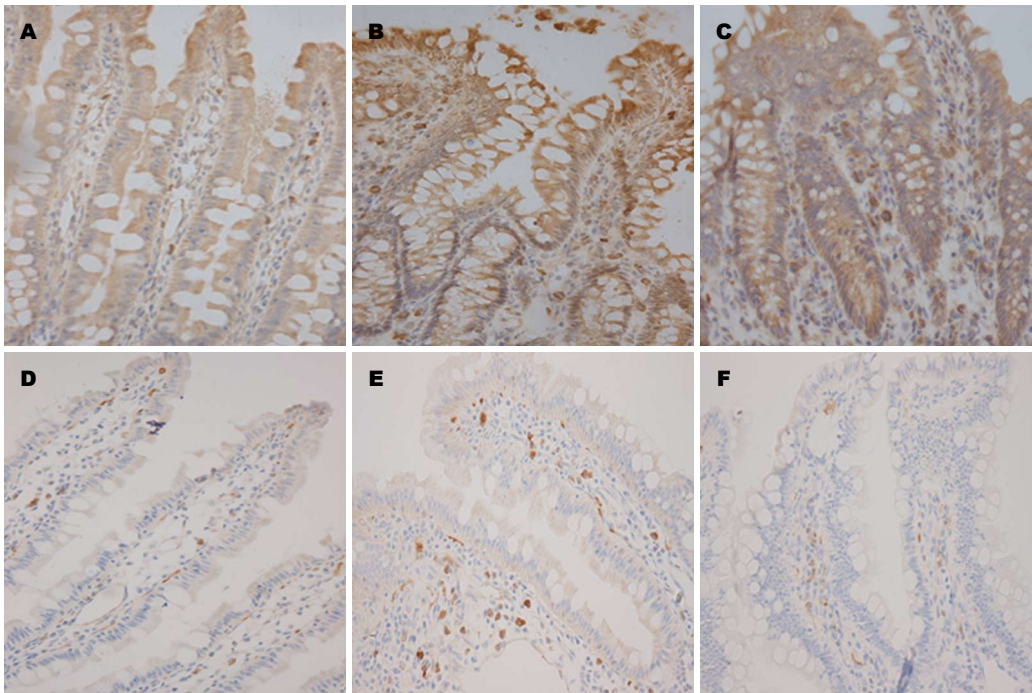


图 2 GRP78在各组的表达含量及相对含量. A: 条带图; B: GRP78在各组的表达水平. 1: Sham组; 2: I/R组; 3: 黄芩苷+I/R组. ^b $P < 0.01$ vs Sham组; ^d $P < 0.01$ vs I/R组. I/R: 肠缺血再灌注损伤.

蛋白表达上调, 促使促折叠蛋白表达上调, 使错误折叠蛋白减少, 减轻内质网负荷. 然而, IRE1 α 的过度活化其内切酶作用主要是诱导细胞损伤或是凋亡^[18]. Lerner等^[18]发现持续或过强的ERS, IRE1 α 的过度活化降解miR17, 使得硫氧蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的mRNA上调, TXNIP表达增加, 进而上调ERS细胞ROS的含量增加介导细胞损伤和凋亡. 本实验研究显示给予黄芩苷干预后IRE1 α 的表达较I/R组减少($P < 0.01$). 另外, 活化的IRE1 α 可以募集TRAF2, 活化JNK、p38MAPK及NF- κ B等炎症信号转导因子, 诱导炎症因子(TNF- α 、IL-6)的表达和细胞凋亡的发生^[4]. Adolph等^[19]研究发现敲除小鼠肠上皮细胞IEC6的XBP1基因, 更容易导致ERS, 诱发肠黏膜细胞炎症反应, 其机制可能与IRE1 α 活化上调JNK介导过度炎症反应和细胞凋亡有关. 本实验免疫组织化学结果显示, 黄芩苷+I/R组较I/R组, 肠黏膜p-IRE1 α 的表达量明显降低($P < 0.01$).

ROS介导ERS激活Caspase12是诱导细胞凋亡的一个重要途径^[20]. 核转录因子Nrf2与ERS之间存在紧密联系, Nrf2的抗氧化作用能够缓解ERS诱发的UPR^[21]. Nrf2能够上调内质网伴侣基因如HSP90及ERAD的表达, 缓解ERS^[22]. 黄芩苷具有抗氧化、抗炎^[23], 降低核



名词解释

内质网应激: 由于各种原因引起的内质网中出现错误折叠与未折叠蛋白在腔内聚集以及Ca²⁺平衡紊乱的状态。

图 3 p-IRE1 α 及IRE1 α 在各组肠黏膜细胞中的表达(DAB \times 400). A-C: p-IRE1 α 表达(A: Sham组; B: I/R组; C: 黄芩苷+I/R组); D-F: IRE1 α 表达(D: Sham组; E: I/R组; F: 黄芩苷+I/R组). I/R: 肠缺血再灌注损伤; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IRE1 α : 肌醇需要蛋白1 α ; p-IRE1 α : 磷酸化IRE1 α .

转录因子NF- κ B的活性^[24], 减轻炎症反应和细胞凋亡的作用. Lin等^[25]发现黄芩苷可以抑制肾I/R损伤过程中TLR4, MyD88和凋亡蛋白Caspase3的活化对肾脏起保护作用. Shen等^[26]用黄芩苷检测对衣霉素诱导心肌细胞ERS的影响, 发现黄芩苷可以上调一氧化氮合酶减少细胞凋亡. 实验结果显示, 黄芩苷能够使GRP78表达上调, 而IRE1 α 的表达及活化降低, 炎症因子TNF- α 的表达降低, 细胞凋亡减少.

生理条件下, IFABP在血浆和尿液中检测极少, 当肠上皮细胞受损时, IFABP可直接释放入血^[27]. 研究^[28,29]证实, 血浆IFABP的含量是检测肠黏膜损伤比较精确的指标, 且其敏感性表现为在肠黏膜在轻微损伤时即可测得, 并且IFABP含量的高低与肠黏膜的损伤程度呈现正相关. 研究^[30]认为重症患者肠衰竭患者IFABP含量的高低与全身炎症反应综合征及肠道细菌易位有密切联系. 本实验结果提示: 较I/R组, 黄芩苷+I/R组大鼠血浆IFABP含量明显降低, 改善肠黏膜通透性, 保护肠黏膜屏障.

黄芩苷能够保护IIRI, 降低I/R肠上皮细胞的凋亡及过度炎症反应, 保护肠黏膜屏障. 其机制可能是黄芩苷通过抗氧化缓解IIRI过度

ERS, 抑制IRE1 α 过度活化引起的细胞炎症反应和凋亡有关.

参考文献

- Idrovo JP, Yang WL, Jacob A, Aziz M, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. AICAR attenuates organ injury and inflammatory response after intestinal ischemia and reperfusion. *Mol Med* 2014; 20: 676-683 [PMID: 25611433]
- 任建安. 危重患者急性胃肠损伤与肠康复治疗. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 21-24
- Chouchani ET, Pell VR, James AM, Work LM, Saeb-Parsy K, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab* 2016; 23: 254-263 [PMID: 26777689 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.009]
- Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, Lefebvre d'Hellencourt C, Ravanian P. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 213 [PMID: 25120434 DOI: 10.3389/fncel.2014.00213]
- Han D, Lerner AG, Vande Walle L, Upton JP, Xu W, Hagen A, Backes BJ, Oakes SA, Papa FR. IRE1alpha kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell* 2009; 138: 562-575 [PMID: 19665977 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.017]
- 程凤春, 耿磊, 陈强谱, 冯文玉, 张兴元, 傅廷亮. 黄芩苷减轻大鼠肠缺血再灌注损伤及对Nrf2、

■同行评价

IIRI造成的氧化应激及Ca²⁺超载为ERS的发生创造了条件, 本文从ERS角度探讨IIRI的机制, 对于治疗IIRI有一定的指导意义。

- 7 Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, Dejong CH, Derikx JP. Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2760-2770 [PMID: 26973414 DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2760]
- 8 Akinrinmade FJ, Akinrinde AS, Soyemi OO, Oyagbemi AA. Antioxidant Potential of the Methanol Extract of *Parquetina nigrescens* Mediates Protection Against Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *J Diet Suppl* 2016; 13: 420-432 [PMID: 26634775 DOI: 10.3109/19390211.2015.1103828]
- 9 Zabot GP, Carvalhal GF, Marroni NP, Hartmann RM, da Silva VD, Fillmann HS. Glutamine prevents oxidative stress in a model of mesenteric ischemia and reperfusion. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11406-11414 [PMID: 25170229 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11406]
- 10 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev* 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
- 11 Liu XH, Yang YW, Dai HT, Cai SW, Chen RH, Ye ZQ. Protective role of adiponectin in a rat model of intestinal ischemia reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13250-13258 [PMID: 26715807 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13250]
- 12 Du J, Chen Y, Shi Y, Liu T, Cao Y, Tang Y, Ge X, Nie H, Zheng C, Li YC. 1,25-Dihydroxyvitamin D Protects Intestinal Epithelial Barrier by Regulating the Myosin Light Chain Kinase Signaling Pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2495-2506 [PMID: 26287999 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000526]
- 13 Ye D, Guo S, Al-Sadi R, Ma TY. MicroRNA regulation of intestinal epithelial tight junction permeability. *Gastroenterology* 2011; 141: 1323-1333 [PMID: 21763238 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.005]
- 14 Gerlach UA, Atanasov G, Wallenta L, Polenz D, Reutzel-Selke A, Kloepfel M, Jurisch A, Marksteiner M, Loddenkemper C, Neuhaus P, Sawitzki B, Pascher A. Short-term TNF-α inhibition reduces short-term and long-term inflammatory changes post-ischemia/reperfusion in rat intestinal transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 732-739 [PMID: 24598936 DOI: 10.1097/TP.000000000000032]
- 15 Lei Q, Bi J, Wang X, Jiang T, Wu C, Tian F, Gao X, Wan X, Zheng H. GLP-2 Prevents Intestinal Mucosal Atrophy and Improves Tissue Antioxidant Capacity in a Mouse Model of Total Parenteral Nutrition. *Nutrients* 2016; 8: pii: E33 [PMID: 26761030 DOI: 10.3390/nu8010033]
- 16 Bilecová-Rabajdová M, Urban P, Mašlanková J, Veselá J, Mareková M. Analysis of changes in pro (Gadd153) and anti apoptotic (Grp78) gene expression after ischemic-reperfusion injury of the small intestine. *Prague Med Rep* 2010; 111: 249-256 [PMID: 21189163]
- 17 Hassler J, Cao SS, Kaufman RJ. IRE1, a double-edged sword in pre-miRNA slicing and cell death. *Dev Cell* 2012; 23: 921-923 [PMID: 23153490 DOI: 10.1016/j.devcel.2012.10.025]
- 18 Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, Ghosh R, Nakagawa Y, Igarria A, Shen S, Nguyen V, Backes BJ, Heiman M, Heintz N, Greengard P, Hui S, Tang Q, Trusina A, Oakes SA, Papa FR. IRE1α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell Metab* 2012; 16: 250-264 [PMID: 22883233 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.07.007]
- 19 Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E, Glickman JN, Tschurtschenthaler M, Hartwig J, Hosomi S, Flak MB, Cusick JL, Kohno K, Iwawaki T, Billmann-Born S, Raine T, Bharti R, Lucius R, Kweon MN, Marciniak SJ, Choi A, Hagen SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Kaser A, Blumberg RS. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013; 503: 272-276 [PMID: 24089213 DOI: 10.1038/nature12599]
- 20 Xu X, Liu T, Zhang A, Huo X, Luo Q, Chen Z, Yu L, Li Q, Liu L, Lun ZR, Shen J. Reactive oxygen species-triggered trophoblast apoptosis is initiated by endoplasmic reticulum stress via activation of caspase-12, CHOP, and the JNK pathway in *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Infect Immun* 2012; 80: 2121-2132 [PMID: 22473610 DOI: 10.1128/IAI.06295-11]
- 21 Song G, Zong C, Zhang Z, Yu Y, Yao S, Jiao P, Tian H, Zhai L, Zhao H, Tian S, Zhang X, Wu Y, Sun X, Qin S. Molecular hydrogen stabilizes atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2015; 87: 58-68 [PMID: 26117323 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.018]
- 22 Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 89-116 [PMID: 16968214 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046]
- 23 Lin M, Li L, Zhang Y, Zheng L, Xu M, Rong R, Zhu T. Baicalin ameliorates H₂O₂ induced cytotoxicity in HK-2 cells through the inhibition of ER stress and the activation of Nrf2 signaling. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 12507-12522 [PMID: 25029541 DOI: 10.3390/ijms150712507]
- 24 任翔, 傅廷亮, 马明明, 冯文玉, 程凤春, 耿磊, 郑步峰, 刘希杰. 黄芩苷对肠上皮细胞缺氧复氧损伤后屏障功能的影响. *中华实用儿科临床杂志* 2015; 30: 494-497
- 25 Lin M, Li L, Li L, Pokhrel G, Qi G, Rong R, Zhu T. The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 19 [PMID: 24417870 DOI: 10.1186/1472-6882-14-19]
- 26 Shen M, Wang L, Yang G, Gao L, Wang B, Guo X, Zeng C, Xu Y, Shen L, Cheng K, Xia Y, Li X, Wang H, Fan L, Wang X. Baicalin protects the cardiomyocytes from ER stress-induced apoptosis: inhibition of CHOP through induction

- of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One* 2014; 9: e88389 [PMID: 24520378 DOI: 10.1371/journal.pone.0088389]
- 27 Khadaroo RG, Fortis S, Salim SY, Streutker C, Churchill TA, Zhang H. I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury. *PLoS One* 2014; 9: e115242 [PMID: 25541714 DOI: 10.1371/journal.pone.0115242]
- 28 Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg* 2014; 101: 232-238 [PMID: 24402763 DOI: 10.1002/bjs.9331]
- 29 Güzel M, Sözüer EM, Salt Ö, İkizceli İ, Akdur O, Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today* 2014; 44: 2072-2076 [PMID: 24337529 DOI: 10.1007/s00595-013-0810-3]
- 30 Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 152-160 [PMID: 26808138 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000283]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响

彭颖, 范恒

■背景资料

肠黏膜屏障损伤, 引起致病菌及毒素入侵肠道, 是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的一个重要致病因素, 肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)作为一种血管活性肽, 被认为可以通过抑制炎症细胞因子的活性、保护细胞间紧密连接(tight junction, TJ)以及发挥抗菌作用来治疗实验性结肠炎。

彭颖, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

彭颖, 主要从事中西医结合科方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273906
湖北省卫生厅课题基金资助项目, No. 2013Z-Y06

作者贡献分布: 课题设计由彭颖与范恒共同完成; 实验研究、数据分析及论文写作由彭颖负责; 范恒负责实验指导、论文修改及审核。

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科。fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2016-03-11
修回日期: 2016-03-29
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-05-08

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the possible mechanism of adrenomedullin (AM) to protect the intestinal epithelial barrier function in a rat model of ulcerative colitis (UC).

METHODS: Twenty-four male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: a normal control group, a model group and an AM group. Each group contained 8 rats. All the rats except those in the normal control group were administered with TNBS to induce colitis. Rats in the normal control group was given physiological saline instead. Forty-eight hours after inducing colitis, in the AM group, AM (1.0 μ g of AM diluted in 1.0 mL of saline) was injected into the lumen of the colon. Rats in the normal control group and model group were given 1.0 mL of saline instead. All of them were treated for seven consecutive days. Blood samples were collected to measure serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) levels by ELISA. Colon tissues were taken to detect the protein expression of RhoA, Rho associated kinase 1 (ROCK1), MLCK, nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 and Occludin by Western blot analysis.

RESULTS: All the rats induced with TNBS developed symptoms such as profound and sustained weight loss, bradykinesia and purulent and bloody stools. The levels of serum TNF- α and IFN- γ in model rats were significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$), however, serum TNF- α and IFN- γ were significantly decreased after AM treatment ($P <$

Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis

Ying Peng, Heng Fan

Ying Peng, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273906; Fund of Health and Family Planning Commission of Hubei Province, No. 2013Z-Y06

Correspondence to: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2016-03-11
Revised: 2016-03-29
Accepted: 2016-04-05

■同行评议者

张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

0.05). The expression levels of RhoA, ROCK1, MLCK and NF- κ B p65 showed a significant increase in the model group compared with the normal group ($P < 0.05$), while treatment with AM clearly reduced their expression. The expression of Occludin in model rats was significantly decreased ($P < 0.05$), while in the AM group, the reduced Occludin expression appeared to resume ($P < 0.05$).

CONCLUSION: AM improves intestinal mucosal barrier function in UC possibly by regulating the NF- κ B p65/MLCK signal pathway mediated by RhoA.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal mucosa; Rho kinase; Myosin light chain; Nuclear factor- κ B

Peng Y, Fan H. Effect of adrenomedullin on intestinal permeability in rats with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1968>

摘要

目的: 探讨肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)改善溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠模型肠黏膜通透性的作用机制。

方法: 清洁级♂SD大鼠24只(180-200 g), 随机分成3组: AM组、模型组和正常组, 每组8只。模型组及AM组均给予TNBS灌肠, 以建立UC大鼠模型。正常组给予生理盐水灌肠。造模后注意观察大鼠毛发、活动及大便情况的变化, 记录每组大鼠体质量。48 h后AM组给予1 mL AM灌肠, 而模型组、正常组则给予1 mL生理盐水灌肠, 连续灌肠7 d后, 腹腔注射10%水合氯醛麻醉大鼠, 留取大鼠血液, 离心后分离上层血清于无菌EP管中冻存, 留取大鼠结肠组织, 部分立即用4%多聚甲醛固定, 余下组织冻存于-80℃。HE染色评估大鼠结肠病理变化, Western blot测定肠道黏膜RhoA、Rho激酶1(Rho associated kinase 1, ROCK1)、肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65及紧密连接(tight junction, TJ)蛋白Occludin的表达, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)表达的水平。

结果: TNBS造模后的大鼠出现腹泻及黏液脓血便, 体质量明显减轻, 肠管扩张, 肠壁变薄, 部分结肠黏膜可见散在溃疡, 与正常组比较, 模型组大鼠血清中TNF- α 、IFN- γ 的表达明显升高($P < 0.05$), 结肠组织中RhoA、ROCK1、MLCK及NF- κ B p65蛋白的表达显著增高($P < 0.05$), 而TJ蛋白Occludin的表达较正常组明显降低($P < 0.05$), 与模型组比较, 给予AM治疗后的大鼠TNF- α 、IFN- γ 表达降低($P < 0.05$), 结肠组织中RhoA、ROCK1、MLCK及NF- κ B p65蛋白的表达显著下降($P < 0.05$), 而TJ蛋白Occludin的表达明显升高($P < 0.05$)有统计学意义。

结论: AM可能通过调节RhoA介导的NF- κ B p65/MLCK信号通路, 改善UC肠道黏膜屏障功能。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠黏膜屏障; Rho激酶; 肌球蛋白轻链; 核因子 κ B

核心提示: 本研究探讨了肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肠黏膜通透性的影响以及RhoA介导的核因子- κ B p65/肌球蛋白轻链激酶信号通路在其中的作用, 进一步阐明了AM的作用机制, 为UC的临床治疗提供了新的方向。

彭颖, 范恒. 肾上腺髓质素对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1968>

0 引言

炎症性肠病的发生被认为和感染、免疫、遗传和环境等诸多因素相关, 越来越多的研究表明肠道黏膜免疫功能紊乱引起的肠道黏膜屏障损伤是导致结肠炎发生和发展的主要机制^[1,2]。因此, 恢复被破坏的肠黏膜屏障功能有利于缓解甚至消除肠道的炎症及免疫反应, 达到治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的目的。

肠黏膜屏障功能主要依赖于肠上皮细胞之间的紧密连接(tight junction, TJ)来维持上皮细胞的极性和凝聚力, TJ包括多种黏附和TJ蛋白, 如ZO-1、Occludin等^[3]。大量研究表明纤维肌动蛋白细胞骨架的收缩和结构重排, 在控制

■ 研究前沿

UC的病因和发病机制至今尚未明确, 临床治疗上主要采用氨基水杨酸制剂、激素以及免疫抑制剂, 费用昂贵且疗效一般, AM被认为能改善UC肠黏膜通透性, 为UC的治疗提供了新的方向。

■ 相关报道

Minamino等发现AM可以通过抑制炎症细胞因子的活性、保护细胞间TJ来治疗实验性结肠炎, 本课题组前期研究发现AM可以改善UC肠黏膜通透性, 其作用机制与肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)信号通路具有一定的相关性。

TJ的结构和功能中起着重要作用, 而这种收缩和结构重排主要是由Rho激酶(Rho associated kinase, ROCK)和肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)来调控的^[4,5]。细胞骨架张力的主要调控者是小G蛋白RhoA和他的下游效应分子ROCK, ROCK可以通过直接磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light-chain, MLC), 来产生细胞收缩力, 使TJ分布改变, 进而影响肠黏膜屏障功能^[6]。

RhoA/ROCK通路可以调控多种细胞功能, 包括细胞迁移、细胞收缩、黏附等^[7]。有研究^[8,9]表明RhoA/ROCK也可以激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)。NF- κ B是一种核转录蛋白, 在UC的发病中发挥着重要作用^[10,11]。以前的研究^[12]表明NF- κ B p65信号通路包含在MLCK依赖的肠黏膜屏障功能的调节过程中。而肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)诱导的MLCK蛋白表达的增加也被认为主要由NF- κ B p65信号通路来调节^[13,14]。MLCK基因启动子的活性可以由NF- κ B的活化来刺激调控, 而抑制NF- κ B也可以防止MLCK蛋白表达的增加^[15,16]。

肾上腺髓质素(adrenomedullin, AM)是一种从人嗜铬细胞瘤中提取出来的血管活性肽, 在新生血管的形成、抑制炎症和凋亡等多种生理过程中发挥着重要作用^[17,18]。以前的研究^[19]表明, AM可以显著降低肠黏膜通透性, 然而, 潜在的作用机制仍不十分清楚。Ashizuka等^[20]认为AM可以通过抑制炎症因子、激活肠上皮淋巴细胞中的细胞因子以及保护细胞间的TJ, 从而对结肠炎动物模型产生作用。基于这些研究结果, 我们可以知道, AM对UC肠黏膜屏障功能发挥着重要的保护作用。本研究用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitro-benzene-sulfonic, TNBS)建立UC大鼠模型, 给予AM灌肠治疗, 研究RhoA介导的NF- κ B p65/MLCK信号通路在AM治疗过程中的作用, 从而为UC的治疗提供新的途径和方法。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂SD大鼠24只, 180-200 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物许可证号: SCXK(湘)2013-0004], 饲养于华中科技大学实验动物中心[实验单位许可证号: SYXK(鄂)2010-0057], 标准饮

食, 自由饮水。TNBS购自Sigma公司, AM购自Sigma公司, 大鼠TNF- α 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(货号: ERC102a)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) ELISA试剂盒(货号: ERC101g)购自NeoBioscience公司, RhoA抗体(货号: ab187027)、ROCK1抗体(货号: ab45171)、MLCK抗体(货号: ab76092)、Occludin抗体(货号: ab167161)均购自Abcam公司, NF- κ B p65抗体购自CST公司(货号: 8242p)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与UC模型建立: 24只♂SD大鼠随机分为3组: 正常组、模型组和AM组, 每组8只, 体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。适应性喂养1 wk后, 根据Morris等^[21]提出的方法采用TNBS灌肠建立大鼠UC模型, 各组大鼠禁食不禁水24 h后, 用10%的水合氯醛0.3 mL/100 g体质量腹腔注射麻醉, 取直径2 mm的橡胶管, 用甘油润滑后, 经肛门缓慢插入约8 cm, 将5%的TNBS 0.6 mL溶于500 mL/L的乙醇0.25 mL, 经该橡胶软管缓慢注入大鼠结肠。正常组则用相同方法注入同体积生理盐水, 提起大鼠尾巴倒置30 s, 防止药液外流, 造模结束后使大鼠平躺, 自然苏醒后自由饮食。

1.2.2 药物干预及标本处理: 建立模型后的48 h, 注意观察各组大鼠皮毛、精神、饮食及大便情况的变化, 记录大鼠体质量改变, 评估模型建立成功后, 正常组和模型组给予生理盐水1 mL/只灌肠, AM组予以AM 1.0 μ g/(mL·只)灌肠, 连续灌肠7 d。第8天各组大鼠禁食不禁水24 h后, 用10%的水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠, 腹主动脉取血留取大鼠血液标本, 静置4-6 h后, 4000 r/min离心10 min, 取上层血清, 冻存于-20 $^{\circ}$ C。留取病变明显的结肠组织标本, 部分结肠组织用4%多聚甲醛固定, 余下冻存于-80 $^{\circ}$ C备用。

1.2.3 结肠组织病理学检测: 将大鼠结肠组织置于4%多聚甲醛中固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m切片。苏木素伊红染色, 光学显微镜下进行组织病理学观察。

1.2.4 ELISA检测血清TNF- α 、IFN- γ 表达: 操作步骤参照大鼠TNF- α 、IFN- γ ELISA试剂盒的说明书进行, 操作完成后以450 nm的波长测量各孔的OD值, 根据OD值和标准品的浓度得出标准曲线方程, 代入OD值计算样品浓度。

1.2.5 Western blot检测结肠组织RhoA、

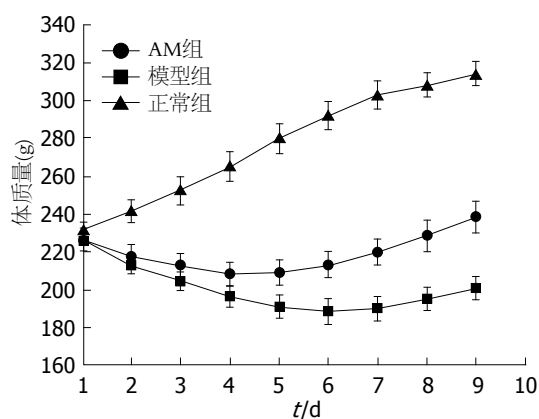


图1 大鼠体质量变化曲线。

ROCK1、MLCK、NF- κ B p65及Occludin蛋白表达: 提取结肠组织总蛋白, 各样品取50 μ g蛋白上样, 根据蛋白分子量配制SDS-PAGE凝胶电泳。浓缩胶电压75 V, 进入分离胶后, 电压设定为120 V。当溴酚蓝刚跑出即可终止电泳, 转膜至PVDF膜。将PVDF膜上加入5%的脱脂牛奶(0.5%TBST配), 摇动封闭1 h; 按比例加入稀释好的一抗, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 加入稀释好的二抗, 室温下孵育2 h; ECL化学发光法显影定影, 分析胶片灰度值。

统计学处理 应用SPSS20.0统计软件处理数据并进行统计学分析, 计量资料结果用mean \pm SD表示, 多样本间比较采用单因素方差分析(ANOVA), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型评估及体质量的改变 TNBS造模后, 大鼠精神变差, 活动减少, 体质量减轻, 肛门处可见稀便, 严重者可见黏液脓血便。根据各组大鼠体质量变化, 绘制体质量曲线, 从图1中可以看出, AM组在给药治疗后大鼠体质量减轻情况较模型组有明显改善。

2.2 组织病理学观察 从图2中可以看出, 正常组大鼠结肠组织黏膜结构完整, 腺体排列规则, 模型组大鼠可见结肠黏膜破坏, 杯状细胞减少, 大量炎性细胞浸润, 而AM组黏膜轻度水肿, 腺体排列尚整齐, 炎性细胞浸润较模型组明显减轻(图2)。

2.3 AM对大鼠血清TNF- α 和IFN- γ 的影响 采用酶联免疫吸附法测定血清TNF- α 和IFN- γ 的含量, 结果表明, 与正常组相比, TNF- α 和IFN- γ 在模型组大鼠血清中高表达($P<0.05$), 而在AM组, 与模型组比较, 两者的表达明显降低

($P<0.05$)(图3)。

2.4 AM对RhoA/ROCK、MLCK信号通路及NF- κ B p65和肠道TJ的影响 模型组大鼠结肠黏膜RhoA、ROCK1的表达较正常组明显升高($P<0.05$), 而AM组大鼠RhoA、ROCK1的表达较模型组降低($P<0.05$)(图4)。与正常组相比, 模型组大鼠MLCK蛋白表达明显增加($P<0.05$), 而给予AM治疗后, MLCK蛋白表达较模型组下降($P<0.05$)(图5)。NF- κ B p65的表达在模型组大鼠明显增加($P<0.05$), 而在AM治疗组, 他的表达则较模型组降低($P<0.05$)(图4)。与正常组相比, 模型组大鼠肠黏膜Occludin蛋白表达明显下降($P<0.05$), 而AM组, Occludin蛋白表达较模型组上调($P<0.05$)(图5)。

3 讨论

MLCK信号通路在肠黏膜屏障功能的病理生理调节中发挥着重要的作用^[22,23]。为了明确AM是否是通过阻断MLC的磷酸化来减轻肠上皮屏障损害, 我们对MLCK蛋白的表达进行检测。NF- κ B p65通路被认为可以调控TNF- α 诱导的MLCK蛋白的表达上调^[13,24]。TJ蛋白表达水平的降低被认为是肠上皮屏障功能损伤的关键环节^[25,26], Occludin蛋白作为TJ蛋白的一个定位标记, 被用来检测并评价肠上皮功能损伤情况。

炎症性肠病是一种慢性非特异性肠道疾病, 病因及发病机制尚不十分明确, 但是肠黏膜屏障损伤, 引起致病菌及毒素入侵肠道, 是炎症性肠病的一个重要致病因素^[27,28]。一些研究^[29,30]表明, 许多炎性细胞因子, 如TNF- α 和IFN- γ , 在肠黏膜屏障损伤过程中起到推动作用。有研究^[31,32]进一步指出, TNF- α 和IFN- γ 可以通过激活RhoA, 进而引起肌球蛋白磷酸化, 导致细胞骨架改变, 细胞间通透性增加, 从而破坏肠黏膜屏障, 加重肠道炎症。在TNBS诱导的结肠炎动物模型中, TNF- α 和IFN- γ 的表达水平明显升高, 同样地, RhoA及其下游效应分子ROCK1的蛋白表达也是增高的, 而给予AM治疗后, 这种升高趋势受到抑制, 这表明TNF- α 和IFN- γ 可以激活RhoA, 而AM可以抑制这个过程。

MLCK信号通路也在肠上皮通透性的调节过程中发挥着重要作用^[33]。先前的研究^[30]表明上调MLCK的蛋白表达, 可以诱导MLC的磷

创新亮点

本文采用AM灌肠给药的方式, 通过检测大鼠结肠组织RhoA、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65、MLCK蛋白的表达, 探讨AM调节UC大鼠肠黏膜通透性的可能机制。

应用要点

本文研究发现AM可以通过抑制RhoA介导的NF- κ B p65/MLCK信号通路, 下调TJ蛋白的表达, 改善UC肠黏膜屏障功能, 为临床应用AM治疗UC提供了一定的实验依据。

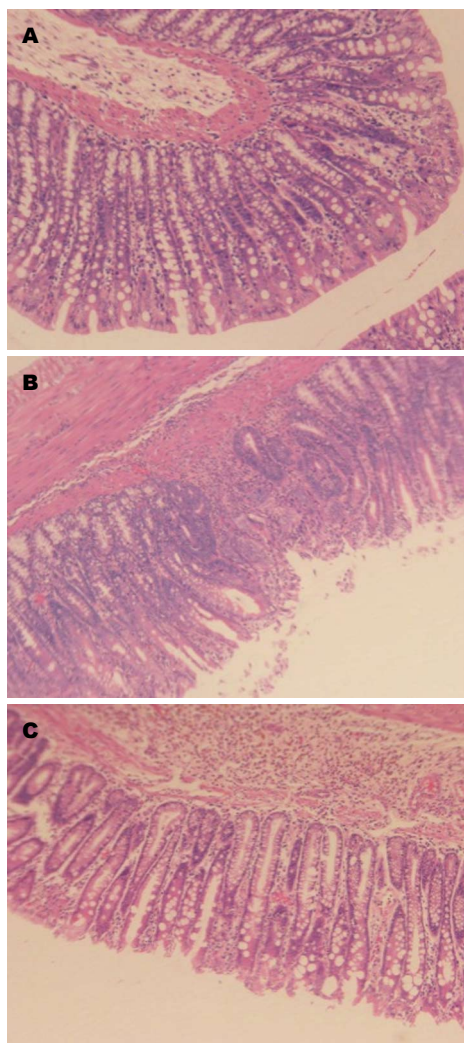


图2 大鼠结肠组织病理学改变($\times 100$)。A: 正常组; B: 模型组; C: AM组。AM: 肾上腺髓质素。

酸化, 进而导致肠黏膜屏障损伤。而作为RhoA下游效应分子的ROCK, 则可以通过直接磷酸化MLC和MLC肌球蛋白结合亚基, 来产生细胞收缩力, 引起肠黏膜屏障功能改变^[6]。除此之外, 一些研究^[34]也显示, RhoGTP酶的激活与可以调节多种细胞功能的NF- κ B p65的活化是息息相关的。RhoA被称为NF- κ B p65的关键调节器^[35]。在UC中, TNF- α 诱导的肠上皮通透性增加, 是由NF- κ B p65信号通路调控的^[36]。同样地, TNF- α 和IFN- γ 诱导的MLCK通路的激活也受到NF- κ B p65的调控。在本实验中, 与正常组相比, 模型组大鼠的MLCK和NF- κ B p65蛋白的表达明显增高, 而TJ蛋白Occludin的表达减少, 削弱了TJ, 致使肠黏膜通透性增加, 然而, 给予AM治疗后, 这种趋势得到抑制, MLCK和NF- κ B p65的表达下调, 而Occludin的表达增加, 从而加强了TJ, 改善了肠黏膜屏障功能。

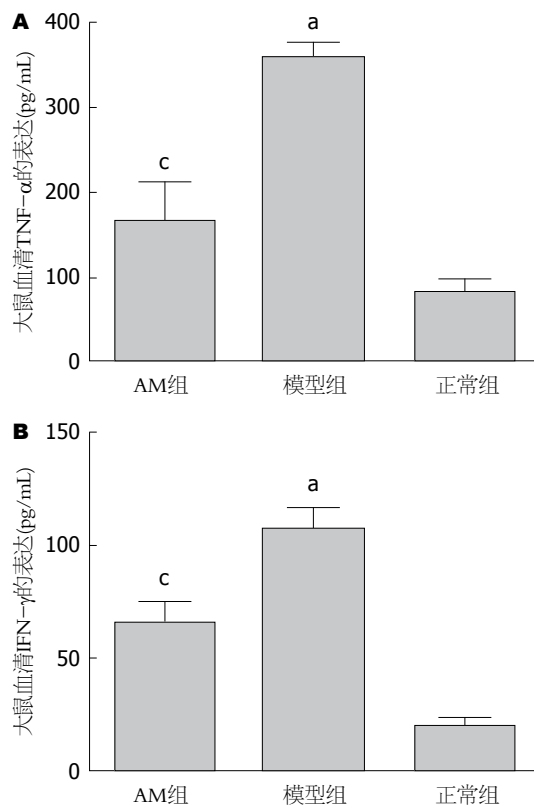


图3 大鼠血清细胞因子的表达。A: 大鼠血清TNF- α 的表达; B: 大鼠血清IFN- γ 的表达。* $P < 0.05$ vs 正常组; $^{\#}P < 0.05$ vs 模型组。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ 。

AM是一种血管活性肽, 鉴于其在胃和结肠组织中高浓度表达, AM被认为可以通过抑制炎性细胞因子的活性、保护细胞间TJ以及发挥抗菌作用来治疗实验性结肠炎^[37]。AM可以下调促炎因子如TNF- α 的表达, 除此之外, 先前的研究^[38]也证实AM可以改善UC的肠黏膜屏障功能。然而, 具体的作用机制却鲜有报道。在我们的实验中, TNF- α 、IFN- γ 、RhoA、MLCK及NF- κ B p65的表达在模型组明显升高, 而TJ蛋白Occludin的表达减少, 给予AM治疗后, 这种趋势随之降低, 这表明, AM可以通过下调TNF- α 、IFN- γ 的表达, 抑制RhoA激活, 下调MLCK和NF- κ B p65的表达, 进而上调Occludin的表达, 使肠黏膜通透性降低。

总之, 这个实验表明AM对TNBS诱导的实验性结肠炎的肠黏膜屏障损害有一定的保护作用, 而抑制RhoA介导的NF- κ B p65/MLCK信号通路的活化可能是其机制之一。我们的实验只是对AM调节UC肠黏膜通透性的作用机制进行了初步的探讨, 还有待于更深入和缜密的实验去进一步研究和证实。但是这些发现阐

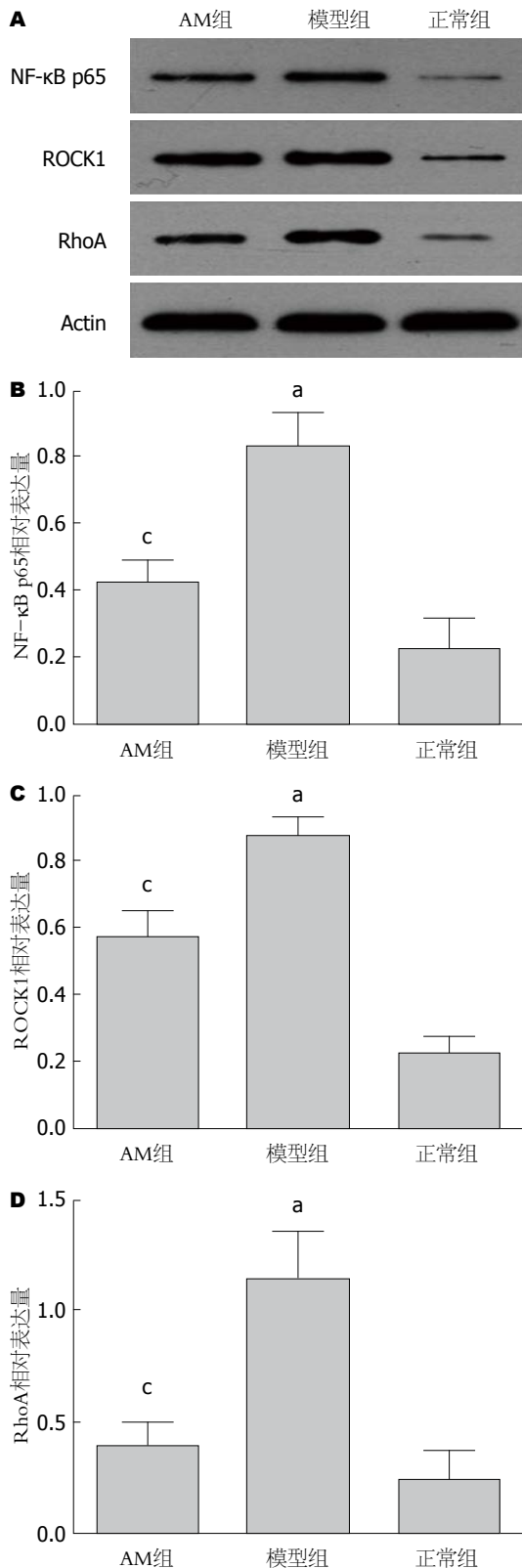


图 4 大鼠结肠黏膜RhoA、ROCK1及NF-κB p65的表达。A: 各组Western blot检测条带图; B: NF-κB p65表达量; C: ROCK1表达量; D: RhoA表达量。* $P < 0.05$ vs 正常组; * $P < 0.05$ vs 模型组。NF-κB: 核因子-κB; ROCK: Rho激酶。

释了UC可能的发病机制, 给UC的治疗提供了新的思路和理论依据。

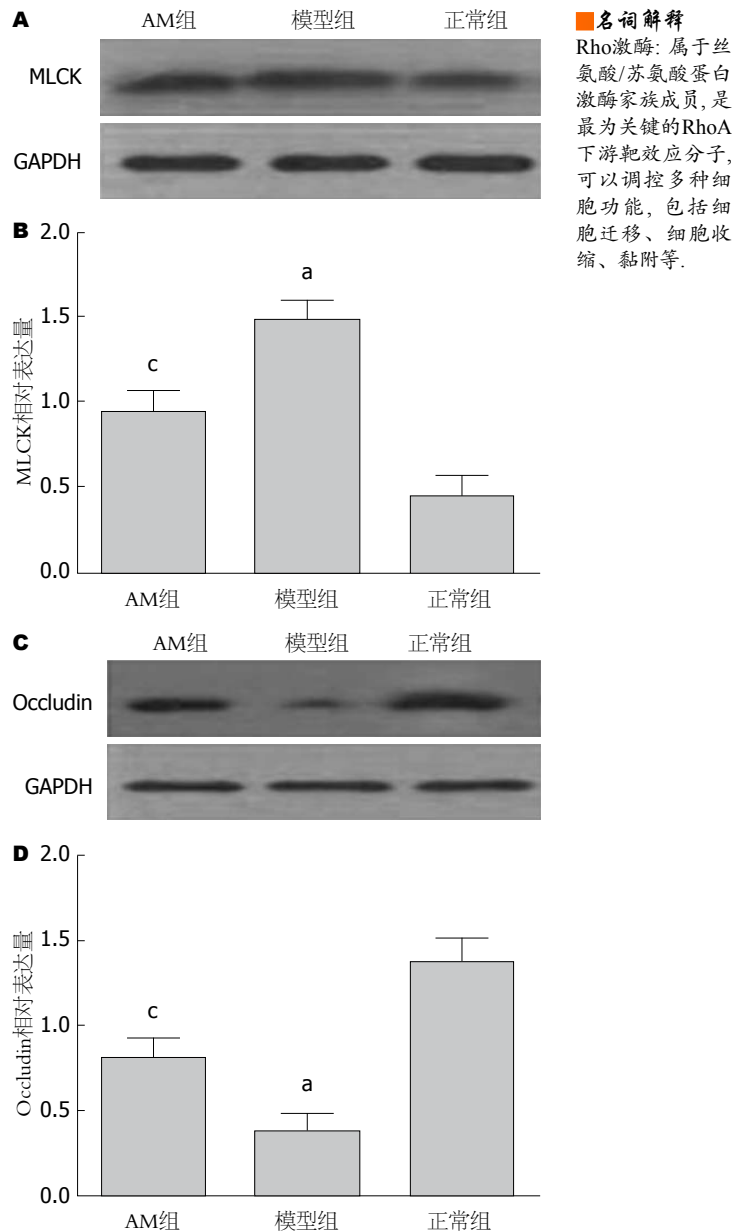


图 5 MLCK及Occludin蛋白的表达。A: MLCK的Western blot检测条带图; B: MLCK表达量; C: Occludin的Western blot检测条带图; D: Occludin表达量。* $P < 0.05$ vs 正常组; * $P < 0.05$ vs 模型组。MLCK: 肌球蛋白轻链激酶。

名词解释

Rho激酶: 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员, 是最为关键的RhoA下游靶效应分子, 可以调控多种细胞功能, 包括细胞迁移、细胞收缩、黏附等。

参考文献

- Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008; 43: 1-17 [PMID: 18297430 DOI: 10.1007/s00535-007-2111-3]
- Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendt MK, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1000-1011 [PMID: 18452220 DOI: 10.1002/ibd.20480]
- Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]

■同行评价

本文具有一定的创新性, 实验思路清晰, 研究设计合理, 探讨了AM调节UC肠黏膜通透性的可能机制, 为临床进一步研究提供了一定的依据。

- 4 Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal regulation of epithelial barrier function during inflammation. *Am J Pathol* 2010; 177: 512-524 [PMID: 20581053 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100168]
- 5 Nusrat A, Giry M, Turner JR, Colgan SP, Parkos CA, Carnes D, Lemichez E, Boquet P, Madara JL. Rho protein regulates tight junctions and perijunctional actin organization in polarized epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10629-10633 [PMID: 7479854 DOI: 10.1073/pnas.92.23.10629]
- 6 Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science* 1996; 273: 245-248 [PMID: 8662509 DOI: 10.1126/science]
- 7 Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322-334 [PMID: 16484628 DOI: 10.1161/01.RES.0000201960.04223.3c]
- 8 Rodriguez PL, Sahay S, Olabisi OO, Whitehead IP. ROCK I-mediated activation of NF-kappaB by RhoB. *Cell Signal* 2007; 19: 2361-2369 [PMID: 17728102 DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.07.021]
- 9 Anwar KN, Fazal F, Malik AB, Rahman A. RhoA/Rho-associated kinase pathway selectively regulates thrombin-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via activation of I kappa B kinase beta and phosphorylation of RelA/p65. *J Immunol* 2004; 173: 6965-6972 [PMID: 15557193 DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6965]
- 10 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 477-484 [PMID: 9616307 DOI: 10.1136/gut.42.4.477]
- 11 Li J, Gran B, Zhang GX, Ventura ES, Siglienti I, Rostami A, Kamoun M. Differential expression and regulation of IL-23 and IL-12 subunits and receptors in adult mouse microglia. *J Neurol Sci* 2003; 215: 95-103 [PMID: 14568135 DOI: 10.1016/S0022-510X(03)00203-X]
- 12 Al-Sadi R, Guo S, Ye D, Dokladny K, Alhmoud T, Ereifej L, Said HM, Ma TY. Mechanism of IL-1 β modulation of intestinal epithelial barrier involves p38 kinase and activating transcription factor-2 activation. *J Immunol* 2013; 190: 6596-6606 [PMID: 23656735 DOI: 10.4049/jimmunol.1201876]
- 13 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
- 14 He F, Peng J, Deng XL, Yang LF, Camara AD, Omran A, Wang GL, Wu LW, Zhang CL, Yin F. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha-induced leaks in intestine epithelial barrier. *Cytokine* 2012; 59: 264-272 [PMID: 22583690 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.04.008]
- 15 Ma TY, Tran D, Hoa N, Nguyen D, Merryfield M, Tarnawski A. Mechanism of extracellular calcium regulation of intestinal epithelial tight junction permeability: role of cytoskeletal involvement. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 156-168 [PMID: 11054866 DOI: 10.1002/1097-0029(20001015)51:2<156::AID-JEMT7>3.0.CO;2-J]
- 16 Meng F, Liu L, Chin PC, D'Mello SR. Akt is a downstream target of NF-kappa B. *J Biol Chem* 2002; 277: 29674-29680 [PMID: 12052823 DOI: 10.1074/jbc.M112464200]
- 17 Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 548-555 [PMID: 22925672 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.022]
- 18 Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, Nagaya N, Noguchi T, Yamada N, Morii I, Kawamura A, Doi K, Miyatake K, Tomoike H, Kangawa K. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 413-419 [PMID: 20930593 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f15b45]
- 19 Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, zu Dohna C, Dorenberg M, Hocke AC, Martens H, Klar J, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin reduces intestinal epithelial permeability in vivo and in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G43-G51 [PMID: 19423749 DOI: 10.1152/ajpgi.90532.2008]
- 20 Ashizuka S, Inagaki-Ohara K, Kuwasako K, Kato J, Inatsu H, Kitamura K. Adrenomedullin treatment reduces intestinal inflammation and maintains epithelial barrier function in mice administered dextran sulphate sodium. *Microbiol Immunol* 2009; 53: 573-581 [PMID: 19780971 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2009.00159.x]
- 21 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642]
- 22 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 23 Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 283-309 [PMID: 20936941 DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142150]
- 24 Ma TY, Boivin MA, Ye D, Pedram A, Said HM. Mechanism of TNF- α modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G422-G430 [PMID: 15701621 DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2004]
- 25 Ma TY, Hoa NT, Tran DD, Bui V, Pedram A, Mills S, Merryfield M. Cytochalasin B modulation of Caco-2 tight junction barrier: role of myosin light chain kinase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G875-G885 [PMID: 11052983]
- 26 Qasim M, Rahman H, Ahmed R, Oellerich M, Asif AR. Mycophenolic acid mediated disruption of the intestinal epithelial tight junctions. *Exp Cell Res* 2014; 322: 277-289 [PMID: 24509232 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.021]
- 27 Arrieta MC, Madsen K, Doyle J, Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut*

- 2009; 58: 41-48 [PMID: 18829978 DOI: 10.1136/gut.2008.150888]
- 28 Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 410-416 [PMID: 10980980 DOI: 10.1007/s11894-999-0023-5]
- 29 Beaurepaire C, Smyth D, McKay DM. Interferon-gamma regulation of intestinal epithelial permeability. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 133-144 [PMID: 19196071 DOI: 10.1089/jir.2008.0057]
- 30 Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005; 166: 409-419 [PMID: 15681825 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62264-X]
- 31 Kakiashvili E, Speight P, Waheed F, Seth R, Lodyga M, Tanimura S, Kohno M, Rotstein OD, Kapus A, Szász K. GEF-H1 mediates tumor necrosis factor-alpha-induced Rho activation and myosin phosphorylation: role in the regulation of tubular paracellular permeability. *J Biol Chem* 2009; 284: 11454-11466 [PMID: 19261619 DOI: 10.1074/jbc.M805933200]
- 32 Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 5040-5052 [PMID: 16055505 DOI: 10.1091/mbc.E05-03-0193]
- 33 Cunningham KE, Turner JR. Myosin light chain kinase: pulling the strings of epithelial tight junction function. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 34-42 [PMID: 22731713 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06526.x]
- 34 Nakayamada S, Kurose H, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein Rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R476-R484 [PMID: 15899034 DOI: 10.1186/ar1694]
- 35 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
- 36 Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G367-G376 [PMID: 14766535 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003]
- 37 Minamino N, Kikumoto K, Isumi Y. Regulation of adrenomedullin expression and release. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 28-39 [PMID: 11921354 DOI: 10.1002/jemt.10048]
- 38 Yi Z, Fan H, Liu X, Tang Q, Zuo D, Yang J. Adrenomedullin improves intestinal epithelial barrier function by downregulating myosin light chain phosphorylation in ulcerative colitis rats. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3615-3620 [PMID: 26043783]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治

背景资料

慢性胃炎和胃癌的初期临床表现难以鉴别, 但预后却截然不同, 故胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断尤为重要。现有的胃癌诊断多为有创、侵入性检查, 患者主动就医性差, 因而寻找一种无创、简便、快速的胃癌诊断新方法势在必行。

谢梦洲, 贺佐梅, 周小青, 吴正治, 湖南中医药大学中医诊断研究所湖南2011数字中医药协同创新中心 湖南省长沙市 410007

谢梦洲, 抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心 湖南省长沙市 410007

黄飞娟, 吴正治, 深圳大学第一附属医院老年医学研究所 广东省深圳市 518035

吴正治, 广东医学院附属福田医院 广东省深圳市 518033

谢梦洲, 在读博士, 主要从事中医计量诊断的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273665
湖南中医药大学中医诊断国家重点学科开放基金资助项目, No. 2014-01

作者贡献分布: 此课题由吴正治设计; 研究过程由谢梦洲、贺佐梅、黄飞娟及周小青完成; 试剂由吴正治提供; 数据分析及论文写作由谢梦洲在吴正治与周小青指导下完成。

通讯作者: 吴正治, 教授, 博士, 博士生导师, 518033, 广东省深圳市福田区深南中路3025号, 广东医学院附属福田医院。
szwzz001@163.com
电话: 0755-83228956

收稿日期: 2016-02-19
修回日期: 2016-03-16
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-05-08

Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis

Meng-Zhou Xie, Zuo-Mei He, Fei-Juan Huang, Xiao-Qing Zhou, Zheng-Zhi Wu

Meng-Zhou Xie, Zuo-Mei He, Xiao-Qing Zhou, Zheng-Zhi Wu, 2011 Collaborative Innovation Center of Digital Chinese Medicine of Colleges and Universities in Hu'nan Province, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Meng-Zhou Xie, Hu'nan Engineering Research Center for the Technology of Creation & Manufacture of Anti-tumor Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Fei-Juan Huang, Zheng-Zhi Wu, Institute of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Zheng-Zhi Wu, the Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical Institute, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273665; Open Fund of National Key Discipline of Chinese Medicine Diagnosis of Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, No. 2014-01

Correspondence to: Zheng-Zhi Wu, Professor, the Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical Institute, 3025 Shennan Middle Road, Futian District, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China. szwzz001@163.com

Received: 2016-02-19
Revised: 2016-03-16
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To screen differential protein expression profiles in saliva between gastric carcinoma and chronic gastritis, and to establish a model for differentiating these groups.

METHODS: Saliva samples from 57 patients with gastric carcinoma and 28 patients with gastritis were purified with weak cationic-exchange magnetic beads (MB-WCX) and then analyzed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). Subsequently, we compared the saliva peptide signatures of the two groups

同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科

and obtained differently expressed peptides by using Biomarker Wizard. Then, we established two diagnostic models to distinguish the gastric carcinoma group from the gastritis group and normal control group by using Biomarker Patterns 5.0.2.

RESULTS: A diagnostic pattern for discriminating between the gastric carcinoma group and gastritis group using three peptides (m/z 4267.09, 6564.85, 2138.14) was established with a 96% (55/57) sensitivity and an 86% (24/28) specificity. A sensitivity of 89% (51/57) and a specificity of 75% (21/28) were obtained in cross validation.

CONCLUSION: The novel molecular diagnostic model obtained by saliva protein fingerprinting for distinguishing gastric carcinoma from chronic gastritis is sensitive and noninvasive.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Chronic gastritis; Differential diagnosis; Saliva; Proteome

Xie MZ, He ZM, Huang FJ, Zhou XQ, Wu ZZ. Comparative study of saliva peptide signatures between gastric carcinoma and chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1976-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1976.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1976>

摘要

目的: 筛选胃癌患者与慢性胃炎患者及健康志愿者的唾液蛋白质组差异表达谱, 并建立胃癌患者与慢性胃炎唾液无创伤分子诊断(判别)模型。

方法: 采集57例胃癌患者(术前且无放化疗)和28例慢性胃炎患者的唾液标本, 用WCX(弱阳离子交换型)纳米磁珠联合基质辅助激光解析离子化飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)技术进行检测, 获得各标本的蛋白指纹图谱。用Biomarker Wizard软件分析所获得的蛋白指纹图谱找出差异蛋白, 再用Biomarker Patterns 5.0.2建立鉴别诊断模型。

结果: 优化筛选建立了由 m/z 为4267.09、6564.85、2138.14等3个差异蛋白峰组成的

胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断模型, 经临床回代检验该分子诊断模型对鉴别胃癌与慢性胃炎的灵敏度和特异度分别为96%(55/57)和86%(24/28), 通过交叉验证法进一步验证诊断模型的可靠性, 结果该模型的灵敏度和特异度分别为89%(51/57)和75%(21/28)。

结论: 基于WCX结合MALDI-TOF-MS技术建立的唾液蛋白组分子诊断模型为胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断提供了一种敏感无创的新方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 慢性胃炎; 鉴别诊断; 唾液; 蛋白质组

核心提示: 唾液进行疾病诊断具有无创、微量、易于收集和储存、操作简便快捷、易于被患者接受等明显优势。本文研究结果显示唾液蛋白指纹图谱的检测对于鉴别胃癌和慢性胃炎具有较好的敏感性、准确性和特异性, 选用唾液标本研究胃癌与胃炎的鉴别诊断, 是探索胃癌无创伤分子诊断新方法。

谢梦洲, 贺佐梅, 黄飞娟, 周小青, 吴正治. 胃癌与慢性胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 1976-1983 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1976.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1976>

0 引言

早期胃癌患者大多无症状, 或者仅有一些非特异性消化道症状, 临床上与慢性胃炎常难以鉴别, 但预后却截然不同。目前, 胃癌的确诊主要依赖于内镜及病理活检, 虽然特异性高, 但患者耐受性低, 很难作为早期广泛筛查胃癌的手段^[1]。因此, 针对普通人群, 研究无创、便捷、准确的胃癌快速筛查技术对胃癌防治意义重大。唾液中含有2300多种蛋白质和多肽^[2], 且采集简便、无创, 无疑是无创分子诊断引人注目的领域。本研究旨在基于唾液蛋白质组学技术探索建立鉴别胃癌(gastric carcinoma)与慢性胃炎(chronic gastritis)的无创性分子诊断模型。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究自2014-12/2015-04共收集符合诊断和纳入标准的胃癌患者57例, 全部病

■ 研发前沿

寻找胃癌的生物标志物是目前研究胃癌早期诊断、分期、治疗靶点以及预后评估的热点, 而蛋白质组学技术的发展为唾液生物标志物的发现提供了强大武器。

■ 相关报道

唾液是与血清成分相似的人体组织液, 在消化系统疾病诊断方面, 显示着与血液诊断相似的特异性及敏感性, 甚至在某些方面优于血清学的检查. 已发现唾液中含有2300多种蛋白质, 其中有180余种生物标志物可用于相关疾病的诊断.

例来源于湖南省肿瘤医院胃十二指肠胰腺外科, 均经病理检查确诊. 患者年龄24-73岁, 中位年龄56岁, 男39例, 女18例, 肿瘤类型(低分化腺癌35例, 中-低分化腺癌5例, 高分化腺癌1例, 中分化腺癌2例, 其他类型14例); 慢性胃炎28例, 为湖南省中医附一院脾胃病科2014-12/2015-02住院患者, 所有病例均经胃镜检查确诊, 患者年龄27-68岁, 中位年龄55岁, 男19例, 女9例, 慢性浅表性胃炎26例, 慢性萎缩性胃炎2例. 该研究方案符合人体试验伦理学标准, 并得到伦理委员会的批准, 受试者在受试前已知情, 且获得书面同意. 诊断标准: 胃癌与慢性胃炎(包括慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎)的诊断均根据《内科学》的诊断标准^[1]; 纳入标准: (1)符合诊断标准, 年龄在20-75岁之间; (2)未经手术和放化疗; (3)自愿且能够配合参加的受试对象. 以上3项必须全部符合才能纳入. 排除标准: (1)不符合上述诊断标准者; (2)年龄<20或>75岁者; (3)患有口腔局部及唾液腺的炎症、消化道溃疡、肿瘤及先天性疾病; 患有舍格伦综合征、囊性纤维病; 患有其他系统严重并发症. 质量控制: (1)采用统一诊断标准、统一调查表格、统一调查方法; (2)调查者在调查时严格按照“标准化”执行, 减少调查者偏倚, 确保资料的一致性和真实性; (3)电子胃镜及病理结果均由1 mo内三级甲等医院诊断. 蛋白指纹图谱(液体芯片)试剂盒(WCX磁珠、Wash Buffer、Elution Buffer、U9裂解液)及MALDI-TIF-MS(蛋白指纹图谱仪I型), 均为湖州赛尔迪生物医药科技有限公司产品, 试剂盒批号为K20150501; dH₂O(HPLC级)、CHCA为Sigma公司产品.

1.2 方法

1.2.1 样品收集与预处理: 按照本课题专用临床观察表进行临床观察记录. 取材前1 d晚上临睡前清水漱口3次(不再进任何食物和药物), 采用非刺激性唾液采集方式, 第2天晨起后漱口前空腹取材. 由经过培训的课题组专人取材, 前5 min内的唾液自然吞下后开始收集, 患者将已经过消毒的无菌小圆柱形棉花含入口中, 口腔唾液积聚至一定量后, 将该棉花吐入置于冰浴中的15 mL唾液离心管内, 4 °C下静置1 h后, 3000 r/min、4 °C下离心10 min, 冰浴上分装在1 mL EP管中, 每管200 μL, 于

-80 °C冰箱冷冻保存. 实验时取出样本, 冰上解冻, 所有检测唾液样本均1次冻融. 取5 μL唾液加入10 μL U9裂解液, 混合孵育30 min后, 加入185 μL Wash Buffer稀释(唾液最终上样量为2.5 μL).

1.2.2 纳米磁珠预处理、上样和洗脱: (1)取WCX纳米磁珠50 μL加入到200 μL PCR管, 置于磁铁上孵育1 min(注意避免由于孵育时间过长导致磁珠结块), 去除上清液; (2)再依次加入100 μL Wash Buffer洗脱5 min, 在磁铁上孵育1 min, 去除上清液; 再重复步骤(2)操作1次; (3)向每个装有纳米磁珠的PCR管中加入100 μL处理好的唾液样品, 混匀后, 置于室温孵育30 min, 将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 去除上清液; (4)每管加入100 μL Wash Buffer洗脱5 min, 然后将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 去除上清液; 再重复步骤(4)操作一次; (5)在PCR管中加入10 μL Elution Buffer洗脱5 min(不能少于5 min), 将PCR管置于磁铁上孵育1 min, 取5 μL上清液移至另一个PCR管中; (6)装有5 μL上清液的PCR管中加入5 μL CHCA(基质)饱和溶液, 充分混匀(混合到样品颜色发灰, 而没有明显的沉淀并及时上样), 取2 μL混合溶液(1 μL唾液样品+1 μL基质)加样到Au/Steel芯片上, 待干后放入仪器读取.

1.2.3 芯片检测、数据采集和参数设置: 采用蛋白指纹图谱仪I型(湖州赛尔迪生物医药科技有限公司)质谱仪读取芯片信息. 设置激光强度为190, 灵敏度为5, 收集数据的质荷比(m/z)范围为2000-25000 m/z, 优化范围为2000-15000 m/z, 信号收集位置40-60, 平均每点收集20次, 收集总点为100次. 已知多肽标准芯片标准(all-in-one), 激光离子流0.5. 用Ciphergen Proteinchip Software 3.2.1软件自动采集数据, 纵坐标为峰强度(蛋白相对含量), 横坐标为蛋白质质荷比(m/z).

统计学处理 对位于2000-25000 m/z峰值, 用Biomarker Wizard软件过滤噪音. 设置初始的噪音过滤值为5, 二次信噪比为2, 以10%为最小阈值进行聚类, 经上述数据预处理后, 采用t检验比较2组唾液蛋白质质谱数据(由Biomarker Wizard软件完成), 找出2组之间具有统计学意义的差异表达蛋白质峰. 用Biomarker Pattern Software 5.0.2采用决策树算法计算出多个变量(m/z为蛋白质质谱峰)变

表 1 胃癌组与慢性胃炎组之间差异有统计学意义的蛋白质峰

序号	m/z	胃癌组(mean ± SD)	胃炎组(mean ± SD)	胃癌/胃炎	胃炎/胃癌	P值	胃癌组表达上调/下调
1	4267.098	3.582 ± 4.283	15.647 ± 11.537	0.229	4.368	0.000	Down
2	2135.405	2.830 ± 2.720	6.398 ± 3.923	0.442	2.261	0.000	Down
3	2606.828	1.364 ± 1.538	4.078 ± 3.763	0.334	2.990	0.000	Down
4	6564.857	3.180 ± 3.334	0.950 ± 1.695	3.345	0.299	0.000	Up
5	13053.090	0.892 ± 1.096	0.245 ± 0.504	3.645	0.274	0.000	Up
6	5438.674	3.591 ± 3.827	1.736 ± 2.425	2.069	0.483	0.000	Up
7	2912.397	10.019 ± 12.771	2.980 ± 2.681	3.362	0.297	0.001	Up
8	12566.820	0.722 ± 0.810	0.193 ± 0.301	3.737	0.268	0.001	Up
9	2957.555	5.646 ± 5.465	2.217 ± 2.940	2.546	0.393	0.001	Up
10	6294.777	3.305 ± 3.464	1.016 ± 1.694	3.255	0.307	0.002	Up
11	3619.969	4.391 ± 4.535	1.737 ± 1.316	2.528	0.396	0.002	Up
12	6523.113	5.030 ± 5.651	1.520 ± 2.762	3.309	0.302	0.004	Up
13	5369.372	6.567 ± 7.468	3.186 ± 6.010	2.061	0.485	0.004	Up
14	3872.659	1.770 ± 1.557	0.733 ± 1.128	2.416	0.414	0.005	Up
15	10733.280	2.017 ± 2.493	0.879 ± 2.306	2.295	0.436	0.006	Up
16	2217.586	5.424 ± 11.102	11.909 ± 20.074	0.455	2.195	0.007	Down
17	2979.671	2.543 ± 2.346	1.111 ± 1.625	2.289	0.437	0.007	Up
18	2127.584	0.486 ± 1.818	1.553 ± 2.107	0.313	3.194	0.013	Down
19	2084.888	1.519 ± 2.707	0.179 ± 1.326	8.470	0.118	0.022	Up
20	2945.206	3.143 ± 4.087	1.324 ± 1.526	2.374	0.421	0.026	Up
21	2330.624	1.417 ± 1.823	0.391 ± 1.274	3.621	0.276	0.027	Up
22	3677.940	2.576 ± 3.387	0.980 ± 1.090	2.628	0.381	0.030	Up
23	2265.565	1.682 ± 2.344	0.475 ± 1.161	3.539	0.283	0.040	Up

■ 创新亮点
唾液最主要和最
重要的成分是蛋
白质, 而蛋白质
是生命活动的执
行者和体现者,
是生物体最重要
的结构部分, 是
生命本质的物质
基础。选用唾液
标本研究胃癌与
胃炎的鉴别诊断,
探索胃癌无创伤
分子诊断新方法。

mean ± SD: 峰强度的平均值 ± 标准差。

化对两样本的判别价值, 确定最佳的筛选模型(即诊断模型)。

2 结果

2.1 数据分析及诊断模型建立

2.1.1 筛选差异蛋白质峰: 胃癌组与胃炎组两组共85份唾液标本, 经过标准化后, 在相对分子质量为2000-25000 m/z范围内共检测到371个蛋白质峰, 两组比值>2(胃癌组/慢性胃炎组>2, 或者慢性胃炎组/胃癌组>2)的共有23个差异蛋白质峰有统计学意义($P<0.05$)(表1), 其中有3个蛋白峰胃癌组表达下调(典型下调图, 图1A-D, m/z = 4267), 14个蛋白峰胃癌组表达上调(典型上调图, 图1E-H, m/z = 2912), 共有17个差异蛋白质峰有显著差异($P<0.01$)。

2.1.2 建立诊断模型: 用Biomarker Pattern Software 5.0.2采用决策树算法计算出多个变量(m/z蛋白质质谱峰)变化对两样本的判别价值, 确定最佳的筛选模型(图2), 最终选

定m/z为4267.09、6564.85、2138.14建立胃癌组与胃炎组的判别模型, 由4267.09、6564.85、2138.14 m/z 3个差异峰组成的诊断模型树状图。当满足条件: (1)4268.09 m/z≤5.08; (2)5438.67 m/z>5.08、6564.85 m/z>0.88且2138.14 m/z≤7.10则提示为胃癌患者; 当满足条件: (1)4268.08 m/z>5.08且6564.85≤0.88; (2)4267.09m/z>5.08、6564.85>0.88且2138.14 m/z>7.10则提示为慢性胃炎患者。该模型的灵敏度和特异度分别为96%(55/57)和86%(24/28)(表2)。

2.2 鉴别诊断模型的交叉交叉验证 对所建立的胃癌与胃炎的鉴别诊断模型采用交叉交叉法进行验证, 结果该模型的灵敏度和特异度分别89%(51/57)和75%(21/28)(表3), 交叉交叉验证的ROC曲线值为0.924(图3), 进一步的分析验证了所建立模型的准确性。

3 讨论

众所周知, 胃癌的发病模式多为慢性胃炎-萎

应用要点

胃癌与胃炎的唾液蛋白指纹图谱鉴别诊断模型具有较高的诊断效率, 对于鉴别诊断胃癌和慢性胃炎具有重要临床价值, 值得进一步深入研究并在临床推广应用。

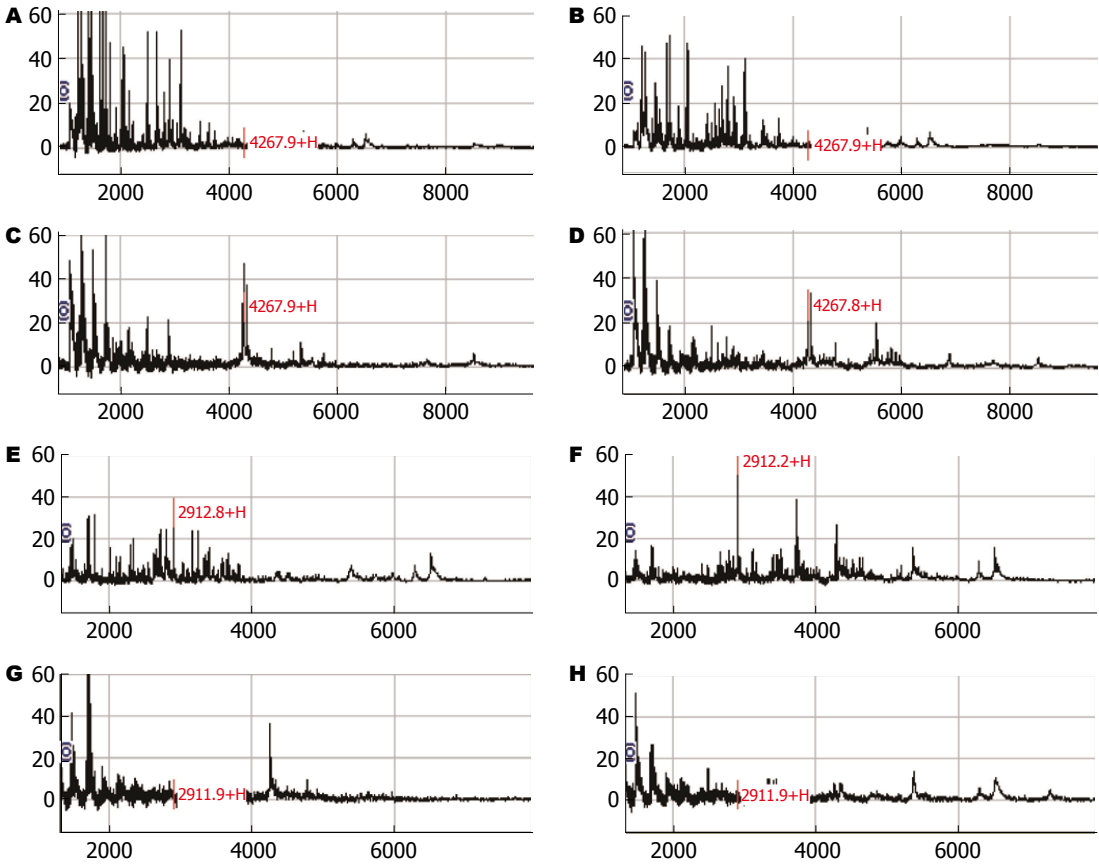


图 1 胃癌与慢性胃炎MALDI质谱峰图. A-D: m/z 为4267的峰在胃癌组和慢性胃炎组的不同强度. A, B为胃癌组, 胃癌组质峰范围主要在0-7000 Da; C, D为慢性胃炎组, 慢性胃炎组质峰范围主要在0-9000 Da. 与慢性胃炎组相比, 胃癌组在 m/z 为4267的峰表达下调; E-H: m/z 为2912的峰. E, F为胃癌组, 胃癌组质峰范围主要在0-7000 Da; G, H为慢性胃炎组, 慢性胃炎组质峰范围主要在0-8000 Da. 与慢性胃炎组相比, 胃癌组在 m/z 为2912的峰表达上调. 以上各图的纵坐标均为峰强度(蛋白相对含量), 横坐标均为蛋白质荷质比(m/z).

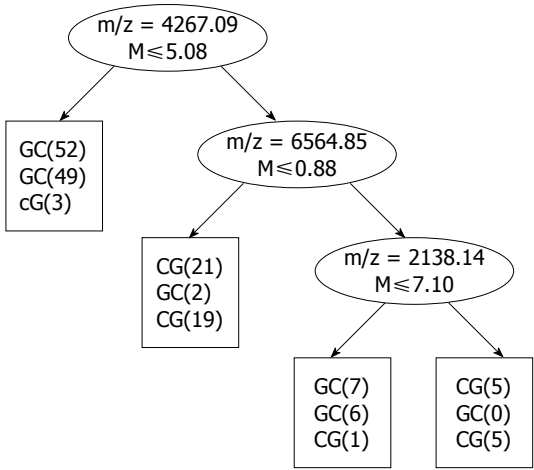


图 2 胃癌组与慢性胃炎组无创分子诊断模型树状图. GC: 胃癌组; CG: 慢性胃炎组; M: 峰强度.

慢性胃炎-非完全性肠化生(小肠)-完全性肠化生(大肠)-中度异型增生-重度异型增生-胃癌, 慢性胃炎和慢性萎缩性胃炎是胃癌发生发展的一个重要阶段^[4-6], 胃炎和胃癌的初期临床

表现难以鉴别, 因此胃癌早期与慢性胃炎的鉴别诊断尤为重要. 胃癌诊断的金标准是内镜加活检^[7], 但该检查属于侵入性检查, 检查时患者普遍痛苦体验强烈, 况且大量胃癌患者早期无明显症状, 主动就医性差, 难以作为胃癌普遍筛查手段; 血清胃泌素(*serum gastrin*, SG)水平的检查在胃癌诊断中具有重要作用, 但其在人体内的水平受种族和地域的影响较大^[8]; B超多用于观察胃的邻近脏器, CT在组织特异性方面存在不足, 对胃黏膜的充血、水肿、浅表隆起或凹陷性病变不敏感^[9]. 因此, 目前仍缺乏能够用于大众人群的胃癌早期筛查方法.

胃癌早期诊断是提高胃癌患者5年生存率的关键. 胃癌的发生发展常通过原癌通路, 包括幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染型胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠化生、原位癌等^[10]. 慢性萎缩性胃炎和胃癌组织基因的表达既有相似性, 又有异质性, 肿瘤基因表达

表 2 所建诊断模型对胃癌的诊断效率(临床回代检验结果)

分组	<i>n</i>	正确诊断	错误诊断	正确率(%)
胃癌组	57	55	2	96
慢性胃炎组	28	24	4	86

表 3 所建诊断模型对胃癌的诊断效率(交叉交叉验证结果)

分组	<i>n</i>	正确诊断	错误诊断	正确率(%)
胃癌组	57	51	6	89
慢性胃炎组	28	21	7	75

■ 名词解释

蛋白指纹图谱技术: 是由蛋白质芯片及分析仪器—表面增强激光解析电离飞行时间质谱两部分组成, 可以将样品中的蛋白质成分的变化记录下来, 绘制成蛋白指纹质谱图, 并显示样品中各种蛋白的分子量、含量等信息。通过这项技术, 将来人们有可能拥有自己的生命光盘, 记录下个人有生以来不同阶段的蛋白指纹图谱, 从分子水平了解并观察自己的生理变化, 或作为治疗前后的比对参照。

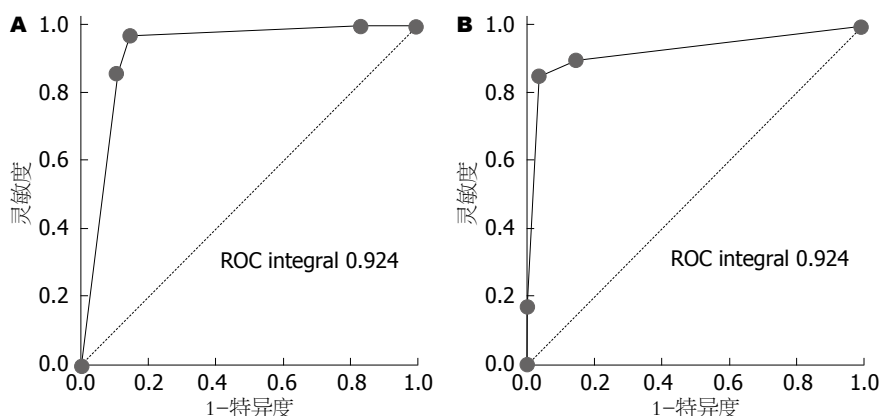


图 3 胃癌与慢性胃炎的鉴别诊断模型交叉交叉验证的ROC曲线。A: 胃癌交叉交叉验证的敏感性、特异性及ROC曲线; B: 慢性胃炎交叉交叉验证的敏感性、特异性及ROC曲线。横轴坐标为假阳性率(1-特异度), 纵坐标为真阳性率(灵敏度)。

与癌前状态和癌前病变相关, 基因表达的相似性提示慢性萎缩性胃炎与胃癌这两者病理发展的相关性和延续性^[11]。 *H. pylori* 感染是慢性胃炎和胃癌的共同致病因素^[12-14], 而EBV病毒与 *H. pylori* 联合感染, 是肠型胃癌的重要危险因素^[15]。在慢性萎缩性胃炎患者体内检测到 jhp0945, 是发展为胃癌的重要分子标志物^[16]。胃癌PG I 和PG I/II 水平明显低于萎缩性胃炎组以及正常对照组^[17]。RNA家族的分子有很多成员参与了胃癌发生发展的信息传导、调控等多条途径^[18,19]。 Ji等^[20]通过检测p53 β 和 Δ 133p53两个亚型mRNA分别在慢性浅表性胃炎组织细胞、慢性萎缩性胃炎组织细胞、胃癌组织细胞的表达水平, 结果发现慢性浅表性胃炎组织细胞中仅有p53 β mRNA表达, 慢性萎缩性胃炎组织细胞中同时有p53 β 和 Δ 133p53 mRNA的表达, 胃癌细胞系中没有p53 β 和 Δ 133p53 mRNA的表达。分别采集25名慢性萎缩性胃炎患者、胃癌患者, 以及正常健康人的血清标本, 进行蛋白质组学分析, 构建并验证胃癌前病变及胃癌的诊断模型, 结果其敏感性和特异性均>65%, 高于现有的肿瘤标志物筛查水平^[21]。

寻找胃癌的生物标志物是目前研究胃癌早期诊断、分期、治疗靶点以及预后评估的

热点。蛋白质组学技术的发展为唾液生物标志物的发现提供了强大武器。也已发现唾液中含有2300多种蛋白质^[2], 利用唾液进行疾病诊断具有无创、微量、易于收集和储存、操作简便快捷、易于被患者接受等明显优势^[22]。已有研究证明, 唾液中含有 *H. pylori* 及 *H. pylori* 抗体 IgG^[23]、KYNA(具有抗结肠癌作用)^[24]等180余种生物标志物^[25]。唾液蛋白的研究目前多采用的方法, 质谱技术是蛋白质组学研究中的前沿技术。

本项研究采用的WCX结合MALDI-TOF-MS蛋白质组学技术在方法学上具有高通量、高敏感性、高特异性优势, 其检测的标本可以是血液^[26]、尿液^[27]、唾液等人体各种体液。检测的疾病涵盖了糖尿病^[28]、子宫内膜异位^[29]、肺结核^[30]等各系统疾病。本研究应用WCX结合MALDI-TOF-MS技术分析胃癌与慢性胃炎患者唾液在蛋白质组水平上的差异, 发现了23个具有显著性意义的差异蛋白质峰, 经Biomarker Pattern Software 5.0.2系统软件筛选、采用决策树算法建立了由4267.09、6564.85、2138.14 m/z 3个显著差异蛋白峰组成的鉴别诊断模型, 经临床回代检验该模型的灵敏度和特异度分别达96%和86%; 对所建立的胃癌与胃炎的鉴别诊断模型采用交叉交叉法进行验证, 结果该

同行评价

本文选用胃癌、慢性胃炎患者的唾液标本作为研究对象,具有一定的创新性,使用前沿的蛋白质组学技术,获得了较好的研究结果,是胃癌普查的有希望的新方法。

模型的灵敏度和特异度分别为89%和75%,显示该模型对胃癌和慢性胃炎的鉴别具有较高的诊断效率。本研究结果提示,唾液蛋白质组学无创伤分子诊断方法对于鉴别诊断胃癌和慢性胃炎具有重要临床价值,值得进一步深入研究并在临床推广应用。

参考文献

- 1 华子辰, 朱正伦, 朱正纲. 血清肿瘤标志物在胃癌诊疗中的应用. 上海交通大学学报(医学版) 2014; 34: 1411-1416
- 2 Bălănescu P, Lădaru A, Bălănescu E, Băicuș C, Dan GA. Systemic sclerosis biomarkers discovered using mass-spectrometry-based proteomics: a systematic review. *Biomarkers* 2014; 19: 345-355 [PMID: 24831309 DOI: 10.3109/1354750X.2014.920046]
- 3 陆再英, 钟南山. 内科学(第7版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 382-385, 396-400
- 4 Nishizawa T, Suzuki H, Akimoto T, Maehata T, Morizane T, Kanai T, Yahagi N. Effects of preoperative proton pump inhibitor administration on bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 5-10 [PMID: 26966517 DOI: 10.1177/2050640615588023]
- 5 Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and Surveillance for Gastric Cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26940296 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.028]
- 6 Ohira M, Toyokawa T, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Onoda N, Hirakawa K. Current status in remnant gastric cancer after distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2424-2433 [PMID: 26937131 DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2424]
- 7 Mahadevan D, Sudirman A, Kandasami P, Ramesh G. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. *J Minim Access Surg* 2010; 6: 111-113 [PMID: 21120068 DOI: 10.4103/0972-9941.72597]
- 8 Zhang XM, Li JX, Zhang GY, Li XH, Gu H. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 3 [PMID: 24383519 DOI: 10.1186/1471-230X-14-3]
- 9 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]
- 10 Gomes C, Almeida A, Ferreira JA, Silva L, Santos-Sousa H, Pinto-de-Sousa J, Santos LL, Amado F, Schwientek T, Levery SB, Mandel U, Clausen H, David L, Reis CA, Osório H. Glycoproteomic analysis of serum from patients with gastric precancerous lesions. *J Proteome Res* 2013; 12: 1454-1466 [PMID: 23312025 DOI: 10.1021/pr301112x]
- 11 吴建新, 张燕, 张庆华, 李定国. 胃癌与慢性萎缩性胃炎基因表达谱的差异和关联. 中国癌症杂志 2008; 18: 118-123
- 12 Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Salim SA, Abrar A, Awan S, Ahmad Z. Helicobacter pylori: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area. *Br J Biomed Sci* 2015; 72: 67-73 [PMID: 26126322]
- 13 Ferreira Júnior M, Batista SA, Vidigal PV, Cordeiro AA, Oliveira FM, Prata LO, Diniz AE, Barral CM, Barbuto RC, Gomes AD, Araújo ID, Queiroz DM, Caliar MV. Infection with CagA-positive Helicobacter pylori strain containing three EPIYA C phosphorylation sites is associated with more severe gastric lesions in experimentally infected Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Eur J Histochem* 2015; 59: 2489 [PMID: 26150158 DOI: 10.4081/ejh.2015.2489]
- 14 Yazbek PB, Trindade AB, Chin CM, Dos Santos JL. Challenges to the treatment and new perspectives for the eradication of Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2901-2912 [PMID: 25999247 DOI: 10.1007/s10620-015-3712-y]
- 15 Cárdenas-Mondragón MG, Torres J, Flores-Luna L, Camorlinga-Ponce M, Carreón-Talavera R, Gomez-Delgado A, Kasamatsu E, Fuentes-Pananá EM. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease. *Br J Cancer* 2015; 112: 1866-1873 [PMID: 25996206 DOI: 10.1038/bjc.2015.175]
- 16 Gong Y, Peng X, He L, Liang H, You Y, Zhang J. The distribution of jhp0940, jhp0945, jhp0947, jhp0949 and jhp0951 genes of Helicobacter pylori in China. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 115 [PMID: 26357838 DOI: 10.1186/s12876-015-0341-z]
- 17 汪畅. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17和幽门螺杆菌IgG抗体在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2013
- 18 Yang Q, Zhang RW, Sui PC, He HT, Ding L. Dysregulation of non-coding RNAs in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10956-10981 [PMID: 26494954 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10956]
- 19 Huang YK, Yu JC. Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: An update and review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9863-9886 [PMID: 26379393 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9863]
- 20 Ji W, Zhang N, Zhang H, Ma J, Zhong H, Jiao J, Gao Z. Expression of p53β and Δ133p53 isoforms in different gastric tissues. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 10468-10474 [PMID: 26617756]
- 21 Li P, Ma D, Zhu ST, Tang XD, Zhang ST. Serum peptide mapping in gastric precancerous lesion and cancer. *J Dig Dis* 2014; 15: 239-245 [PMID: 24438315 DOI: 10.1111/1751-2980.12130]
- 22 Martí-Álamo S, Mancheño-Franch A, Marzal-Gamarra C, Carlos-Fabuel L. Saliva as a diagnostic fluid. Literature review. *J Clin Exp Dent* 2012; 4: e237-e243 [PMID: 24558562 DOI: 10.4317/jced.50865]
- 23 Krishnaswamy RT, David CM, Govindaiah S, Krishnaprasad RB, Jogigowda SC. Salivary IgG assay to detect Helicobacter pylori infection in an Indian adult population. *Indian J Dent Res* 2012; 23: 694-695 [PMID: 23422628 DOI: 10.4103/0970-9290.107416]
- 24 Walczak K, Dąbrowski W, Langner E, Zgrajka W, Piłat J, Kocki T, Rzeski W, Turski WA. Kynurenine acid synthesis and kynurenine aminotransferases expression in colon derived normal and cancer cells. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 903-912 [PMID: 21501558 DOI: 10.1111/j.1365-3113.2011.04603.x]

- 21615226 DOI: 10.3109/00365521.2011.579159]
- 25 Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. *OMICS* 2011; 15: 353-361 [PMID: 21568728 DOI: 10.1089/omi.2010.0134]
- 26 Matysiak J, Światły A, Hajduk J, Matysiak J, Kokot ZJ. Influence of honeybee sting on peptidome profile in human serum. *Toxins* (Basel) 2015; 7: 1808-1820 [PMID: 26008235 DOI: 10.3390/toxins7051808]
- 27 Fu G, Liu N, Chu L, Zhang M. Screening high abundance of peptide for making examination possible in human urine. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 264-269 [PMID: 26116589]
- 28 Ai T, Chen F, Zhou S, Zhang J, Zheng H, Zhou Y, Hu W, Liu X, Li L, Lin J. Magnetic bead-based serum peptidome profiling in patients with gestational diabetes mellitus. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 586309 [PMID: 26090425 DOI: 10.1155/2015/586309]
- 29 Zhao Y, Liu YN, Li Y, Tian L, Ye X, Cui H, Chang XH. Identification of biomarkers for endometriosis using clinical proteomics. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 520-527 [PMID: 25673457 DOI: 10.4103/0366-6999.151108]
- 30 Liu J, Li Y, Wei L, Yang X, Xie Z, Jiang T, Wang C, Zhang X, Xu D, Chen Z, Yang F, Li JC. Screening and identification of potential biomarkers and establishment of the diagnostic serum proteomic model for the Traditional Chinese Medicine Syndromes of tuberculosis. *J Ethnopharmacol* 2014; 155: 1322-1331 [PMID: 25072359 DOI: 10.1016/j.jep.2014.07.025]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值

刘金哲, 周丽雅

背景资料

富集氨基酸是肿瘤代谢的重要特征, 多种氨基酸在胃癌组织中的浓度是正常胃黏膜组织2倍以上. 血液中和癌组织中氨基酸通过多种方式进入胃液, 使胃液多数氨基酸浓度升高2-4倍, 而且这种改变在胃癌的早期就有体现.

刘金哲, 周丽雅, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

刘金哲, 在读博士, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘金哲完成; 周丽雅审校.

通讯作者: 周丽雅, 教授, 主任医师, 100191, 北京海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科. liyazhou@medmail.com.cn
电话: 010-82265526

收稿日期: 2016-03-17

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-08

Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer

Jin-Zhe Liu, Li-Ya Zhou

Jin-Zhe Liu, Li-Ya Zhou, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Correspondence to: Li-Ya Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. liyazhou@medmail.com.cn

Received: 2016-03-17

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-08

Abstract

Early diagnosis plays a vital role in the improvement of the curative rate of gastric cancer. However, the poor specificity and sensitivity of traditional gastric cancer biomarkers, such as carcino-embryonic antigen and carbohydrate antigen 199, make it difficult

to screen early gastric cancer. Gastric juice amino acid profile may be an alternative tumor marker, since abnormal elevation of amino acids in gastric juice has been reported in precancerous patients. Normal concentration of amino acids is extremely low in gastric juice, and special techniques are required to detect amino acids in gastric juice. The change of amino acids in gastric juice is more significant than in blood and tumor tissue. The amino acid profile in gastric juice may work as efficient biomarkers for gastric cancer with the development of amino acid detection technique.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cancer metabolism; Amino acid profile gastric juice; Biomarker

Liu JZ, Zhou LY. Elevated amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1984-1992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1984>

摘要

早期胃癌的预后显著优于进展期胃癌, 积极开展早期胃癌的筛查可以大大降低胃癌死亡率. 然而传统胃癌生物学标志物癌胚抗原、糖链抗原199等灵敏度和特异性较差, 准确性较高的胃镜或影像学检查不适合大规模的筛查. 正常生理条件下胃液氨基酸含量极少, 需要使用高效液相色谱分析才能分离和检测, 而胃癌早期甚至癌前病变期的胃液多种氨基酸浓度异常升高, 以丙氨酸升高

同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室

最为显著. 胃液色氨酸荧光检测已经被证实为可靠的早期胃癌诊断方法. 随着色谱和质谱等氨基酸检测技术的进步, 胃液氨基酸谱有可能成为诊断监测胃癌发生发展的新型标志物. 本文就胃癌组织及体液氨基酸变化特点及其可能机制作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肿瘤代谢; 胃液氨基酸谱; 胃癌标志物

核心提示: 胃癌目前缺乏经济实用的早期筛查指标, 随着代谢组学的兴起, 肿瘤潜在的标志物报道逐渐增多, 血液中氨基酸如芳香族氨基酸已引起临床工作者的重视. 胃液氨基酸谱在胃癌的早期筛查和术后检测具有较高的应用价值.

刘金哲, 周丽雅. 胃液氨基酸谱作为胃癌标志物的潜在价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1984-1992 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1984.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1984>

0 引言

全球癌症最新统计^[1]显示2012年共新发癌症14100000例, 胃癌占951600例, 全球死亡癌症患者8200000例, 胃癌占723100例. 东亚国家(特别是中日韩和蒙古)是胃癌的高发地区, 其中男性发生率35.4/100000, 女性发生率13.8/100000. 国家癌症中心估计2015年中国癌症新发4292000例, 癌症死亡2814000例, 其中胃癌发生和死亡分别是679100例和498000例, 居于全部肿瘤的第2位, 恶性程度仅次于肺癌^[2]. 早期胃癌的预后显著优于进展期胃癌, 胃癌的早诊早治将5年生存率由30%提高至95%^[3,4]. 然而中国早期胃癌发现率仅为10%-20%, 多数患者就诊时已处于胃癌晚期^[5]. 日本很早就积极开展胃癌筛查, 应用PG结合胃镜每年普查发现胃癌3000-6000例, 早期胃癌检出率达50-70%. 目前临床常用的胃癌标志物诊断性能较差, 探究经济简便的早癌胃癌筛查手段是符合我国国情的重要研究课题.

胃癌患者发生全身代谢改变, 癌细胞高表达氨基酸转运蛋白^[6](L-type amino acid transporter, lat1)摄取大量的氨基酸, 导致机体氨基酸重新分布: 骨骼肌、肝肾组织释放氨基酸入血, 血浆氨基酸水平下降, 癌组织富集

氨基酸, 胃壁丢失蛋白质和氨基酸. 根据已有的研究数据分析, 除谷氨酰胺外肿瘤组织氨基酸含量较正常胃黏膜组织提高43%以上, 血清氨基酸水平略有下降, 除了色氨酸下降超过21%, 其余种类氨基酸下降幅度不超过13%. 因为人体血清氨基酸更新较快, T_{1/2}约15 min, 维持血液氨基酸浓度的因素较多, 所以血清氨基酸谱作为胃癌筛查的特异性较弱. 正常生理条件下胃液氨基酸含量极少, 而发生胃癌后胃液中氨基酸水平显著增高, 多数氨基酸浓度能升高2-4倍. 监测胃液氨基酸可能是胃癌筛查中极有潜力的方法, 也可作为评估术后疗效以及判断复发的指标. 胃液芳香族氨基酸浓度或荧光强度已经被证实为早期胃癌筛查的有效手段, 灵敏度和特异性都在80%以上^[7-10].

1 胃癌组织富集氨基酸

1.1 肿瘤代谢特征 胃癌起源于胃底腺颈部和胃小凹底部的干细胞, 是在遗传易感性的基础上和环境致癌因素诱导下出现的多基因微效应逐渐累加的结果. 90%的非贲门癌与幽门螺杆菌感染有关^[11,12]. 胃癌发病率随年龄递增, 60岁以后发生率最高^[2]. 胃癌是一种慢性病和代谢病的观点已经得到普遍的认可. Pinheiro Ddo等^[13]综述肿瘤早期就已经在基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等各个层面上发生改变, 尤其是在代谢组学的改变最为显著. 遗传改变发生的一系列分子生物学事件导致肿瘤代谢重编程, 进而促进肿瘤进展. 有氧酵解、乳酸堆积、氨基酸富集、谷氨酰胺补充及脂肪酸合成增多等是肿瘤的代谢的一般共同特征^[14]. 胃癌发生发展过程中也伴随代谢改变, 根据胃癌细胞代谢特点在遗传改变与代谢效应之间建立联系, 可以理解肿瘤发生发展的过程, 也能发现潜在的早期生物学标志物. 90年前Warburg观察到肿瘤即使在氧充足的条件下糖代谢仍然以糖酵解为主导产生大量乳酸, 这个现象称为Warburg效应^[15]. 基于高效液相色谱分析技术, 这个现象已经在多种肿瘤组织内得到验证^[16-19]. 乳酸堆积抑制免疫细胞功能^[16], 还能够促进肿瘤发生侵袭转移^[20,21]. 癌细胞高表达lat1富集氨基酸, 氨基酸补充有氧糖代谢的中间物质. 氨基酸转运蛋白2(cationic amino acid

■ 研究前沿

肿瘤代谢是目前研究的热点, Warburg效应已在多种肿瘤中得到验证, 很多潜在肿瘤标志物得到发现和报道. 肿瘤代谢效应改变发生在遗传改变的下游, 变化显著, 数据庞大, 是肿瘤代谢数据的分析与解释成为目前研究的难点.

■ 相关报道

从20世纪50年代开始日本学者就开始研究胃癌胃液氨基酸, 在20世纪60-80年代就已经积累的大量的研究数据, 已经明确胃液氨基酸在胃癌患者中是有异常的, 但是当时氨基酸检测技术相对落后, 不适合临床应用。

transporter 2, cat2)高表达上调髓系抑制细胞(myeloid-deprived suppressor cell, MDSC)从而抑制T细胞功能^[22]。

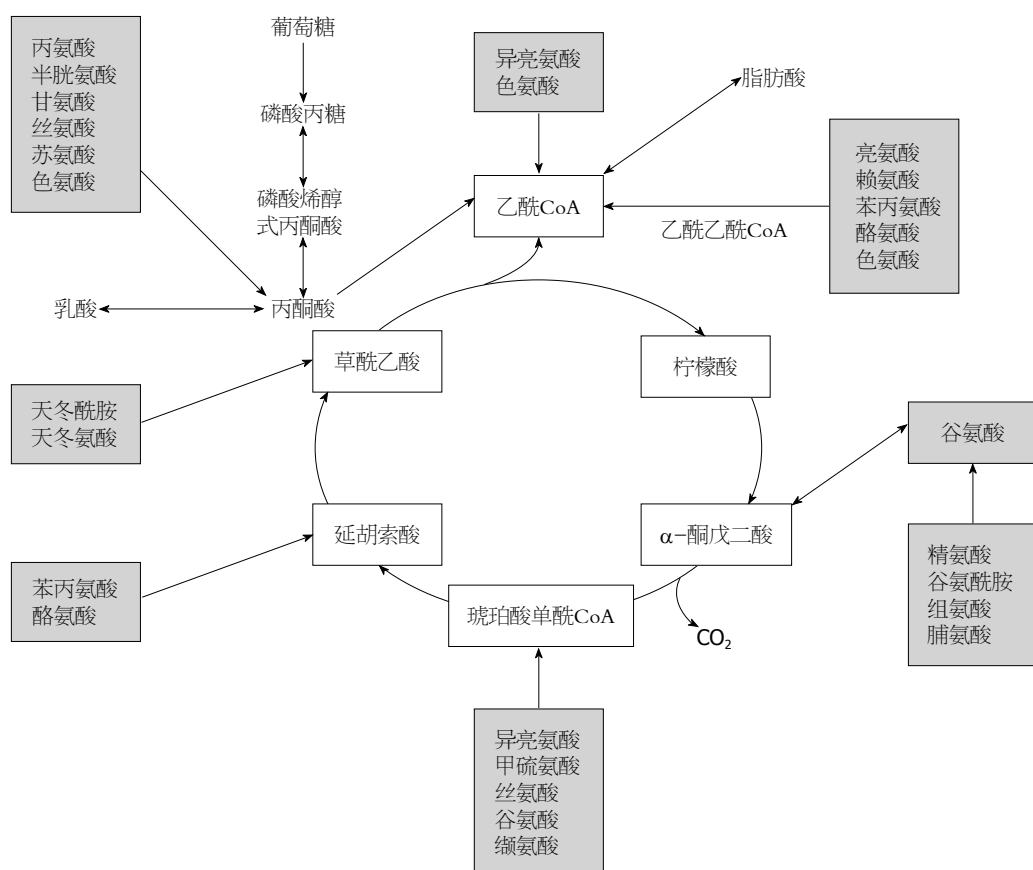
1.2 氨基酸补充三羧酸循环中间产物 正常细胞三羧酸循环提供90%的能量, 而癌细胞糖代谢以有氧酵解为主, 三羧酸循环受到抑制, 仅能产生所需要ATP的50%^[21]。肿瘤细胞需要三羧酸循环中间产物合成脂肪酸, 肿瘤通过富集氨基酸以适应此需求。肿瘤代谢以DNA、蛋白质和脂质合成为中心, 氨基酸代谢处于最重要的基础地位: (1)20种L-型氨基酸是蛋白质的基本单位, 是肿瘤发生发展异常基因翻译和表达表达所必需的; (2)核苷酸不是营养必须物质, 食物来源嘌呤和嘧啶不被机体利用, 机体主要利用氨基酸、一碳单位和二氧化碳从头合成核苷酸。一碳单位主要来自丝氨酸, 甘氨酸、组氨酸和色氨酸代谢也可产生一碳单位。天冬氨酸、甘氨酸构成碱基的基本骨架。因此癌细胞DNA复制、基因转录最终都以氨基酸为基本物质; (3)三羧酸中间产物如图1所示循环除了柠檬酸以外都能够由氨基酸来补充。Hirayama等^[17]报道胃癌和结肠癌三羧酸循环前期的中间产物柠檬酸、酮戊二酸和乌头酸降低, 而延胡索酸、苹果酸和琥珀酸等后期物质却增多。谷氨酰胺通过脱氨基作用生成酮戊二酸, 以补充三羧酸循环的后中间物质, 这个过程被称为谷氨酰胺补充是癌细胞代谢特征之一^[5,21]。补充合成的乙酰辅酶A进而合成脂肪酸。

1.3 胃癌细胞大量消耗谷氨酰胺 早期肿瘤通过自噬细胞内部蛋白或分解周围组织富集氨基酸, 后期通过血管生成从血液中摄取氨基酸。人体组织和体液中氨基酸浓度反映机体营养和代谢的状态, 正常生理条件下人体游离氨基酸50%分布于肌肉, 10%分布于肝脏, 4%在肾脏, 1%-6%在血液中。肌肉和肝脏是维持血液氨基酸稳定的主要器官。大多数的氨基酸用于合成蛋白质, 多余的氨基酸在人体内不能贮存而用于分解代谢。胃癌体液氨基酸伴随肿瘤的发生发展而重新分布, 肌肉分解增多, 血液氨基酸略有下降, 肿瘤富集氨基酸。肿瘤发生发展过程中改变全身代谢的平衡, 通过三种方式富集氨基酸: 早期癌细胞通过泛素化降解癌细胞内部蛋白增加胞内氨基酸, 分泌蛋白酶降解癌旁组织增加组织液氨基酸, 诱导生

成管壁缺陷的血管也会导致氨基酸渗出增多。Hirayama等^[17]比较了12例胃癌组织和正常胃黏膜组织的22种氨基酸水平(图2): 癌组织半胱氨酸浓度比正常组织高出了4.8倍, 其次是瓜氨酸增多1.7倍, 其余增多0.4-1.2倍不等, 胃癌组织色氨酸富集相对最少, 提示色氨酸被癌细胞代谢消耗。癌组织中谷氨酰胺比正常胃黏膜下降1.7%, 提示胃癌细胞大量消耗谷氨酰胺。谷氨酰胺分解代谢对于癌细胞的重要性几乎和葡萄糖一样, 谷氨酰胺消耗是肿瘤代谢的重要特征, Medina等^[23]和Liu等^[24]的工作详细揭示这个过程主要在*Myc*基因诱导下逐步完成。

2 胃癌患者血液氨基酸变化特点

Lai等^[25]发现血清氨基酸具有组织特异性和时间特异性。Wiggins等^[26]认识到胃食管肿瘤患者血清芳香族氨基酸水平总体下降, 而胃液和尿液芳香族氨基酸含量呈现出上升的趋势。Miyagi等^[27]应用液相色谱分析和质谱分析联合的检测血浆氨基酸, 得到肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌五类肿瘤患者的血清氨基酸谱, 其中谷氨酰胺、色氨酸和组氨酸在除了前列腺癌以外的所有肿瘤患者血清中均有所下降, 但没有一种氨基酸是在所有肿瘤患者都表现为一致的变化趋势。胃癌和结直肠癌患者的大多数种类血清氨基酸水平都是下降的而且越是处于肿瘤的早期血浆氨基酸下降越是显著, 特别是天冬酰胺、组氨酸和色氨酸下降程度最为显著。血浆氨基酸的浓度反映肝脏、肌肉、及肿瘤等全身蛋白质综合代谢情况^[25], 氨基酸在肌肉组织分布最多, 是补充血浆氨基酸的主要来源。Yamandaka等^[28]发现胃癌血清氨基酸水平与肿瘤大小成反比, 早期胃癌患者骨骼肌尚能从血液摄取氨基酸, 动静脉血氨基酸浓度有显著的差异, 而晚期癌患者骨骼肌向血液释放氨基酸, 动静脉氨基酸浓度差异消失。临床上常可见到晚期肿瘤患者肌肉萎缩, 皮下脂肪大量分解, 体内氨基酸重新分布。Miyagi等^[27]检测的199例胃癌患血液浓度变化较大的五种氨基酸降低幅度从高到低依次为色氨酸(21.6%)、组氨酸(12.6%)、甲硫氨酸(11.1%)、酪氨酸(10.6%)、缬氨酸(10.5%); 谷氨酸、天冬氨酸和半胱氨酸在血液中的含量不稳定, 未予检测; 谷氨酰胺(2.6%)、甘氨酸



创新点

胃液氨基酸谱在胃癌研究中被忽视30余年,可能与研究热点都集中在幽门螺杆菌有关系,本文总结并对比了胃癌氨基酸在组织及体液中分布,初步探讨了胃液氨基酸可能来源,期待更进一步的研究。

图 1 氨基酸补充三羧酸循环中间产物.

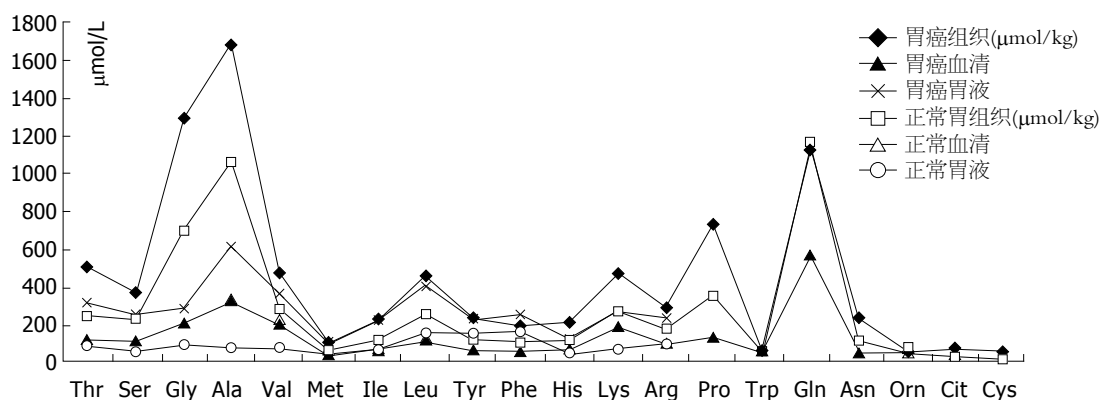


图 2 氨基酸在组织和体液中的分布.

(2.6%)和鸟氨酸(1.1%)血清浓度变化不大;而丝氨酸浓度不降反升高1.5%(图2).

3 胃癌患者胃液氨基酸较正常人显著增多

如前所述胃癌血色氨酸下降最多,而在胃癌细胞富集最少,提示癌细胞代谢色氨酸增多. Deng等^[7,8,10]在探究胃液荧光物质的研究中发现胃液芳香族氨基酸水平异常升高,胃癌胃液特异性最强的荧光物质是色氨酸^[8],这种荧

光检测对诊断早期胃癌灵敏度和特异性能达69.7%和57.1%,此方法经过北京大学第三医院进一步标准化后诊断胃癌灵敏度、特异性和准确度分别可达到83.2%、80.7%、82.0%^[9],是筛查早期胃食管癌的重要方法. 应用芳香族氨基酸诊断早期胃癌灵敏度和特异度能够达到85.6%和87.9%. 色氨酸可以提供一碳单位合成核苷酸,也可以补充三羧酸中间物质乙酰CoA. 据报道色氨酸是多种肿瘤转移的标志物

应用要点

血液氨基酸受全身代谢影响较大, 早期肿瘤患者血液氨基酸变化不大, 而胃液氨基酸在癌前病变就有异常且差异显著, 以丙氨酸为主的胃液氨基酸谱在胃癌的早期筛查和术后检测具有极高的应用价值。

如甲状腺腺癌、卵巢癌、乳腺癌和黑色素瘤等^[29-32]。色氨酸是促进T细胞发育成熟的重要物质, 色氨酸经双加氧酶代谢生成的甲酰犬尿氨酸具有免疫抑制功能在肿瘤转移过程中发挥重要的功能。色氨酸紫外吸收光谱信号在天然氨基酸中是最强的, 常用于肿瘤的自发荧光检测或拉曼光谱检测^[33,34]。

很早就有学者意识到胃液氨基酸作为胃食管疾病的标志物的价值^[18]。早在20世纪50年代初就有学者开始研究胃液氨基酸与胃癌的关系, 1958年日本学者Oh-Uti等^[35]应用纸上分层色谱法发现消化道溃疡以及胃癌患者胃液15种氨基酸呈强阳性反应, 胃癌术后某些胃液氨基酸则转为阴性, 提示监测胃液氨基酸可能有助于胃癌的诊断和疗效评估。1965年Abasov等^[36]使用纸上层析辐射法结合茚三酮反应半定量检测胃液氨基酸, 发现丙氨酸和亮氨酸在胃癌患者胃液中的浓度比胃炎胃溃疡患者都高出两倍以上。1981年Komorowska等^[37]首次报道使用氨基酸分析仪检测氨基酸浓度, 发现十二指肠溃疡胃液中苯丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、谷氨酸和组氨酸就占总氨基酸的一半, 且胃液氨基酸的浓度与胃酸分泌无关, 由此推断胃液氨基酸由黏液上皮细胞分泌。1985年Segawa等^[38]通过高效液相色谱技术分析人胃液氨基酸含量, 结果提示胃癌患者胃液氨基酸水平较正常人增高显著, 10种氨基酸较正常水平增多2倍以上, 其中丙氨酸(增多7.6倍)、丝氨酸(增多4.0倍)、谷氨酸(增多3.4倍)和缬氨酸(增多4.5倍)增高最显著(图2)。而胃溃疡患者胃液氨基酸增多以苯丙氨酸、酪氨酸和亮氨酸为主, 十二指肠溃疡患者胃液氨基酸低于正常人和胃溃疡患者。

1984年巴里马歇尔和罗宾沃伦在柳叶刀报道了幽门螺杆菌^[39], 从此全世界胃食管疾病研究的焦点转向幽门杆菌, 可能是就是这样的原因导致胃液氨基酸的研究结果没有受到重视。幽门螺杆菌是胃癌是重要诱因, 有研究^[40-42]显示幽门螺杆菌可以改变胃酸分泌。但日本学者研究提示胃泌素刺激胃酸增多但并不引起胃液氨基酸浓度增高。最近Deng等^[7,8,10]的研究发现胃非瘤病变(包括浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎及消化性溃疡)与胃癌患者的幽门杆菌感染率并无显著差异, 但是胃非瘤病变和胃癌

患者的胃液氨基酸确实差异显著, 提示胃液氨基酸增高与幽门杆菌感染无直接关系。

4 胃液氨基酸来源及作为早期胃癌标志物的价值

据文献报道的数据绘图所示胃液、胃黏膜组织、血液中及肿瘤组织中氨基酸浓度曲线基本相似(图3), 均是丙氨酸浓度最高而甲硫氨酸浓度最低。胃癌胃液异常的氨基酸可能主要来源于血液、癌组织或癌旁黏膜组织。胃液由胃黏膜上皮细胞分泌的黏液和胃腺体分泌的混合物组成, 成人日产生量1.5-2.5 L, 基础分泌量10-100 mL/h, 12 h禁食后残余胃液约50 mL。胃液分泌主要受胃泌素调控, 主要成为包括电解质、胃蛋白酶原、盐酸和脂质。正常胃液中也能够检测到少量氨基酸, 可能由胃底腺的颈黏液细胞、贲门腺和幽门腺黏液细胞及上皮细胞产生, 这些细胞的分泌均不受到胃泌素的调节。一般胃液总氨基酸含量约1069 $\mu\text{mol/L}$ ^[38], 而胃癌患者胃液氨基酸总量高达3619 $\mu\text{mol/L}$ ^[38](血浆氨基酸含量约2600 $\mu\text{mol/L}$)。相比癌组织氨基酸浓度(10 mmol/kg)胃癌胃液氨基酸浓度绝对值更接近血清氨基酸浓度, 而且胃液各氨基酸组成比例与血浆氨基酸比例相似: 胃液苏氨酸/丝氨酸浓度比1.2(血液苏氨酸/丝氨酸1.1), 胃液支链氨基酸/芳香族氨基酸(BCAA/AAA)为2.0(血液为3.0-3.5), 因此胃癌患者异常增高胃液氨基酸可能来自癌灶的出血^[38]。

有学者认为胃液氨基酸来自间质胶原或胃液残留物降解, 根据胶原氨基酸组成: 甘氨酸、脯氨酸和异亮氨酸最多^[43]; 胃液有机成分黏蛋白的氨基酸以丙氨酸、甘氨酸、和脯氨酸为主^[44]。这都与胃液中占多数的氨基酸丙氨酸、缬氨酸和亮氨酸不一致。根据胃液主要氨基酸的组成(如图3B所示)、与血液(图3C)和胃癌组织(图3A)的相应氨基酸浓度比例一致, 我们认为胃液氨基酸来自癌灶的出血或者癌组织脱落分解。

Duraker等^[45]报道胃液中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等标志物诊断灵敏性及特异性较差, 不适合早期胃癌的筛查。Deng等^[7,8,10]报道重度异性增生和肠上皮化生胃液芳香族氨基酸浓度有显著的差异, 分析胃液氨基酸谱可能对筛查早期胃癌有较高的

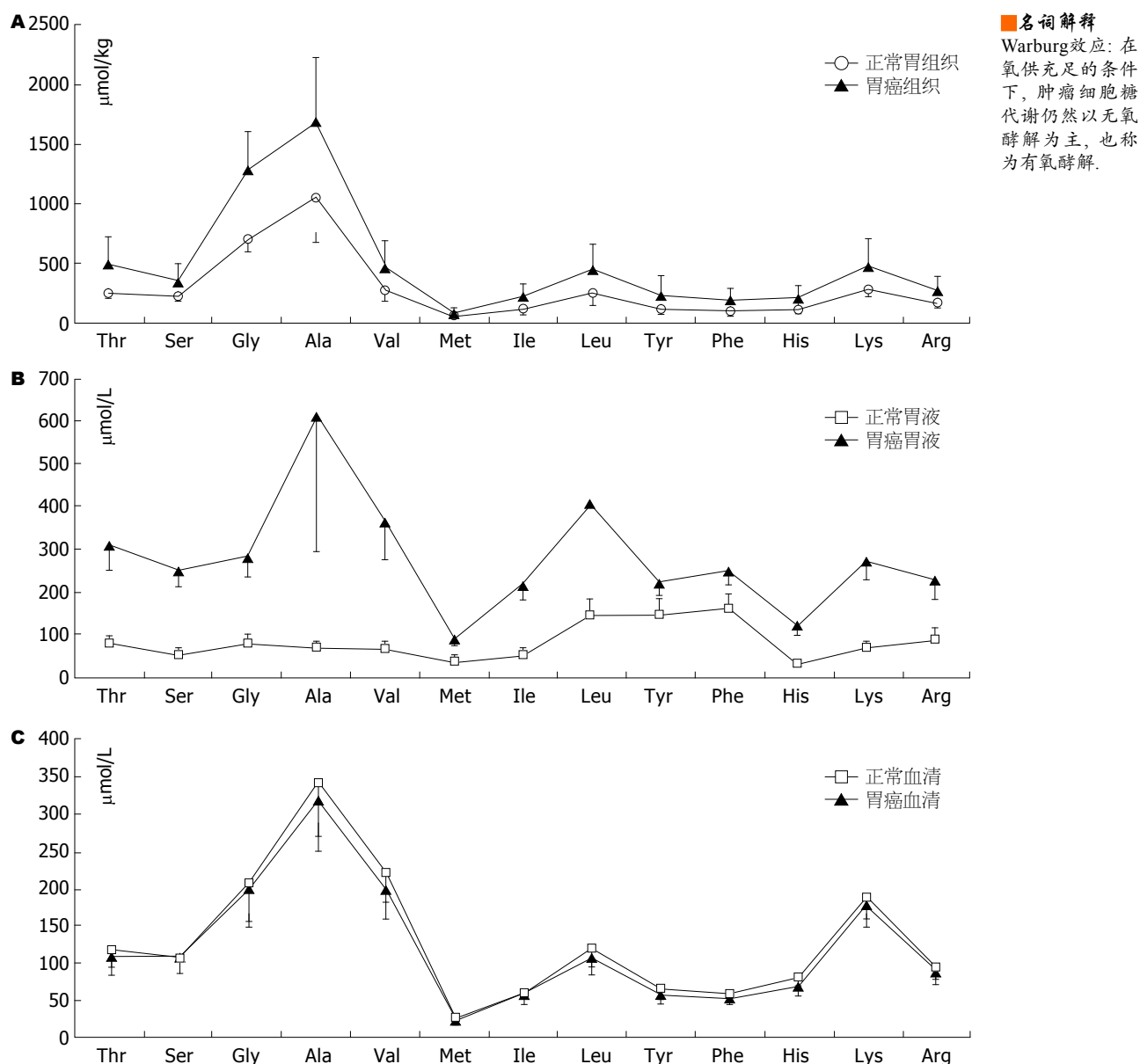


图 3 胃癌患者和正常人体内氨基酸比较. A: 胃癌组织与正常胃黏膜组织氨基酸变化; B: 胃癌患者胃液氨基酸浓度与正常人胃液氨基酸比较; C: 胃癌血浆和正常人血浆氨基酸水平比较.

实用性, 甚至能够更好的区分病灶的良恶性, 肿瘤氨基酸谱或许能够做出更精细的病理分型^[18]. 但这仍需进一步详细的胃液氨基酸谱的数据支持. 日本学者在20世纪60年代就发现胃癌患者胃液氨基酸含量异常, 可能是受氨基酸检测技术的限制, 没有后续的应用报道. 现代氨基酸检测技术多依靠色谱技术, 利用衍生化反应是待检测氨基酸加入荧光基团, 常用的衍生化试剂为茚三酮、临苯二醛和苯异硫氰酸酯^[46,47]再通过荧光光谱确定氨基酸含量. 目前主流的氨基酸分析仪也是基于这个原理, 价格较贵, 有些特殊氨基酸如色氨酸、胱氨酸也不能很好的定量^[48-51]. 随着检测技术的进步, 结合

胃液采集器技术^[52,53], 胃液氨基酸谱适用于筛查早期胃癌.

5 结论

目前临床常用的胃癌标志物CEA、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724诊断性能较差(表1)^[45,54-56], 而胃癌患者氨基酸代谢出现失衡, 癌组织大量摄取氨基酸, 血浆氨基酸浓度下降, 尤其是血浆色氨酸下降最显著. 但由于骨骼肌和肝肾的调节作用血浆氨基酸水平降低往往不超过13%. 胃癌患者所有能检测到的胃液氨基酸都异常增多, 而且在异型增生与上皮化生的胃液氨基酸水平差异也十

同行评价

本文较全面探讨了胃液氨基酸测定作为胃癌诊断潜在标志物的价值, 对临床研究提供参考依据。

表 1 胃癌诊断标志物的特性比较

标志物	诊断标准	灵敏度(%)	特异性(%)	准确性(%)
CEA		19.0-56.1	26.3-69.0	
CA199		50.0-92.0	52.0-95.0	
CA724		31.4-84.2	92.0-95.9	
CA50		25.7-70.3	92.0-96.0	
PG	PG I <70 mg/L, PG I / II <3	63.0-83.0	51.0-76.0	
MG7		32.1-90.4	85.5-96.8	73.1
IL-6	>1.97 pg/mL	81.8-87.6	58.3-66.7	
胃液CEA		35.7-58.7	51.3	59.6
胃液CA199		50.0-69.9	56.5	51.9
胃液CA724		50.0-62.1	52.2	50.0
胃液色氨酸				81.6-81.9
胃液苯丙氨酸		75.5-79.4	81.4-87.9	83.1-85.6
胃液酪氨酸				79.0-83.8
胃液荧光物质	P1FI >47.7	69.7-83.2	57.1-80.7	63.2-82.0
胃液a抗胰蛋白酶		96.0	92.0	
胃液MINT25甲基化		92.0	90.0	

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖链抗原199; IL: 白介素.

分显著. 无论是绝对值还是相对值胃液中丙氨酸浓度增多最为显著. 应用以丙氨酸为主胃液氨基酸谱作为早期胃癌的筛查手段或者术后监测指标前景广阔.

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Uedo N, Yagi K, Tajiri H. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc* 2016 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26896760 DOI: 10.1111/den.12638]

4 Beeharry MK, Liu WT, Yan M, Zhu ZG. New blood markers detection technology: A leap in the diagnosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1202-1212 [PMID: 26811658 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1202]

5 Zhang Z, Dou M, Yao X, Tang H, Li Z, Zhao X. Potential Biomarkers in Diagnosis of Human Gastric Cancer. *Cancer Invest* 2016; 34: 115-122 [PMID: 26934336 DOI: 10.3109/07357907.2015.1114122]

6 Ichinoe M, Yanagisawa N, Mikami T, Hana K, Nakada N, Endou H, Okayasu I, Murakumo Y. L-Type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in lymph node metastasis of gastric carcinoma: Its correlation with size of metastatic

lesion and Ki-67 labeling. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 533-538 [PMID: 25908107 DOI: 10.1016/j.prp.2015.03.007]

7 Deng K, Lin S, Zhou L, Geng Q, Li Y, Xu M, Na R. Three aromatic amino acids in gastric juice as potential biomarkers for gastric malignancies. *Anal Chim Acta* 2011; 694: 100-107 [PMID: 21565309 DOI: 10.1016/j.aca.2011.03.053]

8 Deng K, Zhou LY, Lin SR, Li Y, Chen M, Geng QM, Li YW. A novel approach for the detection of early gastric cancer: fluorescence spectroscopy of gastric juice. *J Dig Dis* 2013; 14: 299-304 [PMID: 23356830 DOI: 10.1111/1751-2980.12040]

9 Zhou LY, Lin SR, Li Y, Geng QM, Ding SG, Meng LM, Sun XN, Wang JT, Xu ZJ, Guo HL, Li CG, Cui RL. The intrinsic fluorescence spectrum of dilute gastric juice as a novel diagnostic tool for gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12: 279-285 [PMID: 21791022 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00507.x]

10 Deng K, Lin S, Zhou L, Li Y, Chen M, Wang Y, Li Y. High levels of aromatic amino acids in gastric juice during the early stages of gastric cancer progression. *PLoS One* 2012; 7: e49434 [PMID: 23152906 DOI: 10.1371/journal.pone.0049434]

11 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]

12 Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015; 136: 487-490 [PMID: 24889903 DOI: 10.1002/ijc.28999]

13 Pinheiro Ddo R, Ferreira WA, Barros MB, Araújo MD, Rodrigues-Antunes S, Borges Bdo N. Perspectives on new biomarkers in gastric cancer: diagnostic and prognostic applications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11574-11585 [PMID:

- 25206265 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11574]
- 14 Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]
- 15 Yuan LW, Yamashita H, Seto Y. Glucose metabolism in gastric cancer: The cutting-edge. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2046-2059 [PMID: 26877609 DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2046]
- 16 Gottfried E, Kreutz M, Mackensen A. Tumor metabolism as modulator of immune response and tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 335-341 [PMID: 22414910 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.02.009]
- 17 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res* 2009; 69: 4918-4925 [PMID: 19458066 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-4806]
- 18 Wu W, Chung MC. The gastric fluid proteome as a potential source of gastric cancer biomarkers. *J Proteomics* 2013; 90: 3-13 [PMID: 23665003 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.04.035]
- 19 Zhang X, Xu L, Shen J, Cao B, Cheng T, Zhao T, Liu X, Zhang H. Metabolic signatures of esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1207-1216 [PMID: 23524237 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.03.009]
- 20 Porporato PE, Payen VL, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: Mitochondria, lipid and amino acid metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1349-1363 [PMID: 26646069 DOI: 10.1007/s00018-015-2100-2]
- 21 Vasseur S, Tomasini R, Tournaire R, Iovanna JL. Hypoxia induced tumor metabolic switch contributes to pancreatic cancer aggressiveness. *Cancers (Basel)* 2010; 2: 2138-2152 [PMID: 24281221 DOI: 10.3390/cancers2042138]
- 22 Cimen Bozkus C, Elzey BD, Crist SA, Ellies LG, Ratliff TL. Expression of Cationic Amino Acid Transporter 2 Is Required for Myeloid-Derived Suppressor Cell-Mediated Control of T Cell Immunity. *J Immunol* 2015; 195: 5237-5250 [PMID: 26491198 DOI: 10.4049/jimmunol.1500959]
- 23 Medina MA, Márquez J, Núñez de Castro I. Interchange of amino acids between tumor and host. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 1-7 [PMID: 1524866 DOI: 10.1016/0885-4505(92)90041-V]
- 24 Liu W, Le A, Hancock C, Lane AN, Dang CV, Fan TW, Phang JM. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 8983-8988 [PMID: 22615405 DOI: 10.1073/pnas.1203244109]
- 25 Lai HS, Lee JC, Lee PH, Wang ST, Chen WJ. Plasma free amino acid profile in cancer patients. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 267-276 [PMID: 15894488 DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.04.003]
- 26 Wiggins T, Kumar S, Markar SR, Antonowicz S, Hanna GB. Tyrosine, phenylalanine, and tryptophan in gastroesophageal malignancy: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 32-38 [PMID: 25344892 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0980]
- 27 Miyagi Y, Higashiyama M, Gochi A, Akaike M, Ishikawa T, Miura T, Saruki N, Bando E, Kimura H, Imamura F, Moriyama M, Ikeda I, Chiba A, Oshita F, Imaizumi A, Yamamoto H, Miyano H, Horimoto K, Tochikubo O, Mitsushima T, Yamakado M, Okamoto N. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One* 2011; 6: e24143 [PMID: 21915291 DOI: 10.1371/journal.pone.0024143]
- 28 Yamanaka H, Kanemaki T, Tsuji M, Kise Y, Hatano T, Hioki K, Yamamoto M. Branched-chain amino acid-supplemented nutritional support after gastrectomy for gastric cancer with special reference to plasma amino acid profiles. *Nutrition* 1990; 6: 241-245 [PMID: 2136004]
- 29 Chen JY, Li CF, Kuo CC, Tsai KK, Hou MF, Hung WC. Cancer/stroma interplay via cyclooxygenase-2 and indoleamine 2,3-dioxygenase promotes breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 410 [PMID: 25060643 DOI: 10.1186/s13058-014-0410-1]
- 30 Ryu HS, Park YS, Park HJ, Chung YR, Yom CK, Ahn SH, Park YJ, Park SH, Park SY. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and infiltration of FOXP3+ regulatory T cells are associated with aggressive features of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2014; 24: 1232-1240 [PMID: 24742251 DOI: 10.1089/thy.2013.0423]
- 31 Speeckaert R, Vermaelen K, van Geel N, Autier P, Lambert J, Haspeslagh M, van Gele M, Thielemans K, Neyns B, Roche N, Verbeke N, Deron P, Speeckaert M, Brochez L. Indoleamine 2,3-dioxygenase, a new prognostic marker in sentinel lymph nodes of melanoma patients. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2004-2011 [PMID: 22033321 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.09.007]
- 32 Tanizaki Y, Kobayashi A, Toujima S, Shiro M, Mizoguchi M, Mabuchi Y, Yagi S, Minami S, Takikawa O, Ino K. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer by inducing an immunosuppressive environment. *Cancer Sci* 2014; 105: 966-973 [PMID: 24826982 DOI: 10.1111/cas.12445]
- 33 Brancalion L, Durkin AJ, Tu JH, Menaker G, Fallon JD, Kollias N. In vivo fluorescence spectroscopy of nonmelanoma skin cancer. *Photochem Photobiol* 2001; 73: 178-183 [PMID: 11272732 DOI: 10.1562/0031-8655(2001)073<0178:ivfson>2.0.co;2]
- 34 Huang Z, McWilliams A, Lui H, McLean DI, Lam S, Zeng H. Near-infrared Raman spectroscopy for optical diagnosis of lung cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 1047-1052 [PMID: 14601068 DOI: 10.1002/ijc.11500]
- 35 Oh-Uti K, Awataguchi J. Free amino acids in gastric juice of patients with gastric or duodenal ulcer and gastric carcinoma, with special reference to the change after operation. *Tohoku J Exp Med* 1958; 67: 123-130 [PMID: 13556758]
- 36 Abasov IT. Chromatographic analysis of free amino acids of gastric juice in patients with cancer

- and other stomach diseases. *Neoplasma* 1967; 14: 429-434 [PMID: 6063013]
- 37 Komorowska M, Szafran H, Popiela T, Szafran Z. Free amino acids of human gastric juice. *Acta Physiol Pol* 1981; 32: 559-567 [PMID: 7336988]
- 38 Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y, Yamaguchi H, Goto H, Kurita Y. Amino acid patterns in human gastric juice in health and gastric disease. *Jpn J Med* 1985; 24: 244-249 [PMID: 4068360]
- 39 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023]
- 40 Cao D, Jiang J, You L, Jia Z, Tsukamoto T, Cai H, Wang S, Hou Z, Suo YE, Cao X. The protective effects of 18 β -glycyrrhetic acid on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa in Mongolian Gerbils. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4943793 [PMID: 27006947 DOI: 10.1155/2016/4943793]
- 41 Khalil MA, El-Sheekh MM, El-Adawi HI, El-Deeb NM, Hussein MZ. Efficacy of microencapsulated lactic acid bacteria in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Res Med Sci* 2015; 20: 950-957 [PMID: 26929759 DOI: 10.4103/1735-1995.172782]
- 42 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016 Mar 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
- 43 DeMichele SJ, Brown RG, Krasin BW, Sweeny PR. Connective tissue metabolism in muscular dystrophy. Amino acid composition of native types I, III, IV and V collagen isolated from the gastrocnemius muscle of embryonic chickens with genetic muscular dystrophy. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 81: 149-157 [PMID: 4017536 DOI: 10.1016/0305-0491(85)90176-2]
- 44 Dekker J, Aelmans PH, Strous GJ. The oligomeric structure of rat and human gastric mucins. *Biochem J* 1991; 277 (Pt 2): 423-427 [PMID: 1859370]
- 45 Duraker N, Naci Celik A, Gençler N. The prognostic significance of gastric juice CA 19-9 and CEA levels in gastric carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 844-849 [PMID: 12477476]
- 46 Stasyuk NY, Gayda GZ, Fayura LR, Boretskyy YR, Gonchar MV, Sibirny AA. Novel arginine deiminase-based method to assay L-arginine in beverages. *Food Chem* 2016; 201: 320-326 [PMID: 26868583 DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.01.093]
- 47 Babu SV, Shareef MM, Shetty AP, Shetty KT. HPLC method for amino acids profile in biological fluids and inborn metabolic disorders of aminoacidopathies. *Indian J Clin Biochem* 2002; 17: 7-26 [PMID: 23105346 DOI: 10.1007/bf02867967]
- 48 Zempleni J, Mock DM, Stratton SL, McCormick DB. Lipoic acid analogs and L-tryptophan do not interfere with the assay of biotin by HPLC/avidin-binding assay. *Faseb J* 1996; 10: 4635-4635
- 49 Sugden D, Grady R, Mefford IN. Measurement of tryptophan hydroxylase activity in rat pineal glands and pinealocytes using an HPLC assay with electrochemical detection. *J Pineal Res* 1989; 6: 285-292 [PMID: 2785177 DOI: 10.1111/j.1600-079X.1989.tb00424.x]
- 50 Zhang L, Lu B, Lu C, Lin JM. Determination of cysteine, homocysteine, cystine, and homocystine in biological fluids by HPLC using fluorosurfactant-capped gold nanoparticles as postcolumn colorimetric reagents. *J Sep Sci* 2014; 37: 30-36 [PMID: 24302617 DOI: 10.1002/jssc.201300998]
- 51 Varzaru I, Untea AE, Martura T, Olteanu M, Panaite TD, Schitea M, Van I. Development and validation of an RP-HPLC method for methionine, cystine and lysine separation and determination in corn samples. *Rev Chim-Bucharest* 2013; 64: 673-679
- 52 Muretto P, Graziano F, Staccioli MP, Barbanti I, Bartolucci A, Paolini G, Giordano D, Testa E, De Gaetano A. An endogastric capsule for measuring tumor markers in gastric juice: an evaluation of the safety and efficacy of a new diagnostic tool. *Ann Oncol* 2003; 14: 105-109 [PMID: 12488301 DOI: 10.1093/annonc/mdg027]
- 53 Muretto P, Ruzzo A, Pizzagalli F, Graziano F, Maltese P, Zingaretti C, Berselli E, Donnarumma N, Magnani M. Endogastric capsule for E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation assessment in DNA from gastric juice of diffuse gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2008; 19: 516-519 [PMID: 17986624 DOI: 10.1093/annonc/mdm493]
- 54 Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]
- 55 Ren J, Chen Z, Juan SJ, Yong XY, Pan BR, Fan DM. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immunopolymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000; 88: 280-285 [PMID: 10640958]
- 56 Zhang L, Ren J, Pan K, Ma J, Li J, Shen L, Zhang X, Li J, Fan D, Gail M, You W. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immunopcr assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening. *Int J Cancer* 2010; 126: 469-473 [PMID: 19588495 DOI: 10.1002/ijc.24739]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭

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

李文波, 刘同亭, 中国人民解放军济南军区总医院 山东省济南市 250031

胡博文, 第三军医大学 重庆市 400000

管丽芳, 主要从事消化内科中医药基础与临床方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由管丽芳、李文波、胡博文及孙琳完成; 刘同亭审校。

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

收稿日期: 2016-02-18
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-05-08

Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease

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

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

Wen-Bo Li, Tong-Ting Liu, General Hospital of Chinese PLA, Ji'nan Military Area Command of PLA, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Bo-Wen Hu, the Third Military Medical University, Chongqing 400000, China

Correspondence to: Tong-Ting Liu, Chief Physician, General Hospital of Chinese PLA, Ji'nan Military Area Command of PLA, 25 Shifan Road, Tianqiao District, Ji'nan

250031, Shandong Province, China. liutongting@163.com

Received: 2016-02-18
Revised: 2016-03-23
Accepted: 2016-03-28
Published online: 2016-05-08

Abstract

Due to the repeated recurrence of Crohn's disease (CD), many CD patients have to undergo operative treatment. However, postoperative CD recurrence is common. Therefore, it is important for postoperative CD patients to realize the risk factors and predictors of postoperative recurrence in order to prevent recurrence and prolong remission. The purpose of the present review is to discuss the risk factors, prediction, prevention and postoperative management of postoperative CD recurrence.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Postoperative recurrence; Risk factors; Prediction; Prevention; Management

Guan LF, Li WB, Hu BW, Sun L, Liu TT. Risk factors, prediction, prevention and management of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 1993-2001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1993.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1993>

摘要

在克罗恩病(Crohn's disease, CD)反复发作的过程中, 许多患者需要行手术治疗, 而术后复发又是一个十分常见的问题。了解CD术后复发的危险因素、预测指标, 从而预防

背景资料

克罗恩病(Crohn's disease, CD)近年来发病率呈上升的趋势, 然而目前仍缺乏有效的根治手段, 手术切除病变肠段亦是临床上常见的治疗方案, 但手术并未起到根治的作用, 多次手术治疗会带来短肠综合征等问题, 以此术后如何延长临床缓解具有重要意义。本文对导致复发的危险因素、如何早期预测、预防及术后如何管理等问题的探讨, 为术后延长患者临床缓解提供一定的参考。

同行评议者

张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

■ 研究前沿

影响术后CD复发的危险因素中, 文献表明临床复发与性别、手术方式(腹腔镜或传统手术)无关, 而吸烟、透壁性病变、穿孔、广泛病变、肛周受累等是术后复发的危险因素, 而像病变的位置、吻合口的位置及方式等众多因素尚待进一步的研究证明. 预防术后复发的药物中, 硫唑嘌呤、生物制剂效果明显, 美沙拉秦作用微弱, 而其他治疗药物如益生菌、抗生素仍需要进一步研究.

复发、延长缓解, 对于CD术后患者有重要意义. 本文旨在探讨CD术后复发的危险因素、预测指标以及复发的预防, 并探讨术后患者如何更好地管理.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 克罗恩病; 术后复发; 危险因素; 预测; 预防; 管理

核心提示: 多数克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者需要行手术治疗, 但多数患者面临术后复发的危险. 本文对CD术后复发危险因素、预测指标、预防、管理等问题进行系统的阐述, 以期对于术后CD的临床治疗提供参考.

管丽芳, 李文波, 胡博文, 孙琳, 刘同亭. 克罗恩病术后复发的危险因素、预测、预防和管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1993-2001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1993.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1993>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)反复发作, 迁延不愈, 在漫长反复发作的过程中, 许多患者因狭窄、出血、穿孔等并发症的出现, 不得不行手术治疗. 然而, 手术并没有起到治愈的作用, 术后仍面临着较高的复发率, 吸烟等危险因素可以导致术后复发、缩短缓解时间, 而药物预防可以有效预防术后复发, 延长临床缓解时间. 近年来研究表明钙卫蛋白、乳铁蛋白水平可以作为监测术后复发的有效手段, 还应根据患者不同的病情, 定期行肠镜检查, 监测病情变化.

1 CD术后的复发

CD治疗多以内科保守治疗为主, 当出现肠梗阻、穿孔、化道出血等并发症时, 药物治疗常难以达到理想的效果, 从而采取手术治疗. 但是, 手术并未从根本上治愈CD, 术后仍有较高的复发率. CD术后复发分为内镜复发、临床复发、手术复发等多种概念. 内镜复发是指手术切除病变后, 再次出现肠道新损伤, 但并没有明显的临床症状, 现研究多以Rutgeerts等^[1]所提出的术后回肠末端评分系统评内镜下复发(表1). 临床复发是指手术切除病变肠管后, 患者出现CD相关临床症状并伴随内镜下复发. 手术复发是指病变肠管切除术后患者再次出现保守治疗无效的复发, 需再次行肠段切除或狭

窄形成术. 内镜复发出现时间早, 临床复发多滞后于内镜复发^[2]. 研究^[3-20]表明, 术后1年内内镜复发率为50.0%-93.0%, 术后1年临床复发率为6.1%-30.0%, 5年为17.0%-55.0%, 10年再次手术率为12.0%-70.0%. 近些年有关CD术后复发的临床数据如表2.

2 CD术后复发的危险因素

国内外学者对术后复发的危险因素进行了研究, 研究^[17,18,21-39]表明临床复发与性别、手术方式(腹腔镜或传统手术)无关, 而吸烟、透壁性病变、穿孔、广泛病变、肛周受累等是术后复发的危险因素, 而像病变的位置、吻合口的位置及方式等问题尚待进一步的研究证明(表3).

3 CD术后复发的预测

3.1 影像检查 CD术后复发对于CD患者而言十分常见, 检测术后复发的常见手段有内镜检查(结肠镜、胶囊内镜)、影像学检查[超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]等. 研究表明内镜复发远远早于临床复发, 临床复发往往滞后, 因此结肠镜检查是公认的评估回肠切除术后复发的金标准. 术后定期进行结肠镜检查, 并根据检查结果调整治疗方案, 可以降低未来时间内镜复发率, 术后内镜下病情严重程度可以有效地预测病情的发展, Rutgeerts评分为i0-i1患者术后1年无症状, 80%可保持术后3年轻微或无内镜复发, i3-i4术后92%的患者出现术后3年复发, i2的患者介于两者之间, 33%的患者术后3年病情进展为i4^[40].

3.2 实验室检查 早期发现术后复发, 对患者的预后及改善患者的生活质量具有重要意义. Yamamoto等^[41]在一项前瞻性研究, 研究纳入20例回肠切除术后6-12 mo, 处于缓解期的患者, 研究发现复发的患者钙卫蛋白和乳铁蛋白的水平明显高于缓解($P = 0.001$, $P = 0.038$), 钙卫蛋白 $\geq 170 \mu\text{g/g}$ 复发率高于低于此值者, 乳铁蛋白 $\geq 140 \mu\text{g/g}$ 复发率高于低于此值者, 钙卫蛋白预测术后复发的敏感性、特异性分别为83%、93%, 而乳铁蛋白为67%、71%, 研究表明二者对于检测术后复发具有重要意义, 而钙卫蛋白的敏感性、特异性更高. 并指出临床复发的患者与缓解期的患者白细胞计数(P

表 1 Rutgeerts评分

Rutgeerts评分	内镜下表现
i0	没有病变
i1	≤5个阿扶他溃疡
i2	>5个阿扶他溃疡且病灶间黏膜正常, 或较大的跳跃性病灶, 或病灶局限于回结肠吻合口
i3	弥漫性阿扶他回肠炎伴广泛黏膜炎症
i4	弥漫性炎症伴较大溃疡、结节和/或狭窄

■ 相关报道

Buisson提出的根据患者所具有的危险因素制定不同的药物预防措施, 制定肠镜检查的周期, 为术后更好地管理CD提供了重要参考。

表 2 有关CD术后复发率的相关数据

文献	1年内镜 复发率(%)	临床复发率(%)		手术复发率(%)
		1年	5年	
Bernell等 ^[3] 2000				25.0–45.0(10年)
Borley等 ^[4] 2002				33.0(5年), 57.0(10年)
Ardizzone等 ^[5] 2004	73.0–93.0		18.0–38.0	
Yamamoto ^[6] 2005				11.0–32.0(5年), 20.0–44.0(10年)
Cullen等 ^[7] 2007	80.0			
Katz等 ^[8] 2007	75.0			
Ng等 ^[28] 2009		28.0		5.0(1年)
Swoger等 ^[2] 2010				70.0(10年)
Borowiec等 ^[10] 2011			17.0–55.0	
Buisson等 ^[11] 2012	80.0		41.0	
Gao等 ^[13] 2012		6.1		
Hashash等 ^[14] 2013	90.0		50.0	
Yamamoto等 ^[15] 2013	50.0	30.0		
Riss等 ^[16] 2014				3.5(5年), 12.0(10年)
Vester-Andersen等 ^[17] 2014				32.0(5年)
Tursi等 ^[18] 2014	70.0–90.0			
Sartor等 ^[19] 2015			30.0–50.0	
Morar等 ^[20] 2015		8.3	42.8	

CD: 克罗恩病。

= 0.37)、血小板计数($P = 0.79$)、白蛋白($P = 0.69$)、C-反应蛋白($P = 0.26$)并无差别。Wright等^[42]研究发现术后处于缓解期患者的粪钙卫蛋白水平明显高于术后复者, 并指出粪钙卫蛋白对于监测术后复发较C-反应蛋白、CD活动指数更灵敏。

4 CD术后复发的预防

CD手术治疗后复发十分常见, 而多次手术切除病变肠管会导致短肠综合征等影响患者的生活质量, 早期预防术后复发, 延长临床缓解至关重要。术后预防复发, 以药物预防为主。大量研究表明术后药物预防, 可以延长术后患者的

术后缓解的时间, 降低术后复发率。术后预防用药常见药物有5-氨基水杨酸类、抗生素、益生菌、硫唑嘌呤以及生物制剂等。

4.1 5-氨基水杨酸类 一项荟萃分析^[43]通过分析4个试验的448例患者, 指出柳氮磺吡啶在预防复发无作用($RR = 0.97$, $95\%CI: 0.72-1.31$)。临床上美沙拉秦被广泛的应用于CD术后的预防, 然而其疗效仍有很大争议。Ardizzone等^[5]在一项随机对照试验中, 试验对照硫唑嘌呤2 mg/(kg·d)与美沙拉秦3 g/d, 发现美沙拉秦和硫唑嘌呤在预防术后复发作用上无差别。而有些研究^[12]指出美沙拉秦在预防术后复发的作用很微弱。

■ 创新盘点

本文从CD术后复发的危险因素、预测、预防及复发后的管理进行了系统的综述, 为术后CD患者的管理提供了参考, 具有一定的临床参考价值.

表 3 CD术后复发的危险因素

危险因素及相关文献	研究结果
基因	
Ahmad等 ^[21] 2002	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变是CD术后复发的重要危险因素
Büning ^[22] 等2004	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变患者更容易出现术后复发($P = 0.01$)
Alvarez-Lobos ^[23] 2005	<i>NOD2/CARD15</i> 基因突变的术患者后更容易复发($OR = 3.29$, 95%CI: 1.13–9.56)
Maconi等 ^[24] 2009	<i>CARD15</i> 基因突变与术后CD的复发无必然的关系
Germain等 ^[25] 2015	对137例行病变肠段切除术的患者进行分析得出 <i>CARD18</i> 危险等位基为纯合子是术后复发的重要的、独立的危险因素($OR = 7.56$, 95%CI: 1.13–50.37, $P = 0.036$), <i>NOD2/CARD15</i> 并不相关
年龄	
Scarpa等 ^[26] 2003	在术后5年随访中发现, 手术时年龄低于30岁与高于50岁者, 复发率为25.0% vs 0.0% ($P < 0.01$)
Ryan等 ^[27] 2004	首次手术治疗年龄低于19岁患者的术后复发的风险更高($RR = 1.98$, 95%CI: 1.60–2.40)
吸烟	
Reese等 ^[28] 2008	吸烟患者复发率双倍增加($OR = 2.15$, 95%CI: 1.42–3.27, $P < 0.001$)
Li等 ^[29] 2012	回顾性分析从不吸烟者、曾经吸烟者、持续吸烟者出现症状复发的时间54、45、32 mo ($P = 0.002$), 吸烟是独立的危险因素, 术后戒烟可有效地降低术后复发率, 因此强烈建议CD患者戒烟
Germain等 ^[25] 2015	吸烟是术后复发重要的、独立的危险因素($OR = 6.97$, 95%CI: 1.85–26.22, $P = 0.004$)
病程长短	
Bernell等 ^[3] 2000	病程长(0–14岁诊断)可以降低初次回盲部手术切除几率($RR = 0.70$, 95%CI: 0.50–0.90), 但对术后复发率没有影响
Van Assche等 ^[30] 2010	术前病程的长短是否影响术后复发仍不确定
病变位置	
Onali等 ^[31] 2009	回结肠切除术后内镜复发率高于其他位置切除术后(88.0% vs 42.0%, $P < 0.001$), 而其症状复发率低于其他位置者(37.0%–100.0%, $P < 0.001$)
Bechara等 ^[32] 2015	病变位于回结肠者术后复发率最高
Germain等 ^[25] 2015	通过对比病变位于回肠、结肠、回结肠、上消化道患者术后复发率, 得出病变位置与术后复发没有必然的关系($P = 0.650$)
Bernell等 ^[3] 2000	病变位于小肠或连续的回结肠者比回盲部、结直肠患者的复发率高
透壁病变	
Simillis等 ^[33] 2008	穿孔是导致术后高复发率的重要因素($HR = 1.50$, 95%CI: 1.16–1.93, $P = 0.002$).
Khoury等 ^[34] 2011	狭窄、透壁性病变患者术后复发的时间较短($OR = 12.10$, 95%CI: 1.80–80.90)($OR = 9.90$, 95%CI: 1.40–67.90)
肛周受累	
Bernell等 ^[3] 2000	对476例病变肠段切除术后分析病变累及肛周者复发风险增加($RR = 1.60$, 95%CI: 1.20–1.30)
Yang等 ^[35] 2011	肛周受累是导致术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)
切除病变长度	
Bernell等 ^[3] 2000	回肠末端切除超过50 cm术后复发率高($RR = 1.40$, 95%CI: 1.00–1.80)
Parente等 ^[36] 2004	切除肠段的长短并不是影响术后复发的危险因素
Yamamoto ^[6] 2005	切除长度并不是导致复发的确切因素
术后维持治疗	
McLeod等 ^[38] 2009	术后继续药物维持治疗可以降低复发率($OR = 0.13$, 95%CI: 0.01–0.78, $P = 0.021$)
手术方式(急诊手术或择期手术)	
Riss等 ^[16] 2014	择期行回结肠切除术患者5年内无需再次手术(97.2% vs 85.7% $HR = 5.6$, 95%CI: 1.20–27.00, $P = 0.0145$)
吻合位置	
Li等 ^[29] 2012	吻合口位置是术后复发的危险因素, 回肠(52.07 mo)、回结肠(46.27 mo)、结肠(25.67 mo)、回直肠(16 mo)($P = 0.001$)
Yamamoto ^[15] 2013	吻合口的位置并不影响术后复发

吻合类型	
Simillis等 ^[37] 2007	进行了一项荟萃分析指出吻合口的类型与术后吻合口周围复发无关(HR = 1.23, 95%CI: 0.52–2.92, $P = 0.64$)
McLeod等 ^[38] 2009	对不同吻合方式的患者进行11.9 mo随访发现, 端端吻合与侧侧吻合患者的术后复发率并无差异, 内镜复发率端端吻合为42.5%, 侧侧吻合为37.9%(95%CI: –21.0–11.9, $P = 0.55$), 症状复发率分别为21.9%、22.7%(95%CI: –13.2–15.3, $P = 0.92$)
Kono等 ^[39] 2011	Kono–S吻合方式中位内镜评分为2.6分, 传统吻合方式为3.4分($P = 0.008$)
Li等 ^[29] 2012	吻合类型是术后复发独立的危险因素(95%CI: 0.51, $P = 0.038$), 并指出术后的常见并发症是肠梗阻, 侧侧吻合的方式较端端吻合、端侧吻合因提供较大的肠腔而降低了肠梗阻的风险, 从而降低术后复发率
多次手术者	
Ng等 ^[9] 2009	再次手术治疗CD患者术后高于复发率明显高于初次手术者
Morar等 ^[20] 2015	通过回顾性分析142例CD患者, 多次手术切除可导致术后早期复发(HR = 1.9, 95%CI: 1.10–3.30, $P = 0.02$)
术后并发症	
Khoury等 ^[34] 2011	术后出现吻合口瘘、腹腔脓肿出现使患者更易复发
Morar等 ^[20] 2015	术后出现腹腔脓肿的患者维持临床缓解率大大降低

应用要点

本文参照近年来国内外研究资料, 综述了关于术后CD复发相关问题, 系统地讲述了CD复发的危险因素, 选择如何预测指标早期监测复发、如何选择药物预防再次复发以及根据危险因素系统的进行术后管理等问题, 对术后临床治疗具有指导意义。

CD: 克罗恩病。

4.2 硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤 研究^[44]表明术后服用硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤36 mo以上可以降低肠切除手术患者的再次手术几率。通过与安慰剂组对照, 发现硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤在能降低术后1年临床复发的风险同时还能降低严重的内镜下复发的风险(RR = 0.64, 95%CI: 0.44–0.92, NNT = 4)^[12]。巯嘌呤类在预防CD复发有一定的效果, 但是不能防止严重的内镜下复发^[45]。

4.3 生物制剂 众多研究表明英夫利昔及阿达木有助于降低术后复发率。一项有关抗肿瘤坏死因子的对照试验的荟萃分析^[45]指出无论是临床还是内镜复发, 抗肿瘤坏死因子都比硫唑嘌呤、美沙拉秦更有效。Schwartz等^[40]指出硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤在预防和治疗术后复发有一定的作用, 英夫利昔、阿达木更有效。

Regueiro等^[46]进行了的一项随机临床实验, 该研究中纳入了24例回肠结肠切除术后患者, 一组患者术后4 wk内给予5 mg/kg的英夫利昔作为研究组, 另一组给予安慰剂作为对照组, 研究表明1年内镜复发率研究组低于对照组[(9.1%(1/11) vs 84.6%(11/13)], 临床缓解研究组与对照组相比差异无统计学意义[80.0%(8/10) vs 53.8%(7/13)], 1年内组织学复发率分别为27.3%(3/13)与84.6%(11/13), 因此术后应用英夫利昔对于预防内镜及组织学复发是十分有效的。另有研究报道^[47], 术后应用英夫利昔的患者

术后1年复发率仅为9.1%。

阿达木作为一种人源性单克隆抗体, 其具有更高的安全。研究^[48]表明阿达木, 预防术后内镜复发比硫唑嘌呤、美沙拉秦更有效。为了研究英夫利昔与阿达木效果峰不同, Tursi等^[18]进行了一项开放性研究, 研究中纳入了回结肠术后伴高复发危险因素的患者, 将患者分成2组, 一组给予英夫利昔单抗(infliximab, IFX)(5 mg/kg 0、2、6 wk)或ADA(160 mg, 然后2 wk后80 mg, 此后40 mg/2 wk), 分别给药1年。1年后2组比较两组的临床复发率及中位CRP无显著性差异。

大量研究均肯定了抗肿瘤坏死因子在预防术后CD中的作用, 而近期的一项多中心的临床观察中结果却截然不同, 该研究纳入了3个不同国家、7个不同的CD管理中心的231例患者, 这些患者都是手术切除回肠末端的患者, 再次研究中Kotze等^[49]发现对于生物治疗与传统疗法并无明显差异。

4.4 其他 益生菌对于术后预防中所发挥的作用并无明显作用, 仍需要进一步的研究证明。Schwartz等^[40]指出益生菌在预防术后复发上的作用很微弱。Doherty等^[50]对此进行了一项荟萃分析结果同样表明益生菌并无法预防术后CD的患者再复发。

大量的研究表明肠道的细菌参与CD的始动和持续, 抗生素通过改变肠道菌群而发挥作

■ 名词解释

临床复发: 处于缓解期的患者再次出现与CD相关的症状;

手术复发: 患者出现需要再次手术治疗的复发。

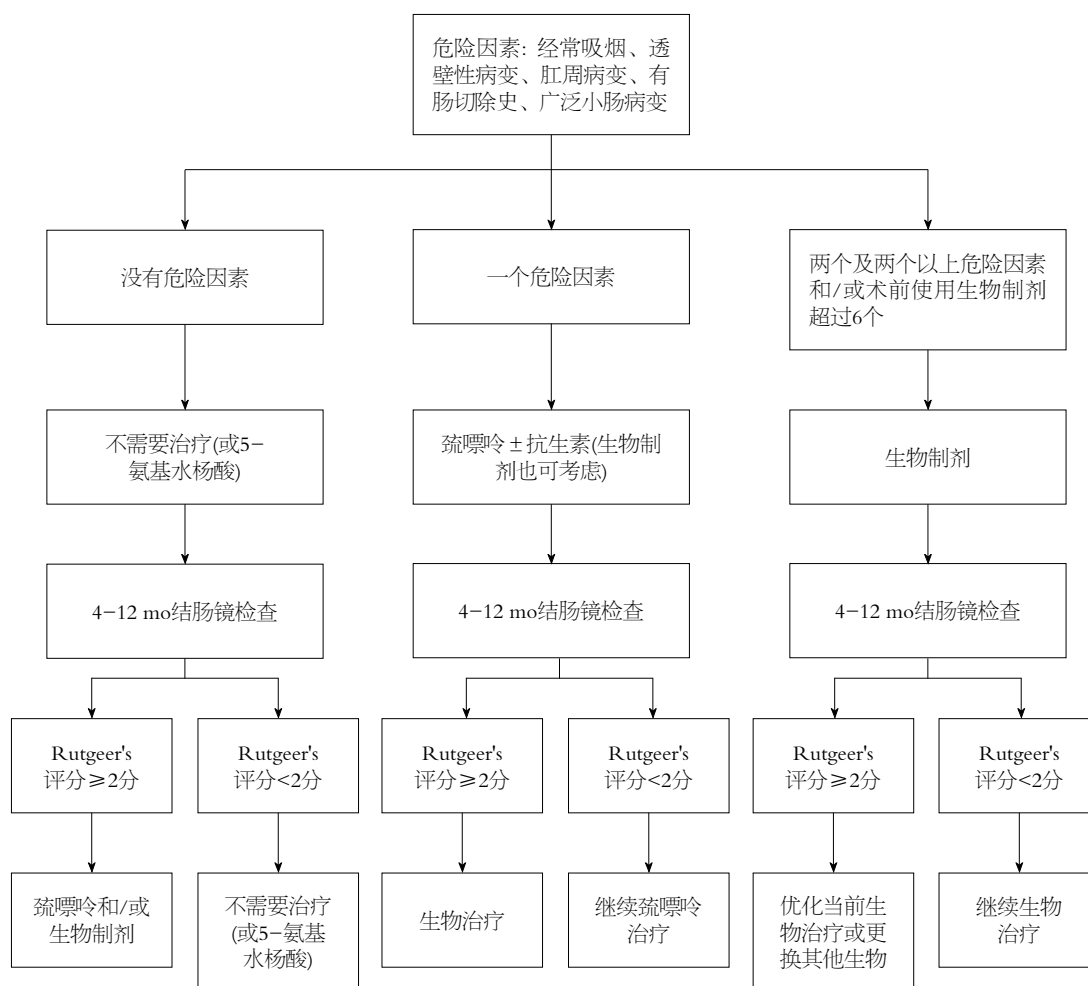


图1 CD术后的管理. CD: 克罗恩病.

用. 一项研究^[13]表明术后应用抗生素无论在预防临床还是内镜复发都有重要意义, 但是其作用不会超过1年. Doherty等^[50]对此进行了一项荟萃分析, 通过对硝基咪唑(甲硝唑、奥硝唑)与空白组对照研究, 表明硝基咪唑抗生素可以降低术后患者临床复发的风险($RR = 0.23$, $95\%CI: 0.09-0.57$, $NNT = 4$)及内镜复发的风险($RR = 0.44$; $95\%CI: 0.26-0.74$, $NNT = 4$), 然而应用抗生素停药后出现不良反应的风险也会增加($RR = 2.39$, $95\%CI: 1.5-3.7$). 术后短时间内应用抗生素具有重要意义, 术后预防需要长时间用药, 药物的不良反应制约了抗生素的应用. 术后抗生素如何应用仍需要大量的研究表明.

5 术后CD的管理

虽然CD术后易复发, 但是目前关于CD如何管理尚无统一的标准. 国内外众多学者建议根据导致术后复发的危险因素制订治疗方案.

Buisson等^[12]依据不同危险因素制定管理方案(图1).

6 结论

CD反复发作, 迁延不愈, 在漫长反复发作的过程中, 相当部分患者因狭窄、出血、穿孔等并发症的出现, 不得不行手术治疗, 然而手术并没有起到治愈的作用, 术后仍面临着高复发率. CD术后复发的危险因素目前被广泛接受的有吸烟、透壁性病变、穿孔、肛周累及等, 而仍有一些因素争议很大, 需要进一步的研究证明. 结肠镜检查是诊断术后复发、监测病情变化的金标准, 近年来研究发现术后复发患者的钙卫蛋白、乳铁蛋白水平明显高于临床缓解组, 对于监测术后病情的变化起到重要的作用. 降低术后复发, 药物预防十分重要. 目前研究表明应用巯唑嘌呤、6-巯基嘌呤及生物制剂临床作用效果确切, 但其他药物的疗效仍待进一步研究. 为降低术后CD的复发, 患者需要定期

复查结肠镜, 并根据其镜下表现及其危险因素来调整治疗方案。

7 参考文献

- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963 [PMID: 2394349]
- Swoger JM, Regueiro M. Postoperative Crohn's disease: how can we prevent it? *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 501-504 [PMID: 20594119 DOI: 10.1586/eci.10.33]
- Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; 231: 38-45 [PMID: 10636100 DOI: 10.1097/0000658-200001000-00006]
- Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, Clark T, Jewell DP, Kettlewell MG. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 377-383 [PMID: 12068198 DOI: 10.1007/s10350-004-6186-0]
- Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-740 [PMID: 15362028 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.06.051]
- Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3971-3979 [PMID: 15996018 DOI: 10.3748/wjg.v11.i26.3971]
- Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1369-1373 [PMID: 17600379 DOI: 10.1002/ibd.20220]
- Katz JA. Postoperative endoscopic surveillance in Crohn's disease: bottom up or top down? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 541-543 [PMID: 17725943 DOI: org/10.1016/j.gie.2007.02.060]
- Ng SC, Lied GA, Arebi N, Phillips RK, Kamm MA. Clinical and surgical recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection in a specialist unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 551-557 [PMID: 19182680 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328326a01e]
- Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: the state of the field. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 140-146 [PMID: 21499578 DOI: 10.1155/2011/591347]
- Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 453-460 [PMID: 22265329 DOI: 10.1016/j.dld.2011.12.018]
- Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 625-633 [PMID: 22313322 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x]
- Gao X, Yang RP, Chen MH, Xiao YL, He Y, Chen BL, Hu PJ. Risk factors for surgery and postoperative recurrence: analysis of a south China cohort with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1181-1191 [PMID: 22845663 DOI: 10.3109/00365521.2012.668931]
- Hashash JG, Ruiz Barcia MJ, Regueiro MD. Maintenance treatment of postoperative Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease Monitor* 2013; 13: 135-142
- Yamamoto T. Risk factors for symptomatic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease: a retrospective study in a Chinese population. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1540-1541 [PMID: 23609139 DOI: 10.1007/s11605-013-2203-8]
- Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P, Stift A. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 365-371 [PMID: 23982768 DOI: 10.1007/s10151-013-1061-4]
- Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Andersson M, Jess T, Bendtsen F. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003-2011 – a Danish population-based cohort study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1675-1683 [PMID: 25154681 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.07.010]
- Tursi A, Elisei W, Picchio M, Zampalatta C, Pelecca G, Faggiani R, Brandimarte G. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 1041-1046 [PMID: 24915941 DOI: 10.1007/s10151-014-1177-1]
- Sartor RB. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: how can we improve results? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 936-939 [PMID: 25576478 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.027]
- Morar PS, Faiz O, Hodgkinson JD, Zafar N, Koysombat K, Purcell M, Hart A, Warusavitarne J. Concomitant colonic disease (Montreal L3) and re-resectional surgery are predictors of clinical recurrence following ileocolonic resection for Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2015; 17: O247-O255 [PMID: 26291699 DOI: 10.1111/codi.13094]
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 854-866 [PMID: 11910336 DOI: 10.1053/gast.2002.32413]
- Büning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, Baier P, Bochow B, Ockenga J, Schmidt HH, Lochs H. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1073-1078 [PMID: 15142196 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01967.x]
- Alvarez-Lobos M, Arostegui JL, Sans M, Tassies

同行评价

本文对CD术后复发的危险因素、预测、预防和管理做了较全面的归纳和总结。参考引用文献广泛, 可以作为学术参考。对术后CD的临床治疗具有重要意义。

- D, Plaza S, Delgado S, Lacy AM, Pique JM, Yagüe J, Panés J. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242: 693-700 [PMID: 16244543 DOI: 10.1097/01.sla.0000186173.14696.ea]
- 24 Maconi G, Colombo E, Sampietro GM, Lamboglia F, D'Inca R, Daperno M, Cassinotti A, Sturniolo GC, Ardizzone S, Duca P, Porro GB, Annese V. CARD15 gene variants and risk of reoperation in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2483-2491 [PMID: 19638967 DOI: 10.1038/ajg.2009.413]
 - 25 Germain A, Guéant RM, Chamaillard M, Bresler L, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. CARD8 gene variant is a risk factor for recurrent surgery in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 938-942 [PMID: 26283210 DOI: 10.1016/j.dld.2015.07.013]
 - 26 Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, Pagano D, D'Amico DF. Risk factors for recurrence of stenosis in Crohn's disease. *Acta Biomed* 2003; 74 Suppl 2: 80-83 [PMID: 15055041]
 - 27 Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004; 187: 219-225 [PMID: 14769308 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.11.007]
 - 28 Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1213-1221 [PMID: 18762954 DOI: 10.1007/s00384-008-0542-9]
 - 29 Li Y, Zhu W, Zuo L, Zhang W, Gong J, Gu L, Cao L, Li N, Li J. Frequency and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after intestinal resection in the Chinese population. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1539-1547 [PMID: 22555673 DOI: 10.1007/s11605-012-1902-x]
 - 30 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101 [PMID: 21122490 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009]
 - 31 Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, Pallone F, Biancone L. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 246-252 [PMID: 18949525 DOI: 10.1007/s11605-008-0726-1]
 - 32 Bechara Cde S, Lacerda Filho A, Ferrari Mde L, Andrade DA, Luz MM, da Silva RG. Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 97-104 [PMID: 26176675 DOI: 10.1590/0100-69912015002006]
 - 33 Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 196-205 [PMID: 17900320 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x]
 - 34 Khoury W, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP. Factors associated with operative recurrence early after resection for Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1354-1360 [PMID: 21626229 DOI: 10.1007/s11605-011-1552-4]
 - 35 Yang RP, Gao X, Chen MH, Xiao YL, Chen BL, Hu PJ. [Risk factors for initial bowel resection and postoperative recurrence in patients with Crohn disease]. *Zhonghua Weichang Waikē Zazhi* 2011; 14: 176-180 [PMID: 21442478]
 - 36 Parente F, Sampietro GM, Molteni M, Greco S, Anderloni A, Sposito C, Danelli PG, Taschieri AM, Gallus S, Bianchi Porro G. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 959-968 [PMID: 15521843]
 - 37 Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1674-1687 [PMID: 17682822 DOI: 10.1007/s10350-007-9011-8]
 - 38 McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 919-927 [PMID: 19502857 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a4fa58]
 - 39 Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, Chisato N, Okamoto K, Katsuno H, Maeda K, Fujiya M, Kohgo Y, Furukawa H. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 586-592 [PMID: 21471760 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318208b90f]
 - 40 Schwartz M, Regueiro M. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence: an update for a new decade. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 95-100 [PMID: 21042888 DOI: 10.1007/s11894-010-0152-x]
 - 41 Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 368-374 [PMID: 24917985]
 - 42 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D,

- Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Jakobovits SL, Florin TH, Gibson PR, Debinski H, Macrae FA, Samuel D, Kronborg I, Radford-Smith G, Selby W, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Day AS, Desmond PV, Geary RB. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947.e1 [PMID: 25620670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.026]
- 43 Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629 [PMID: 21407190 DOI: 10.1038/ajg.2011.71]
- 44 Kristo I, Stift A, Bergmann M, Riss S. Surgical recurrence in Crohn's disease: Are we getting better? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6097-6100 [PMID: 26034346 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6097]
- 45 Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 191-196 [PMID: 25488057 DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.005]
- 46 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-50.e1; quiz 716 [PMID: 19109962 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.051]
- 47 Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W. Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1494-502.e1 [PMID: 24440221 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.035]
- 48 Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, Frigo AC, Fazio V, Marabotto E, Savarino V. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1731-1742 [PMID: 24019080 DOI: 10.1038/ajg.2013.287]
- 49 Kotze PG, Spinelli A, da Silva RN, de Barcelos IF, Teixeira FV, Saad-Hossne R, de Albuquerque IC, Olandoski M, da Silva Kotze LM, Suzuki Y, Yamada A, Takeuchi K, Sacchi M, Yamamoto T. Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study. *Intest Res* 2015; 13: 259-265 [PMID: 26131001 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.259]
- 50 Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 802-809 [PMID: 20055785 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04231.x]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展

蒋元烨, 曹勤

背景资料

大肠息肉, 尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险, 故关于其切除术后复发相关因素的研究越来越受到医学工作者的关注与重视, 但目前此类研究尚缺乏。

蒋元烨, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

蒋元烨, 主治医师, 主要从事消化内镜及脂肪肝方向的研究。

作者贡献分布: 本文由蒋元烨综述; 曹勤审核。

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

收稿日期: 2016-02-18
修回日期: 2016-03-27
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-05-08

Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps

Yuan-Ye Jiang, Qin Cao

Yuan-Ye Jiang, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

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

Received: 2016-02-18
Revised: 2016-03-27
Accepted: 2016-04-06
Published online: 2016-05-08

Abstract

Colorectal polyps are growths projecting into the mucosal surface of the colon lumen. Colorectal polyps, especially colorectal adenomas, are

considered precancerous lesions of colorectal cancer. With the continuous development of endoscopic technology, endoscopic treatment of colon polyps has been used widely. However, the recurrence rate is high, and the risk of recurrence and malignant transformation still exists. Therefore, more and more attention has been paid to the recurrence related factors after the resection of colorectal polyps. This article will review the latest progress in the research of factors related to recurrence after resection of colorectal polyps.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Recurrence after resection; Related factors

Jiang YY, Cao Q. Latest progress in research of factors associated with recurrence after resection of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2002-2009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2002>

摘要

大肠息肉是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物。大肠息肉尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险, 故关于其切除术后复发相关因素越来越受到医学工作者的关注与重视。本文将对其复发相关因素的最新进展作简要综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 宁守斌, 主任医师, 中国人民解放军空军总医院消化内科

关键词: 大肠息肉; 切除术后复发; 相关因素

核心提示: 大肠息肉目前最常见的治疗方式就是内镜下治疗, 但是其术后复发率较高, 根据文献报道, 其复发与性别、年龄、饮食、烟酒嗜好、息肉数目、直径、类型、瘤变程度、家族史、幽门螺杆菌感染、胆囊疾病、代谢类疾病等因素密切相关。本文总结了近几年来大肠息肉术后复发的常见因素, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作提供指导。

蒋元烨, 曹勤. 大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2002-2009 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2002>

0 引言

大肠息肉(colorectal polyps)是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, 是结肠发病率最高的良性肿瘤。这种传统意义上的“息肉”分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉两类。腺瘤性息肉上皮增生活跃, 多伴有上皮内瘤变, 可以恶变成腺癌; 非腺瘤性息肉一般不恶变, 但如伴有上皮内瘤变则也可恶变。随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险。腺瘤性息肉的复发过程复杂, 受到多种因素的影响, 目前关于复发的原因及机制尚不十分明确。国外研究报道, 直肠腺瘤摘除后3-5年内的复发率在20%-50%^[1,2]。国内有研究报道, 1年内累计复发率为38.1%, 2年内累计复发率为78.2%^[3]。Rosa等^[4]研究发现首次内镜下腺瘤切除术后第8年腺瘤复发率达到高峰, 而继续随访发现此后复发率逐年降低。本文就大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展作简要综述, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作中提供指导。

1 易复发因素

1.1 性别 Simunic等^[5]研究发现, 男性大肠腺瘤患者内镜下治疗后再检出率高于女性患者, 其原因可能与体内雌激素及黄体酮比例有关, 随机对照试验证实雌激素受体对抑癌基因有潜在的调节作用^[6]。Viel等^[7]报道在单因素分

析中男性患者大肠腺瘤内镜下治疗后再发的时间明显比女性患者延迟(HR = 0.63, 95%CI: 0.44-0.90)。Regula等^[8]通过对一项50148人参加的结肠镜筛查进行横断面分析, 结果表明男性是进展期腺瘤(直径>1 cm或伴有管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合型腺瘤及重度异型性)独立的危险因素, OR值为1.73, 95%CI: 1.52-1.98, $P < 0.001$ 。

1.2 年龄 结直肠息肉是肠黏膜上皮成熟异常, 或增生与死亡失衡所致, 其在各年龄段均可发病。随着年龄的增加, 结直肠息肉的发病率, 以及多部位、多发性及较大息肉的发生率也随之增加^[9,10]。Sato等^[11]研究认为年龄是大肠腺瘤的危险因素之一。Barreda等^[12]认为年龄>50岁为危险因素。Diamond等^[13]研究发现大肠腺瘤好发年龄在50岁以后, 每增加10岁, 大肠腺瘤的发生率也相应升高。Parente等^[14]、高炳霞等^[15]和张燕萍等^[16]研究发现随着年龄的增加, 大肠腺瘤发生也逐渐增加。闫彩文等^[17]研究发现大肠腺瘤在50岁以上发病率显著增加, 50-60岁大肠腺瘤的发病率为20%-25%, 超过70岁的大肠腺瘤发生率增至50%。Yamaji等^[18]认为性别及年龄是腺瘤性息肉切除术后复发的独立危险因素, 男性及年龄大者再发风险高。但是国内也有部分报道认为年龄和性别并非腺瘤复发的独立危险因素^[19-21]。

1.3 饮食 纤维素对结直肠息肉的影响有较多报道, 研究^[22]表明增加膳食中纤维素的摄入能降低大肠息肉及大肠癌发生的风险。这与纤维素在大肠中经厌氧菌酵解可产生短链脂肪酸, 而后者具有诱导细胞分化、凋亡、抑制细胞增殖的作用相关。Platz等^[23]研究发现, 不可溶性纤维(如蔬菜)在减少腺瘤样息肉的发生率上无明显作用, 而可溶性纤维(如水果)则可能有重要的保护作用。日本的一项饮食因素与肿瘤死亡率的研究中发现高动物蛋白及高动物性食物(禽蛋、肉类、牛奶、鱼类等)的摄入与大肠肿瘤的发生呈明显正相关, 而植物性食物(蔬菜、水果、谷物)则呈负相关^[24]。马来西亚的学者也有类似的研究报道^[25]。

1.4 烟酒嗜好 香烟中含有多环芳烃、杂环胺、芳香胺、亚硝胺等多种致癌物质。现已证实吸烟与多种肿瘤相关。究其原因, 一方面与香烟中的致癌物质可与DNA相结合形成DNA加合物, 干扰细胞复制, 影响DNA的修复; 另

■ 研究前沿

目前国内外尚无统一的息肉术后随访策略, 如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化随访策略, 既能使患者少受肠道准备及结肠镜检查的痛苦, 节省医疗资源, 又可以使患者受益最佳, 制定更合理的随访方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务。

■ 相关报道

Bobe等通过在息肉预防试验中饮食摄入黄酮醇研究发现, 白介素-6可以作为一个防止高风险腺瘤复发的潜在指标, 但是缺乏更大样本的研究, 目前也仍未有简易方便确切可以预测大肠息肉术后复发情况的指标。

一方面与吸烟时烟草中的一氧化碳导致血液中碳氧血红蛋白的大量生成, 引起组织缺氧, 破坏DNA、脂质和蛋白质相关^[26-28]。吸烟者比不吸烟者更易出现息肉多发, 且更易发生腺瘤。许多研究^[29-32]资料均支持吸烟是大肠腺瘤发生的危险因素, 且吸烟年数、量与腺瘤发病危险性呈显著正相关。Martínez等^[33]发现远端结直肠息肉的APC和KRAS基因突变与吸烟相关。饮酒是大肠息肉发生的独立危险因素, 酒精摄入可增加大肠增生性息肉和腺瘤的发生^[34], 其摄入量>51.3 g/d与直肠腺瘤的发病率有阳性联系^[35-37]。Baron等^[38]及Reid等^[39]在研究中均发现吸烟及饮酒等不良生活嗜好均可诱发腺瘤复发, 增加腺瘤复发的风险, 导致男性患者的复发率偏高。

1.5 息肉数目、直径、类型与瘤变程度 腺瘤性息肉的数目、直径、类型及腺瘤的瘤变程度等因素在腺瘤复发过程中发挥着重要作用, 这些危险因素的重要性得到了国内外部分研究结果的支持^[5,40-42]。Terpstra等^[43]研究发现腺瘤直径≥1 cm时, 其正常黏膜增长速度也可能加快, 可能导致腺瘤更易复发。直径>1 cm的腺瘤的正常黏膜增殖速度加快, 这能对直径>1 cm的腺瘤较高复发率进行部分解释。绒毛状结构与管状结构相比, 前者使腺瘤表面积增加, 其提高腺瘤复发的机制与直径较大的腺瘤更易复发的机制相似^[44]。我国5个医疗中心的统计结果显示, 进展性大肠腺瘤摘除后1、5年的再发率分别高达59.46%和78.07%^[45]。Laiyemo等^[46]报道首次肠镜息肉切除后在低危人群中进展期腺瘤的累积再发率为3.6%, 而在高危人群中为38.9%, 其还对基线肠镜中4年内有随访记录的患者进行远期随访发现4年内再发腺瘤的人群比未再发腺瘤的人群远期再发腺瘤的概率大(45.6% vs 24.5%, $P<0.001$)。Saini等^[47]认为3个或以上腺瘤及高级别内瘤变腺瘤患者为术后腺瘤高复发率人群, 其RR值分别为2.52及1.84。Viel等^[7]报道在单因素分析中腺瘤的数量显著缩短腺瘤再发的时间(HR = 1.20, 95% CI: 1.06-1.35), 而多因素分析中仅有息肉的数目与腺瘤的高再发率有关, 而息肉的部位、大小及人口学特征并非腺瘤再发的相关风险因素。Chung等^[48]研究发现基线肠镜检查中高危人群(进展期腺瘤或腺瘤≥3枚)术后随访5年累积再发率显著高于低危人

群(腺瘤≤2枚且直径<1.0 cm), 分别为57.3%及45.8%($P<0.001$), 再发进展期腺瘤的概率在两组中分别为12.2%及2.0%, 差异具有显著性, 其中息肉数目≥3枚及直径≥1.0 cm为独立的危险因素。

1.6 其他复发相关可能因素

1.6.1 家族史: 有研究^[49-51]发现, 在有大肠癌家族史的人群中, 大肠腺瘤的发病率以及腺瘤癌变的风险也高于普通人群。美国胃肠病学会2008年结直肠癌筛查指南建议: 普通人群从50岁开始, 每10年进行一次结肠镜检查; 一级亲属有大肠癌病史人群从40岁开始每5年进行一次结肠镜检查, 或者比患大肠癌的一级亲属诊断时年龄提前10年开始, 每5年进行一次结肠镜检查^[52]。

1.6.2 幽门螺杆菌: 关于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与大肠息肉间因果关系的研究在不断发生变化, 早先国内外一些研究并不认为*H. pylori*与大肠息肉之间具有相关性, 但目前有研究认为*H. pylori*感染与大肠息肉的发生具有相关性。*H. pylori*感染可导致肠道内分泌异常, 诱导血浆胃泌素17及环氧合酶2表达, 营养肠黏膜, 刺激肠黏膜增生, 促进息肉生长^[53]。Selgrad等^[54]研究发现, 大肠息肉患病率在*H. pylori*感染组占63.4%, 而且*H. pylori*感染多发生在增生性息肉和低级别上皮内瘤变腺瘤患者中, *H. pylori*是大肠肿瘤发展的危险因素^[54,55]。*H. pylori*也可通过释放抗原, 引起全身免疫反应及肠黏膜损害, 致息肉形成。

1.6.3 胆囊疾病: 许多研究将胆囊疾病史尤其是有胆囊切除史作为大肠息肉发生的危险因素。胆系疾病可能是内脏自主神经病变的一个标志, 内脏自主神经病变会导致胆囊排空功能障碍和肠道传输时间延长。有学者认为, 胆囊炎发病后, 胆汁中胆酸浓度较前增高, 而胆汁酸的代谢产物则增强了对结肠的致癌作用^[56]。高爽等^[57]研究发现, 结直肠息肉组胆囊息肉样病变的发生率明显高于非结直肠息肉组, 提示结直肠息肉与胆囊息肉样病变有关系。Vinikoor等^[58]的研究结果表明, 胆囊切除术后会增加结直肠腺瘤性息肉的复发几率。国外曾有学者对胆系疾病与大肠息肉进行荟萃分析报道^[59], 42543例结肠腺瘤患者中, 28281例患者中有胆系疾病或曾行胆囊切除术。

1.6.4 代谢疾病: 胰岛素抵抗是代谢综合征

的关键, Keku等^[60]研究显示空腹血浆胰岛素水平升高和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)^[61]是结直肠腺瘤的危险因素, 胰岛素可作用于腺瘤癌序列中由初期的正常黏膜细胞凋亡减少, 促进大肠腺瘤的发展^[60]。国外多项研究^[62,63]发现, 高体质量指数(body mass index, BMI)会增加大肠息肉的患病风险, 尤其是在腺瘤性息肉和增生性息肉方面。王娜等^[64]研究提示BMI ≥ 28 kg/m²的肥胖人群, 其患大肠腺瘤的危险度为正常人的2.48倍; 而肥胖男性的患病风险显著高于女性, 其患大肠腺瘤的危险度是正常人的4.10倍。Lee等^[65]报道肥胖症患者易发生肠息肉, 从分子学角度分析其原因可能为胰岛素及IGF-1可刺激非晚期息肉向晚期息肉发展。高脂血症可影响结直肠腺瘤的发生, 尤其是高甘油三酯血症及高密度脂蛋白降低作用更为明显^[66]。Sun等^[67]研究发现高甘油三酯血症是大肠腺瘤的危险因素。

但是代谢疾病与患者年龄、性别和基础疾病等多种因素有关, 并且对结直肠腺瘤发生和发展的影响是长期作用的结果, 二者之间的关系十分复杂, 对回顾性研究的结果进行解读十分困难, 因此对于代谢水平与大肠息肉或腺瘤性息肉的是否相关这一问题尚需要更多的高质量的研究。

1.6.5 漏诊: 研究表明, 肠道准备不充分的人群(包括肠道准备欠佳和准备差)腺瘤再检出率较肠道准备充分的人群显著升高, Ahn等^[68]在一项前瞻性研究中同一天对149位被检者连续行2次肠镜检查发现息肉、腺瘤及进展期腺瘤的漏诊率分别为16.8%、17.0%及5.4%, 其中第一次肠镜中息肉越小或数目越多越容易被漏诊, 直径 ≤ 5 mm的息肉漏诊率高达22.9%, 第一次肠镜检查发现1枚、2枚、3枚及3枚以上息肉的患者漏诊率分别为14%、28%、44%及66%。van Rijn等^[69]通过六项研究共465例患者的meta分析发现息肉的总体漏诊率为22%, 对于直径 ≥ 10 mm的腺瘤性息肉, 漏诊率约为2.1%, 5-10 mm的腺瘤漏诊率可达到13%, 当腺瘤的直径 ≤ 5 mm时, 漏诊的息肉可达到26%。近几年的国外文献报道^[70,71]结肠镜检查时漏诊的腺瘤约为12%-47%。大部分学者认为足够的退镜时间可有效的降低腺瘤的漏诊率, 美国结直肠癌多学会工作组、美国消化内镜协

会、美国胃肠病协会工作组等一致建议肠镜检查退镜时间不少于6 min以确保肠镜检查高质量^[72]。

2 预防

Aslam等^[73]提出一个富含矿物的来源于红色海洋藻类提取物大西洋红藻, 可作为化学预防结肠息肉形成的膳食补充。Bobe等^[74]通过在息肉预防试验中饮食摄入黄酮醇研究发现, 白介素-6可以作为一个防止高风险腺瘤复发的潜在指标及作为一个预防结肠癌膳食中摄入黄酮醇的反应指标。Huang等^[75]研究发现阿托伐他汀通过甲羟戊酸和异戊二烯化通路能诱导体外细胞凋亡。阿托伐他汀虽然不能有效地防止小鼠模型息肉形成, 但能有效地减缓裸鼠模型肿瘤的生长, 降低的肿瘤的生长可以说明增加的细胞凋亡。部分研究发现结直肠腺瘤患者的肠道黏膜处于持续性慢性炎症状态, 故非甾体类抗炎药的应用可能在预防患者术后复发中发挥一定的作用^[76]。由于上述药物胃肠道和心血管的不良反较明显或医疗成本较高, 并不适合用于一般危险度人群的预防^[77,78]。另外, 补充钙剂和维生素D、纤维素饮食及其肠道代谢物短链脂肪酸可能也具有一定的预防大肠癌的作用^[79-81]。但目前尚缺乏直接的临床试验对上述药物长期使用的安全性和疗效作相关评价。

3 结论

对于大肠腺瘤术后如何随访, 2012年美国结直肠癌多学会工作组(United States Multi-Society Task Force, MSTF)在大肠息肉切除后随访指南共识意见中提出: 高危人群(包括进展期腺瘤及腺瘤数目 ≥ 3 枚)内镜下治疗后建议每3年复查一次结肠镜, 低危人群(1枚或2枚管状腺瘤不伴有高级别上皮内瘤变)内镜下治疗后建议每5-10年复查一次结肠镜, 基本与2006年指南相同, 但其强调多发腺瘤数目在10枚以上者结肠镜随访问隔因 < 3 年^[82]。国内外目前尚无统一的随访策略, 目前国内学者大多要求腺瘤患者的随访要较国外推荐的随访策略更加密切, 随访问期更短。如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化的随访策略, 是否可以以对腺瘤性息肉患者进行更细致的危险分层, 是否可以制定一个评分标准, 既能使患者少受

■ 创新盘点

本文对近年来国内外对大肠息肉切除术后复发的相关研究进行系统梳理、回顾及总结, 内容较为全面。

■应用要点

大肠息肉尤其是腺瘤性息肉被认为是癌前病变, 切除后的腺瘤性息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险。本文对大肠息肉切除术后复发相关因素研究的最新进展进行了综述, 对临床工作具有一定的指导意义。

肠道准备及行结肠镜检查时的痛苦, 节省医疗资源, 又可以使患者受益最佳, 从而制定更合理的随访方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务。

4 参考文献

- Ji JS, Choi KY, Lee WC, Lee BI, Park SH, Choi H, Kim BW, Chae HS, Park YM, Park YJ. Endoscopic and histopathologic predictors of recurrence of colorectal adenoma on lowering the miss rate. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 196-202 [PMID: 19721855 DOI: 10.3904/kjim.2009.24.3.196]
- Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]
- 王俊, 刘希双, 王光兰, 戴素梅, 张黎明. 结肠息肉病理分析及电切后复发情况. *中国内镜杂志* 2013; 19: 645-648
- Rosa I, Fidalgo P, Soares J, Vinga S, Oliveira C, Silva JP, Ferro SM, Chaves P, Oliveira AG, Leitão CN. Adenoma incidence decreases under the effect of polypectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1243-1248 [PMID: 22468088]
- Simunic M, Perkovic N, Rosic-Despalatovic B, Tonkic A, Ardalic Z, Titlic M, Maras-Simunic M. Colonoscopic Polypectomies and Recommendations on the Colonoscopy Follow-up Intervals Depending on Endoscopic and Histopathological Findings. *Acta Inform Med* 2013; 21: 166-169 [PMID: 24167384]
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Campbell LL, White E. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004 [PMID: 14999111]
- Viel JF, Studer JM, Ottignon Y, Hirsch JP. Predictors of colorectal polyp recurrence after the first polypectomy in private practice settings: a cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e50990 [PMID: 23226555 DOI: 10.1371/journal.pone.0050990]
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-1872 [PMID: 17079760 DOI: 10.1056/NEJMoa054967]
- 刘国伟, 蔡全才. 无症状平均风险人群大肠癌的筛查. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2958-2963
- Kim YG, Jang BI, Kim DH, Moon HJ, Oh HJ, Kim TN, Lee HM. A matched case-control study using the propensity score on differences in the characteristics of colorectal polyps between younger and older Koreans: Proximal shift in the distribution of colorectal polyps among older Koreans. *Gut Liver* 2010; 4: 481-487 [PMID: 21253296 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.481]
- Sato Y, Nozaki R, Yamada K, Takano M, Haruma K. Relation between obesity and adenomatous polyps of the large bowel. *Dig Endosc* 2009; 21: 154-157 [PMID: 19691761 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00877.x]
- Barreda B F, Combe G J, Valdez P LA, Sánchez L J. [Clinical aspects in polyps of the colon]. *Rev Gastroenterol Peru* 2007; 27: 131-147 [PMID: 17712391]
- Diamond SJ, Enestvedt BK, Jiang Z, Holub JL, Gupta M, Lieberman DA, Eisen GM. Adenoma detection rate increases with each decade of life after 50 years of age. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 135-140 [PMID: 21612774]
- Parente F, Bargiggia S, Boemo C, Vailati C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Gallus S. Anatomic distribution of cancers and colorectal adenomas according to age and sex and relationship between proximal and distal neoplasms in an i-FOBT-positive average-risk Italian screening cohort. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 57-64 [PMID: 23975054]
- 高炳霞, 林香春, 刘红, 吴静, 常岩芹, 郭晶, 袁世平, 卢月霞. 年龄、性别及肥胖与大肠腺瘤关系的初步探讨. *实用临床医药杂志* 2011; 15: 14-16
- 张燕萍, 李西梅. 两个年龄组结肠息肉的临床特征分析. *宁夏医学杂志* 2011; 33: 56-57
- 闫彩文, 郭霞, 李飞, 闫秀英. 不同年龄组大肠息肉的内镜及病理分析. *基层医学论坛* 2008; 12: 1087-1089
- Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, Wada R, Doi H, Omata M. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004; 53: 568-572 [PMID: 15016753 DOI: 10.1136/gut.2003.026112]
- 李光春, 司志雯, 吴洪磊, 周成军, 朱孔锡, 刘斌, 郭建强. 大肠腺瘤性息肉经内镜切除后高复发人群的筛查. *山东大学学报(医学版)* 2014; 52: 92-95, 100
- 陈羽, 吴礼浩, 马伟钦, 何兴祥. 他汀类药物预防结肠直肠癌的Meta分析. *现代消化及介入诊疗* 2014; 19: 368-372
- 陆伟, 王璐, 刘军, 张竞秋, 李永坤, 汪刘华, 汤东, 王道荣. 腹腔镜联合辅助化疗及内镜治疗进展期结肠癌合并腺瘤的应用研究. *中国现代普通外科进展* 2012; 15: 601-605
- 房静远. 纤维素饮食及其代谢产物与结肠直肠癌的化学预防. *胃肠病学* 2008; 13: 707-709
- Platz EA, Giovannucci E, Rimm EB, Rockett HR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 661-670 [PMID: 9298572]
- Cai YQ, Aoshima K, Katoh T, Teranishi H, Kasuya M. The relationship between diet and morality of cancer and non-communicable disease in Japan. *Journal of Nanjing Medical University* 2003; 17: 10-17
- Ramadas A, Kandiah M. Food intake and colorectal adenomas: a case-control study in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10: 925-932 [PMID: 20104992]
- Gao Y, Hayes RB, Huang WY, Caporaso NE,

- Burdette L, Yeager M, Chanock SJ, Berndt SI. DNA repair gene polymorphisms and tobacco smoking in the risk for colorectal adenomas. *Carcinogenesis* 2011; 32: 882-887 [PMID: 21504893 DOI: 10.1093/carcin/bgr071]
- 27 张懿义, 张晨鹏, 孙晓光, 黄钢. 吸烟对结直肠癌发生发展的影响研究. *中国全科医学* 2011; 14: 3322-3324
- 28 Siamakpour-Reihani S, Scarbrough PM, Wang F, Spasojevic I, Base K, Sedjo R, D'Agostino RB, Il'yasova D. Systemic markers of oxidative status and colorectal adenomatous polyps. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 587-591 [PMID: 22695388 DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.05.001]
- 29 Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W. Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1050-1058 [PMID: 18304959 DOI: 10.1093/aje/kwm400]
- 30 Toyomura K, Yamaguchi K, Kawamoto H, Tabata S, Shimizu E, Mineshita M, Ogawa S, Lee KY, Kono S. Relation of cigarette smoking and alcohol use to colorectal adenomas by subsite: the self-defense forces health study. *Cancer Sci* 2004; 95: 72-76 [PMID: 14720330]
- 31 Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, Brenner H. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 870-876 [PMID: 20670694 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.07.004]
- 32 Hassan C, Pickhardt PJ, Marmo R, Choi JR. Impact of lifestyle factors on colorectal polyp detection in the screening setting. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1328-1333 [PMID: 20706078 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e10daa]
- 33 Martínez F, Fernández-Martos C, Quintana MJ, Castells A, Llombart A, Irigüez F, Guillem V, Dasí F. APC and KRAS mutations in distal colorectal polyps are related to smoking habits in men: results of a cross-sectional study. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 664-671 [PMID: 21865138]
- 34 Kahn HS, Tatham LM, Thun MJ, Heath CW. Risk factors for self-reported colon polyps. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 303-310 [PMID: 9613885]
- 35 Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 337-342 [PMID: 10223753 DOI: 10.1007/BF02236350]
- 36 Tiemersma EW, Wark PA, Ocké MC, Bunschoten A, Otten MH, Kok FJ, Kampman E. Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 419-425 [PMID: 12750236]
- 37 周晓东, 吕农华. 大肠癌的流行病学研究现状. *现代消化及介入诊疗* 2006; 11: 149-151
- 38 Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57-62 [PMID: 9428784 DOI: 10.1093/jnci/90.1.57]
- 39 Reid ME, Marshall JR, Roe D, Lebowitz M, Alberts D, Battacharyya AK, Martinez ME. Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1006-1011 [PMID: 14578135]
- 40 Huang Y, Gong W, Su B, Zhi F, Liu S, Bai Y, Jiang B. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol* 2010; 45: 838-845 [PMID: 20336471]
- 41 Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 433-437 [PMID: 10744815]
- 42 李建国, 徐扬, 姜明明. 结直肠腺瘤性息肉电切术后复发危险因素及随访间期探讨. *医学临床研究* 2013; 30: 66-68
- 43 Terpstra OT, van Blankenstein M, Dees J, Eilers GA. Abnormal pattern of cell proliferation in the entire colonic mucosa of patients with colon adenoma or cancer. *Gastroenterology* 1987; 92: 704-708 [PMID: 3817391]
- 44 方阳, 周宏, 倪海真, 叶乐驰, 黄河. 2型糖尿病与结直肠腺瘤性息肉危险性的相关性研究. *中国医刊* 2012; 47: 54-56
- 45 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]
- 46 Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, Lanza E, Cross AJ, Schatzkin A, Schoen RE. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 562-567; quiz 497 [PMID: 19138760 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.009]
- 47 Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 614-626 [PMID: 16996358 DOI: 10.1016/j.gie.2006.06.057]
- 48 Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Kim D, Park MJ, Kim SG, Song IS, Kim JS. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. *Gut* 2011; 60: 1537-1543 [PMID: 21427200]
- 49 Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, Boer R, Looman CW, van Ballegooijen M. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2287-2293 [PMID: 20981482 DOI: 10.1007/s10552-010-9654-y]
- 50 Del Vecchio Blanco G, Cretella M, Paoluzzi OA, Caruso A, Mannisi E, Servadei F, Romeo S, Grasso E, Sileri P, Giannelli M, Biancone L, Palmieri G, Pallone F. Adenoma, advanced adenoma and colorectal cancer prevalence in asymptomatic 40-

■名词解释

大肠息肉: 是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, 是结肠发病率最高的良性肿瘤。传统意义上的“息肉”分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉两类。腺瘤性息肉上皮增生活跃, 多伴有上皮内瘤变, 可以恶变成腺癌; 非腺瘤性息肉一般不恶变, 但伴有上皮内瘤变则也可恶变。

■ 同行评价

本文可读性较好,
有一定的临床使
用实用价值.

- 51 de Jong AE, Vasen HF. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 367-370 [PMID: 17122453]
- 52 Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750 [PMID: 19240699]
- 53 郑荣娟, 胡爱萍, 李海英, 郝丽君, 唐文君, 吴贵恺, 张志勇. 结肠息肉、结肠癌患者HP感染与血浆胃泌素-17及环氧化酶-2的相关性. *天津医药* 2012; 40: 734-735
- 54 Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701]
- 55 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 56 王坚, 施维锦, 仇宗江, 徐家虹, 陈玉龙, 龚亦群, 王平治. 胆囊切除、胆囊结石与大肠癌. *肝胆胰外科杂志* 1999; 11: 114-115
- 57 高爽, 王学梅, 欧国成. 大肠息肉与胆囊息肉样病变的相关性. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3118-3121
- 58 Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1523-1525 [PMID: 17627020]
- 59 Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36: 2202-2209 [PMID: 22562454]
- 60 Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmons JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2076-2081 [PMID: 16172212]
- 61 Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology* 2005; 129: 464-475 [PMID: 16083703]
- 62 Wernli KJ, Newcomb PA, Wang Y, Makar KW, Shadman M, Chia VM, Burnett-Hartman A, Wurscher MA, Zheng Y, Mandelson MT. Body size, IGF and growth hormone polymorphisms, and colorectal adenomas and hyperplastic polyps. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 305-309 [PMID: 20580999]
- 63 Leitzmann MF, Flood A, Ferrucci LM, Schoenfeld P, Cash B, Schatzkin A, Cross AJ. Adiposity in relation to colorectal adenomas and hyperplastic polyps in women. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1497-1507 [PMID: 19387851 DOI: 10.1007/s10552-009-9346-7]
- 64 王娜, 黄志刚, 陈锡美, 叶荣菊, 王伟, 张霞, 张建培. 肥胖与大肠腺瘤关系的临床及分子机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3283-3288
- 65 Lee YJ, Myung SK, Cho B, Park BJ, Park JH, Ju W, Park MS, Choi JH. Adiposity and the risk of colorectal adenomatous polyps: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1021-1035 [PMID: 21604177]
- 66 李传凤, 李军, 白鹏, 吕愈敏. 结直肠腺瘤与患者血脂代谢水平. *北京大学学报* 2011; 43: 432-435
- 67 Sun ZJ, Huang YH, Wu JS, Yang YC, Chang YF, Lu FH, Chang CJ. The association of serum lipids with the histological pattern of rectosigmoid adenoma in Taiwanese adults. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 54 [PMID: 21575164 DOI: 10.1186/1471-230x-11-54]
- 68 Ahn SB, Han DS, Bae JH, Byun TJ, Kim JP, Eun CS. The miss rate for colorectal adenoma determined by Quality-Adjusted, Back-to-Back Colonoscopies. *Gut Liver* 2012; 6: 64-70 [PMID: 22375173]
- 69 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350 [PMID: 16454841]
- 70 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446]
- 71 Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008; 57: 1406-1412 [PMID: 18523025 DOI: 10.1136/gut.2007.137984]
- 72 Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Wayne JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1296-1308 [PMID: 12094842 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05812.x]
- 73 Aslam MN, Paruchuri T, Bhagavathula N, Varani J. A mineral-rich red algae extract inhibits polyp formation and inflammation in the gastrointestinal tract of mice on a high-fat diet. *Integr Cancer Ther* 2010; 9: 93-99 [PMID: 20150219]
- 74 Bobe G, Albert PS, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, Colburn NH, Cross AJ. Interleukin-6 as a potential indicator for prevention of high-risk adenoma recurrence by dietary flavonols in the polyp prevention trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 764-775 [PMID: 20484173 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-0161]
- 75 Huang EH, Johnson LA, Eaton K, Hynes MJ, Carpentino JE, Higgins PD. Atorvastatin induces apoptosis in vitro and slows growth of tumor xenografts but not polyp formation in MIN mice. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3086-3094 [PMID: 20186482 DOI: 10.1007/s10620-010-1157-x]

- 76 许春伟, 王鲁平, 葛畅. MGMT基因甲基化状态在结直肠锯齿状病变中的表达及意义. *中国医药导报* 2014; 11: 11-16, 封3
- 77 Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 376-389 [PMID: 17339623 DOI: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00010]
- 78 Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1340-1350 [PMID: 21407185 DOI: 10.1038/ajg.2011.38]
- 79 Mizoue T, Kimura Y, Toyomura K, Nagano J, Kono S, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N. Calcium, dairy foods, vitamin D, and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2800-2807 [PMID: 18843026 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0369]
- 80 Bhatnagar N, Li X, Chen Y, Zhou X, Garrett SH, Guo B. 3,3'-diindolylmethane enhances the efficacy of butyrate in colon cancer prevention through down-regulation of survivin. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 581-589 [PMID: 19470789 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0142]
- 81 Tang Y, Chen Y, Jiang H, Nie D. The role of short-chain fatty acids in orchestrating two types of programmed cell death in colon cancer. *Autophagy* 2011; 7: 235-237 [PMID: 21160278 DOI: 10.4161/auto.7.2.14277]
- 82 Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857 [PMID: 22763141]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响

程 灿, 李昌平

■背景资料

全世界有近50%的人口被幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 其流行率随社会卫生条件的改善而减少, 自*H. pylori*被发现以来, 关于其感染引起的各类疾病已得到大量的研究, 除了常见的上消化道疾病外, 越来越多的研究报道表明*H. pylori*感染能导致胃部以外的疾病, 如自身免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤性疾病等, 但其相关性却有待进一步大量研究。

程灿, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

程灿, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由程灿完成; 李昌平审核。

通讯作者: 李昌平, 教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 西南医科大学附属医院消化内科. 506854209@qq.com
电话: 0830-3161276

收稿日期: 2016-02-23
修回日期: 2016-03-25
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-05-08

Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases

Can Cheng, Chang-Ping Li

Can Cheng, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 506854209@qq.com

Received: 2016-02-23
Revised: 2016-03-25
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-05-08

disorders of the upper gastrointestinal tract, such as chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer and MALT lymphoma are linked with the presence of this bacterium. Moreover, *H. pylori* is often involved in the pathogenic processes of a variety of extra-gastric diseases, especially those characterized by persistent and low grade systemic inflammation. The proposed mechanisms ranging from the induction of a low grade inflammatory state to the occurrence of molecular mimicry mechanisms. This paper will review the results of the most important studies on the association of *H. pylori* infection with extra-gastric diseases, such as autoimmune, neoplastic, cardiovascular and other related disorders, as well as possible mechanisms implicated in the pathogenesis of these extra-gastric diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Autoimmune diseases; Neoplastic diseases; Cardiovascular diseases

Cheng C, Li CP. Influence of *Helicobacter pylori* infection on extra-gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2010-2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2010>

■同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科

Abstract

The discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonization of the stomach and its pathogenic effects is a crucial landmark in modern gastroenterology. There have been many studies reporting that the natural history of many

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 在胃内定植及其相关致病作用的发现是现代胃肠病学一个重要的里程碑。近30年的研究表明, 许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织

淋巴瘤的自然史都与这种细菌的存在有关。此外, *H. pylori*常参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病。其可能机制为低等级炎症状态的诱导和分子模拟机制等。本文就*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病及其他相关疾病之间的关系, 及可能的机制作一简单综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 自身免疫性疾病; 肿瘤性疾病; 心血管疾病

核心提示: 近30年的研究表明, 许多上消化道疾病都与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关, 值得注意的是, *H. pylori*感染还参与一些胃外疾病致病过程, 特别是那些以持续性、低度系统性炎症为特征性疾病, 本文综述了*H. pylori*感染在这些疾病中的作用, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病等, 能较好的了解*H. pylori*感染与这些疾病的相关性。

程灿, 李昌平. 幽门螺杆菌感染对胃外疾病的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2010–2018 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2010.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2010>

0 引言

胃内幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的发现被认为是现代胃肠病学最重要事件之一。全世界有近50%的人口被*H. pylori*感染, 其流行率随卫生条件的改善而减少。有研究报道^[1]*H. pylori*感染可引起许多上消化道疾病, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等。此外, 流行病学研究发现*H. pylori*感染与一些胃外疾病有关, 尤其是那些以持续性、低度系统性炎症(非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- α 、白介素、血管内皮生长因子等浓度的升高^[2])为特征性疾病, 其可能的机制如下述: 低度炎症状态的产生; 通过表达模拟宿主主要肽类的蛋白诱导分子模拟机制; 干扰不同营养物质和药物的吸收^[3]。值得注意的是, 有报道^[4]提出*H. pylori*感染与某些胃外疾病存在逆

反关系, 即保护机体免受这种疾病的危害, 其可能的机制: 急性和/或慢性黏膜局部免疫应答的差异表达, 引起细胞因子的系统性释放反馈调节系统免疫应答和自身免疫。本文综述有关*H. pylori*感染与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及其他相关疾病之间的关系及可能的机制。

1 自身免疫性疾病

1.1 免疫性血小板减少症 免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP), 既往称为特发性免疫性血小板减少性紫癜或免疫性血小板减少性紫癜, 是一种由血小板抗原自身抗体介导的血小板破坏的自身免疫性疾病。研究^[5]发现, 在*H. pylori*(+)的慢性ITP患者中, 在*H. pylori*根除的平均4 mo里, 几乎80%的ITP成年人的血小板计数有明显的提高。Yu等^[6]对两者关系进行荟萃分析, 共13篇符合标准的研究纳入, 包含458例ITP患者和305例健康对照者, 发现ITP患者在*H. pylori*根除后血小板计数恢复正常, 得出ITP患者血小板计数与*H. pylori*感染呈负相关。Godeau等^[7]研究表明, 对ITP患者进行*H. pylori*感染的筛查已得到认可。最近, Noonavath等^[8]对合并*H. pylori*感染的慢性ITP患者进行14 d的根除*H. pylori*的标准3联疗法, 6 wk后行胃镜检查, 感染仍阳性者进行二线补救疗法, 在根除后的6 wk、3 mo、6 mo分别进行血小板计数的评估, 发现接受*H. pylori*根除疗法的慢性ITP患者血小板计数出现稳定的增长。但是, 也有研究^[9-11]未发现ITP与*H. pylori*感染之间的联系, 可能是由于*H. pylori*在其所研究地域处于低流行率或其他不明确原因所致。其机制, 可能有: 单核/巨噬细胞Fc γ 受体平衡调节或血小板与*H. pylori*肽类之间的分子模拟机制^[12]; 抗CagA抗体与ITP患者表达的55 kDa血小板抗原之间的交互反应等^[13]。

1.2 自身免疫性胰腺炎 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)属于慢性胰腺炎, 典型表现有高丙种球蛋白血症, 血清IgG4水平升高, 自身抗体阳性, 不规则胰管狭窄, 胰腺弥漫性肿大等, 病理表现为胰腺组织纤维化伴显著的T淋巴细胞、浆细胞等慢性炎性细胞浸润。Kountouras等^[14]提出*H. pylori*诱导的各种自身免疫性及凋亡结局可能在AIP的病理生理中发挥作用, 暗示了*H. pylori*感染与AIP

■ 研究前沿

自从有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。本文综述了*H. pylori*与胃外疾病, 如自身免疫性疾病、肿瘤性疾病、心血管疾病等之间的关系, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究探索。

■ 相关报道

Figura等的研究报道也对*H. pylori*感染导致的各类胃外疾病表现进行了综述, 且对机制有更加深入的探讨, 但仅仅是对1年内新发表的文章进行了综述, 又如Boonyanugomol等对*H. pylori*感染与胆管癌之间的相关性及相关机制进行了长期的研究, 能为读者提供全面的内容, 但仅限于胆管癌的研究。

之间有潜在的联系. Guarneri等^[15]研究报道, 人类胰腺导管上皮细胞中表达的碳酸酐酶-II与*H. pylori*表达的对其在胃内环境中生存及增殖很重要的 α -碳酸酐酶之间存在本质上的同源性. Dore等^[16]报道了在*H. pylori*根除后升高的胰酶发生逆转, 表明了轻微持续升高的淀粉酶及脂肪酶与慢性*H. pylori*感染之间可能存在联系, 但不能明确肯定*H. pylori*感染参与胰腺炎的发病机制. Nilsson等^[17]在约60%慢性胰腺炎的胰腺组织及胰周中发现*H. pylori* DNA, 提示*H. pylori*感染可能参与慢性胰腺炎的致病过程. 其机制尚不明确, 可能有: 人类碳酸酐酶-II与*H. pylori* α -碳酸酐酶之间具有本质上的同源性, *H. pylori*可能通过模拟宿主碳酸酐酶-II刺激AIP发生^[15]; *H. pylori*的纤溶酶原黏合物蛋白(plasminogen-binding protein, PBP)抗体与人类胰腺腺泡细胞中高表达的泛素蛋白连接酶E3组成N-识别蛋2(ubiquitin-proteinligase E3 component-recognin 2, UBR2)之间具有本质上的同源性, 可能是另一条分子模拟途径诱导AIP的发生^[18].

1.3 自身免疫性甲状腺病 自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases, AITDS)包括Graves病、甲状腺炎和原发性甲状腺功能减退症, 其体内可发现多种抗甲状腺自身成分的抗体, 如抗甲状腺过氧化物酶抗体及抗甲状腺球蛋白抗体. Bassi等^[19]分别采用放大酶免疫分析及酶联免疫吸附试验检测52例Graves病和60例桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)患者的粪便及血清标本中的*H. pylori*, 提出*H. pylori*, 尤其是CagA(+)菌株, 与Graves病风险增加之间有显著联系($P \leq 0.0001$, OR = 6.3), 但未发现*H. pylori*与HT之间的联系. 随后Shi等^[20]在其包含7个研究、共862例AITDS患者的Meta分析中也发现, *H. pylori*感染与Graves病风险增加相关(OR = 4.35, 95%CI: 2.48-7.64), 与HT无联系. 但Aghili等^[21]却在对43例HT患者、40例对照组的病例对照研究中发现*H. pylori*与HT风险之间存在联系. 因此, *H. pylori*感染与AITDS之间存在联系, 且*H. pylori*与Graves病之间关联程度可能大于HT. 其机制尚未明确, 可能是: *H. pylori*与甲状腺抗原之间的免疫交叉反应^[19]. 未来需要更多的临床试验去探索*H. pylori*与AITDS之间的关系及其发病机制.

1.4 多发性硬化 多发性硬化(multiple sclerosis,

MS)是一种以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病. Mohebi等^[22]通过检测163例MS患者和150例对照者血液标本中的抗*H. pylori*抗体, 发现两组间有显著性差异($P < 0.001$), MS发生率在*H. pylori*感染患者中更低, 且合并*H. pylori*感染MS患者出现更少的神经并发症, 提出*H. pylori*感染可能保护机体免受MS损害^[22]. 之后Pedrini等^[23]也在其研究中得出, MS患者*H. pylori*血清学阳性率较对照组更低(16% vs 21%), 且合并*H. pylori*感染的MS女性患者有更低的失能值^[23]. 因此, *H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系. Cook等^[24]在MS患者中发现*H. pylori*感染血清学阳性率是对照组的一半($P = 0.018$), 即*H. pylori*感染流行率在MS患者中更低, 首次通过直接的实验证据表明*H. pylori*感染可能提供保护作用使患者免受中枢神经系统炎症的脱髓鞘影响. Malli等^[25]研究表明*H. pylori*感染与MS之间存在逆反关系($P < 0.001$). 关于其机制可能是: *H. pylori*中性粒细胞激活蛋白(*H. pylori*-NAP)和/或细菌水通道蛋白-4(APQ-4)和神经组织之间可能存在交叉模拟, 导致持续性神经组织损伤, 继而诱发MS^[26]. 然而, 最近的一篇报道却提出, 在复发-缓解型MS患者中, 活动性*H. pylori*感染率较贫血对照组更高($P = 0.002$, OR = 6.33; 95%CI: 1.85-21.64), 预示*H. pylori*感染在MS发展中具有促进作用^[27]. 此外, Long等^[28]未发现*H. pylori*血清学阳性率在MS患者和非MS患者之间的区别($P = 0.726$). 故*H. pylori*与MS之间的关系未来需要进一步探索.

2 肿瘤性疾病

2.1 结直肠肿瘤 Sonnenberg等^[29]在156000例患者行结肠镜、食管胃十二指肠镜检查获取的标本中发现, 合并*H. pylori*感染的胃炎患者结肠肿瘤风险相应增加. Epplein等^[30]在对188例结直肠肿瘤(colorectal carcinoma, CRC)患者、370例对照者的研究中发现人体内高*H. pylori*蛋白抗体水平可能与结肠癌风险增加呈正相关. Wang等^[31]就1995-2012年间发表的关于*H. pylori*感染与结直肠癌关系的27篇病例对照研究, 共包含3450例结直肠肿瘤、1304例结直肠腺瘤及4000例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加结直肠肿瘤风险. 之后Rokkas等^[32]的Meta分析也得出同样的观点.

Hsu等^[33]在对6022例*H. pylori*(+)患者、24088例对照者进行多变量Cox比例模型分析得出同前的结论, 更提出*H. pylori*感染可作为致癌的独立危险因子。但Guo等^[34]在东亚人口中进行关于这方面的Meta分析时未发现结直肠癌风险增加与*H. pylori*感染有关, Patel等^[35]在其前瞻性病例对照研究中也未发现*H. pylori*感染与CRC之间有联系。因此, *H. pylori*感染与结直肠癌之间可能存在联系, 关于*H. pylori*感染在结直肠癌发展中的致病作用需进一步研究。

2.2 胰腺癌 Risch等^[36]在病例对照研究中发现CagA(-) *H. pylori*血清学阳性可以增加胰腺癌(pancreatic cancer, PC)风险(OR = 1.68, 95%CI: 1.07-2.66, $P = 0.025$), 尤其是在非O型血人群中。Chen等^[37]就*H. pylori*感染与PC之间关系的5篇研究共包含1446例患者、2235例对照者进行Meta分析得出, *H. pylori*感染可以增加PC风险。尽管数据提示*H. pylori*感染可能参与PC的致病过程, 但目前仍没有明确的直接依据证实是病原体的直接感染所致, Jesnowski等^[38]未能在慢性胰腺炎及胰腺导管腺癌患者的胰腺组织及胰液中发现*H. pylori* DNA及其相关序列的存在。此外, Gawin等^[39]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及蛋白印迹(Western blot)法检测139例PC患者和177例对照者血清学中的CagA及抗*H. pylori*抗体, 未发现两组之间存在区别。故*H. pylori*感染与胰腺癌之间的关系具有争议性, 关于其机制仍不明确, 有待大样本、前瞻性研究去进一步探索两者之间关系及其可能的机制。

2.3 肝癌 *H. pylori*可能在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发展中起着重要作用。Zhang等^[40]提出, *H. pylori*通过上调一些参与转录、信号转导及新陈代谢的物质, 如整合素 β -1、蛋白激酶C α 、LIM/同源框蛋白Lhx1、eIF-2 β 、MAP激酶激酶3、PINCH蛋白及Ras相关蛋白Rab-37等对HepG2细胞产生病理效应, 为*H. pylori*在肝细胞中发挥重要的致癌作用提供间接证据。Ito等^[41]观察到了肝细胞增生与凋亡之间的平衡紊乱及细胞内*H. pylori*存在导致其肝细胞复制遭到破坏。之后Xuan等^[42]在关于两者关系的Meta分析中得出, *H. pylori*感染与HCC之间联系优势比(OR = 13.63, 95%CI: 7.90-23.49)。但是, Krüttgen等^[43]通过PCR方法

检测乙型肝炎或丙型肝炎相关性HCC患者粪便标本中的螺杆菌属, 未发现*H. pylori*的存在, 之后在García等^[44]将*H. pylori* SS1菌株经口喂食*H. pylori*(-)丙型肝炎病毒转基因♀♂鼠, 12 mo后取胃和肝脏标本进行观察, 发现*H. pylori*定植于胃部并导致相应的病理改变, 但在肝脏标本中却无*H. pylori*定植及不促进肝脏肿瘤的发生发展。因此, *H. pylori*感染可能与HCC呈正相关, 但具有争议, 关于其机制可能是: *H. pylori*感染通过破坏肝细胞凋亡与增殖之间的平衡, 增加氮氧活性物质的水平引起肝脏的氧化应激作用, 增加转化因子- β 1依赖的肿瘤发生风险^[45]。

2.4 胆管癌 胆管癌(cholangio carcinoma, CCA)是起源于肝外胆管和肝门部I、II级分支的主要肝胆管上皮细胞的恶性肿瘤。Boonyanugomol等^[46]发现CCA患者中*H. pylori*感染率高于对照组, CCA和*H. pylori* PCR(+)患者的肝脏组织标本在胆管入口周围的炎症及单核细胞浸润程度明显高于非感染者。因炎症产生的某些细胞因子可引起细胞增生与凋亡平衡紊乱、DNA氧化损伤而成为胆管癌发展的基础, 预示*H. pylori*感染可能参与CCA的发展。之后Zhou等^[47]通过对胆道组织进行PCR检测或免疫组织化学分析发现CCA患者中*H. pylori*的存在, 且*H. pylori*感染率较对照组更高。然而, Vivekanandan等^[48]均未在10例美国巴尔地摩人群的CCA患者中发现*H. pylori* DNA的存在。 *H. pylori*与CCA之间本身并无联系或地域性原因所致仍不明确, 亟待大量大样本、随机、前瞻性研究。关于其机制, 可能是: *H. pylori*依附于 β -1整合素受体, 促进磷酸酪氨酸信号通路, 激活酪氨酸磷酸化瀑布式反应, 导致细菌进入胆管上皮细胞内化参与致癌过程^[49]; *H. pylori*感染引起炎症可诱发胆管上皮细胞增生、凋亡平衡紊乱参与CCA发展^[46]。

2.5 肺癌 Behroozian等^[50]在66例原发性肺癌患者和66例健康对照者的研究中发现, *H. pylori*血清学阳性率在肺癌患者中为71%, 而在对照组中为51%, 提出*H. pylori*感染可能与肺癌风险增加相关(OR = 2.51, 95%CI: 1.14-5.54, $P < 0.05$)。之后在一个容纳了16244例肺癌患者和1707例*H. pylori*感染患者, 共7篇关于*H. pylori*感染与肺癌关系的Meta分析中, Mounika等^[51]发现, *H. pylori*感染显著增加肺癌风险(合

■创新盘点

本文将*H. pylori*感染导致的各类自身免疫性疾病、肿瘤相关性疾病进行了综述, 能更全面的反映*H. pylori*感染与这类疾病的相关性, 此外, 将*H. pylori*感染在发病过程中可能起保护作用的疾病也进行了总结, 与其他文章形成了鲜明的不同。

应用要点

本文综述了 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展, 关于 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘、慢性荨麻疹、炎症性肠病、多发性硬化、缺血性中风中可能的保护作用及相关机制进行简要综述, 为读者提供更加全面的内容, 也为进一步综述这类相关性提供素材。

并 $OR = 2.29$, $95\%CI: 1.34-3.91$, $P = 0.01$). 然而, Koshiol等^[52]在芬兰男性吸烟者中按标准筛选出350例肺腺癌、350例肺鳞癌及700例对照者进行嵌套病例对照研究未发现 *H. pylori* 血清学阳性与肺癌之间的关联。故 *H. pylori* 感染与肺癌之间的关系具有争议性, 关于 *H. pylori* 根除治疗能否给 *H. pylori* 肺癌患者带来有益的结果, 目前尚无有力证据。关于其可能的机制有: *H. pylori* 尿素酶蛋白进入肺部, 为肺肉芽肿的形成提供抗原刺激, 可能在肺黏膜的增生癌变中发挥重要作用^[53]; 通过上调刺激肿瘤生长和血管生成的胃泌素和Cox-2的表达导致肺癌^[54]。

3 心血管疾病

3.1 缺血性心脏病 缺血性心脏病(ischaemic heart disease, IHD)即冠状动脉粥样硬化性心脏病。Huang等^[55]在对159例冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者的横断面研究中发现, 在CagA(+)感染人群中冠状动脉粥样硬化严重程度明显增加。之后Longo-Mbenza等^[56]在为期10年的前瞻性研究中发现 *H. pylori* IgG(+)患者可能发展成急性冠脉综合征。Karbasi-Afshar等^[57]在行冠状动脉旁路移植术患者中通过PCR测试发现29.5%的冠状动脉粥样硬化斑块有 *H. pylori* 感染定植。最近一个包括17075例 *H. pylori* 感染患者和68300例对照者的全国性回顾性队列研究中明确地提出, *H. pylori* 感染可以显著增加急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)风险。Nam等^[58]研究表明 *H. pylori* 的当前感染与高低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、低高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)及心血管疾病之间呈正相关, *H. pylori* 成功根除降低高LDL、低HDL风险。因此, *H. pylori* 感染与IHD风险之间存在联系, 可能呈正相关。关于其机制, 至今尚无统一意见, 可能是: *H. pylori* 可能与血管性血友病因子结合之后与血小板糖蛋白Ib、L选择素、P选择素相互作用, 进而在人体中诱导血小板聚集和增加血浆甘油三酯水平, 诱发急性冠脉综合征^[59]。但是, 最近Lin等^[60]在其大型前瞻性、巢式病例对照研究中发现, 在老年日本人中, *H. pylori* 感染与冠心病(coronary heart disease, CHD)死亡风险之间不存在联系。故 *H. pylori* 与IHD之间的关系亟待进一步研究。

3.2 缺血性中风 *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有争议性。Vahdat等^[61]提出衣原体肺炎与 *H. pylori* 的混合感染与原发高血压的发生呈正相关。之后Huang等^[55]在其研究中发现慢性 *H. pylori* 感染可以显著增加缺血性中风风险。然而, Ikeda等^[62]研究提出CagA(+) *H. pylori* 感染与心肌梗死或缺血性中风的发生不存在联系, 最近Lin等^[60]在对627例缺血性中风患者和627例健康对照者的巢式病例对照研究中未发现慢性 *H. pylori* 感染与缺血性中风之间的联系($OR = 1.03$, $95\%CI: 0.78-1.33$)。值得注意的是, Chen等^[63]在其共包含9895例受试者的前瞻性群组分析中发现, *H. pylori* 感染似乎起着保护个体免受缺血性中风危害的作用。总之, *H. pylori* 感染与缺血性中风之间关系具有矛盾性, 保护还是伤害亟待进一步研究。

4 其他

4.1 过敏性哮喘 有研究者已经提出, *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间存在逆反的关系。Reibman等^[64]在包含318例成人哮喘患者和208例健康对照者的病例对照研究中发现, CagA(+) *H. pylori* 菌株的定植可能对哮喘发展具有利作用。之后Arnold等^[65]利用由卵白蛋白或屋尘螨过敏原诱导的过敏性呼吸道疾病的老鼠模型对 *H. pylori* 感染与过敏性哮喘之间关系进行研究发现, *H. pylori* 感染能有效保护老鼠免受气道高反应性、组织炎症、杯状细胞化生等影响, 而这些恰恰是哮喘发生的标志, 为 *H. pylori* 感染在过敏性哮喘发展中发挥有利作用提供了实验数据。其可能的机制是: 细菌刺激Th1细胞免疫应答增加和Th2细胞免疫应答的抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏损害^[65]。

4.2 慢性荨麻疹 Zhou等^[66]在其Meta分析中发现, *H. pylori* 感染患者率哮喘发生率显著的减少, 其可能的机制是: *H. pylori* 感染刺激机体诱导Th1和Th2细胞免疫应答抑制, 促进持续性感染和保护机体免受过敏性损害, 同样的结果也来自Oertli等^[67]的研究, 之后Magen等^[4]研究提出, *H. pylori* 根除可以诱发特发性慢性荨麻疹的发生, 预示了 *H. pylori* 感染可以保护机体免受慢性荨麻疹的侵袭。然而Mogaddam等^[68]在最近的一篇研究中提出, *H. pylori* 感染与慢性荨麻疹风险增加呈正相关, 且在 *H. pylori* 根除

后, 患者临床症状得到明显缓解, 同样的结果来自Yoshimasu等^[69]的研究。

4.3 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。在包含1061例IBD患者和64451例对照者的病例对照研究中, Sonnenberg等^[70]发现, *H. pylori*感染与IBD之间存在逆反关系。Roka等^[71]用培养、组织学和CLO测试等方法检测儿童*H. pylori*, 发现*H. pylori*(+)胃炎在儿童IBD患者中较对照组更少见, 最近Wu等^[72]在包含10篇共1299例IBD患者和1817例对照者的Meta分析中发现, *H. pylori*感染率在IBD患者中较对照组更低, 提出*H. pylori*感染可以抑制IBD的发展。但*H. pylori*感染与IBD之间的逆反关系是巧合或附带现象需进一步研究。

5 结论

自有研究报道*H. pylori*感染与胃外疾病有关以来, *H. pylori*感染的胃外表现在*H. pylori*世界保持一个非常强大的主题。对*H. pylori*感染和/或CagA(+)菌株与某些肝胆疾病、胰腺疾病或结直肠癌之间的关系的的研究越来越多, 但主要是小样本研究或案例报道, *H. pylori*与这些疾病之间联系仍然很微弱。值得注意的是, 有报道显示*H. pylori*感染保护机体免受某些胃外疾病的干扰, 关于这种保护作用是巧合或附带现象, 仍不明确, 且*H. pylori*感染在其中的作用是使动因素或是保护作用仍具有矛盾性及机制不明确, 有待进一步大量随机、大样本、前瞻性研究去探索。

6 参考文献

- Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]
- Song K, Du H, Zhang Q, Wang C, Guo Y, Wu H, Liu L, Jia Q, Wang X, Shi H, Sun S, Niu K. Serum immunoglobulin M concentration is positively related to metabolic syndrome in an adult population: Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) Cohort Study. *PLoS One* 2014; 9: e88701 [PMID: 24533139 DOI: 10.1371/journal.pone.0088701]
- Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection.

- Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 60-68 [PMID: 21054655 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00778.x]
- Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 7-12 [PMID: 23083221 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2012.04467.x]
- Teawtrakul N, Sawadpanich K, Sirijerachai C, Chansung K, Wanitpongpan C. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with *Helicobacter pylori*-positive chronic immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2014; 25: 548-551 [PMID: 24176049 DOI: 10.3109/09537104.2013.841883]
- Yu T, Wu D, Zhao XY. Infection and eradication of *Helicobacter Pylorus* affecting etiology and curative effect of idiopathic thrombocytopenic purpura: a META analysis. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2011; 19: 1255-1259 [PMID: 22040983]
- Godeau B, Bierling P. [Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults]. *Presse Med* 2008; 37: 1292-1298 [PMID: 18644317 DOI: 10.1016/j.lpm.2008.01.027]
- Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6918-6923 [PMID: 24944483 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6918]
- Samson AD, Schipperus MR, Langers AM, Dekkers OM. *Helicobacter pylori* infection is not correlated with subclinical thrombocytopenia: a cross-sectional study. *Platelets* 2014; 25: 221-223 [PMID: 23786387 DOI: 10.3109/09537104.2013.803063]
- Xie C, Xu LY, Li W, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12308-12312 [PMID: 25232266 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12308]
- Gan GG, Norfaizal AL, Bee PC, Chin EF, Habibah AH, Goh KL. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia* 2013; 68: 231-233 [PMID: 23749012]
- Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 714-723 [PMID: 24574745 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.714]
- Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, Queiroz DM. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol* 2015; 168: 421-428 [PMID: 25257094 DOI: 10.1111/bjh.13141]
- Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 196-207 [PMID: 15784177 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349.x]
- Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223 DOI:

■名词解释

持续性低度系统性炎症: 低度炎症是指非特异性、慢性、持续、低度的炎症, 表现为一些非特异性炎症标志物, 如C反应蛋白、选择素E、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1, 白介素-6、血管内皮生长因子等浓度的升高。系统性低度炎症是指低度炎症对血管性并发症、非感染性持续炎症表现的病理参与过程, 是目前代谢性疾病的发病机制、损伤特征及预后研究的热点之一。

■同行评价

本文综述 *H. pylori* 感染与自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病、过敏性哮喘、慢性荨麻疹及炎症性肠病的关系, 概述 *H. pylori* 与上述疾病的相关性或者相关性不明显的研究结果, 能较好地反映目前关于 *H. pylori* 的研究进展。

- 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506.x]
- 16 Dore MP, Sepulveda AR, Pedroni A, Realdi G, Delitala G. Reversal of elevated pancreatic enzymes after *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 269-270 [PMID: 18264669 DOI: 10.1007/s11739-008-0117-3]
- 17 Nilsson HO, Stenram U, Ihse I, Wadstrom T. *Helicobacter* species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3038-3043 [PMID: 16718784 DOI: 10.3748/wjg.v12.i19.3038]
- 18 Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kaderali L, Kleeff J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Tóth M, Sängler J, Serafini S, Schnölzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2060-2071 [PMID: 20407433 DOI: 10.1038/ajg.2010.141]
- 19 Bassi V, Marino G, Iengo A, Fattoruso O, Santinelli C. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1093-1097 [PMID: 22416184 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1093]
- 20 Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of *Helicobacter pylori* infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1294-1300 [PMID: 23544831 DOI: 10.1089/thy.2012.0630]
- 21 Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, Khamseh ME, Salami MA, Malek M. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis. *Acta Med Iran* 2013; 51: 293-296 [PMID: 23737311]
- 22 Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of *helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013; 5: 31-33 [PMID: 23888213 DOI: 10.4081/ni.2013.e10]
- 23 Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton J, Marshall BJ, Carroll WM, Kermod AG. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 603-607 [PMID: 25602009 DOI: 10.1136/jnnp-2014-309495]
- 24 Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareem H, Constantinescu CS, Robinson K, Gran B. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front Microbiol* 2015; 6: 52 [PMID: 25762984 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00052]
- 25 Malli C, Pandit L, D'Cunha A, Mustafa S. Environmental factors related to multiple sclerosis in Indian population. *PLoS One* 2015; 10: e0124064 [PMID: 25902359 DOI: 10.1371/journal.pone.0124064]
- 26 Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, Gavalas E, Chatzopoulos D, Katsinelos P, Tsiaousi E, Gagalos S, Polyzos SA, Venizelos I. Potential implications of *Helicobacter pylori*-related neutrophil-activating protein. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 489-490 [PMID: 22346256 DOI: 10.3748/wjg.v18.i5.489]
- 27 Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, Venizelos I, Tsiptsios D, Deretzi G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 353-356 [PMID: 26126617]
- 28 Long Y, Gao C, Qiu W, Hu X, Shu Y, Peng F, Lu Z. *Helicobacter pylori* infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20: 107-112 [PMID: 23295676 DOI: 10.1159/000345838]
- 29 Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 30 Epplein M, Pawlita M, Michel A, Peek RM, Cai Q, Blot WJ. *Helicobacter pylori* protein-specific antibodies and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1964-1974 [PMID: 24045925 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0702]
- 31 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. *Helicobacter pylori* infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 32 Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Kothonas F, Margantinis G, Koukoulis G. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1286-1294 [PMID: 23820245 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363d3cd]
- 33 Hsu WY, Lin CH, Lin CC, Sung FC, Hsu CP, Kao CH. The relationship between *Helicobacter pylori* and cancer risk. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 235-240 [PMID: 24485950 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.01.009]
- 34 Guo Y, Li HY. Association between *Helicobacter pylori* infection and colorectal neoplasm risk: a meta-analysis based on East Asian population. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 263-266 [PMID: 25693932 DOI: 10.4103/0973-1482.151482]
- 35 Patel S, Lipka S, Shen H, Barnowsky A, Silpe J, Mosdale J, Pan Q, Fridlyand S, Bhavsar A, Abraham A, Viswanathan P, Mustacchia P, Krishnamachari B. The association of *H. pylori* and colorectal adenoma: does it exist in the US Hispanic population? *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 463-468 [PMID: 25436126]
- 36 Risch HA, Lu L, Kidd MS, Wang J, Zhang W, Ni Q, Gao YT, Yu H. *Helicobacter pylori* seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 172-178 [PMID: 24234587 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0447]
- 37 Chen XZ, Wang R, Chen HN, Hu JK. Cytotoxin-Associated Gene A-Negative Strains of *Helicobacter pylori* as a Potential Risk Factor of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis Based

- on Nested Case-Control Studies. *Pancreas* 2015; 44: 1340-1344 [PMID: 26390415 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000414]
- 38 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhr JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
 - 39 Gawin A, Wex T, Ławniczak M, Malfertheiner P, Starzyńska T. [Helicobacter pylori infection in pancreatic cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 32: 103-107 [PMID: 22590913]
 - 40 Zhang Y, Fan XG, Chen R, Xiao ZQ, Feng XP, Tian XF, Chen ZH. Comparative proteome analysis of untreated and Helicobacter pylori-treated HepG2. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3485-3489 [PMID: 15948260 DOI: 10.3748/wjg.v11.i22.3485]
 - 41 Ito K, Yamaoka Y, Yoffe B, Graham DY. Disturbance of apoptosis and DNA synthesis by Helicobacter pylori infection of hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2532-2540 [PMID: 18253829 DOI: 10.1007/s10620-007-0163-0]
 - 42 Xuan SY, Li N, Qiang X, Zhou RR, Shi YX, Jiang WJ. Helicobacter infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2335-2340 [PMID: 16688821]
 - 43 Krüttgen A, Horz HP, Weber-Heynemann J, Vucur M, Trautwein C, Haase G, Luedde T, Roderburg C. Study on the association of Helicobacter species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2012; 3: 228-233 [PMID: 22572832 DOI: 10.4161/gmic.19922]
 - 44 García A, Feng Y, Parry NM, McCabe A, Mobley MW, Lertpiriyapong K, Whary MT, Fox JG. Helicobacter pylori infection does not promote hepatocellular cancer in a transgenic mouse model of hepatitis C virus pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 577-590 [PMID: 23929035 DOI: 10.4161/gmic.26042]
 - 45 Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY, You SY, Lee EM, Kim AY, Park SJ, Lee HJ, Kim SY, Jeong KS. Helicobacter pylori accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. *Lab Invest* 2010; 90: 1507-1516 [PMID: 20531291 DOI: 10.1038/labinvest.2010.109]
 - 46 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripa B, Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Hahnvajanawong C, Chamsuwan A. Helicobacter pylori in Thai patients with cholangiocarcinoma and its association with biliary inflammation and proliferation. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 177-184 [PMID: 22321036 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00423.x]
 - 47 Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-454 [PMID: 23470268 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362]
 - 48 Vivekanandan P, Torbenson M. Low frequency of Helicobacter DNA in benign and malignant liver tissues from Baltimore, United States. *Hum Pathol* 2008; 39: 213-216 [PMID: 17949788]
 - 49 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Hahnvajanawong C, Sripa B, Kaparakis-Liaskos M, Ferrero RL. Helicobacter pylori cag pathogenicity island (cagPAI) involved in bacterial internalization and IL-8 induced responses via NOD1- and MyD88-dependent mechanisms in human biliary epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e77358 [PMID: 24143223 DOI: 10.1371/journal.pone.0077358]
 - 50 Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and Helicobacter pylori infection. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 34-36 [PMID: 20860223]
 - 51 Mounika P. Helicobacter pylori Infection and Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Lung Cancer Int* 2013; 2013: 131869 [PMID: 26316939]
 - 52 Koshiol J, Flores R, Lam TK, Taylor PR, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D, Perez-Perez G, Caporaso NE, Blaser MJ. Helicobacter pylori seropositivity and risk of lung cancer. *PLoS One* 2012; 7: e32106 [PMID: 22384154 DOI: 10.1371/journal.pone.0032106]
 - 53 Herndon B, Quinn T, Wasson N, Nzabi M, Molteni A. Urease and Helicobacter spp. antigens in pulmonary granuloma. *J Comp Pathol* 2013; 148: 266-277 [PMID: 22901429 DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.06.011]
 - 54 Gocyk W, Nikliński T, Olechnowicz H, Duda A, Bielański W, Konturek PC, Konturek SJ. Helicobacter pylori, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1085-1092 [PMID: 11208460]
 - 55 Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, Li J, Zhuo Y, Zhang P. CagA-positive Helicobacter pylori strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 109-114 [PMID: 20503072 DOI: 10.1007/s10620-010-1274-6]
 - 56 Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM. Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 6: 455-461 [PMID: 22923995 DOI: 10.2147/VHRM.S28680]
 - 57 Karbasi-Afshar R, Khedmat H, Izadi M. Helicobacter pylori Infection and atherosclerosis: a systematic review. *Acta Med Iran* 2015; 53: 78-88 [PMID: 25725176]
 - 58 Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* 2015; 20: 125-132 [PMID: 25382033 DOI: 10.1111/hel.12182]
 - 59 Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, Katsinelos P, Kyriakou P. Helicobacter pylori infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22: e146-e17; author reply e148 [PMID: 22075304]
 - 60 Lin Y, Obata Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H. Helicobacter Pylori Infection and Risk of Death From Cardiovascular Disease Among the Japanese Population: a Nested Case-Control Study within the JACC Study. *J Atheroscler*

- Thromb* 2015; 22: 1207-1213 [PMID: 26084791 DOI: 10.5551/jat.27987]
- 61 Vahdat K, Pourbehi MR, Ostovar A, Hadavand F, Bolkheir A, Assadi M, Farrokhnia M, Nabipour I. Association of pathogen burden and hypertension: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1140-1147 [PMID: 23744497 DOI: 10.1093/ajh/hpt083]
 - 62 Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. The combination of *Helicobacter pylori*- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis* 2013; 230: 67-72 [PMID: 23958254 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.013]
 - 63 Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between *Helicobacter pylori* and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013; 62: 1262-1269 [PMID: 23303440 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303018]
 - 64 Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One* 2008; 3: e4060 [PMID: 19112508 DOI: 10.1371/journal.pone.0004060]
 - 65 Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, Müller A. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121: 3088-3093 [PMID: 21737881 DOI: 10.1172/JCI45041]
 - 66 Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 460-468 [PMID: 23242126 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c280a]
 - 67 Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012; 3: 566-571 [PMID: 22895083 DOI: 10.4161/gmic.21750]
 - 68 Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 15-20 [PMID: 25821422 DOI: 10.5114/pdia.2015.48729]
 - 69 Yoshimasu T, Furukawa F. Eradication therapy for urticaria with high titers of anti *H. pylori* IgG antibody. *Allergol Int* 2014; 63: 37-40 [PMID: 24270226 DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0580]
 - 70 Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469-476 [PMID: 22221289 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x]
 - 71 Roka K, Roubani A, Stefanaki K, Panayotou I, Roma E, Chouliaras G. The prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed children with inflammatory bowel disease. *Helicobacter* 2014; 19: 400-405 [PMID: 24827117 DOI: 10.1111/hel.12141]
 - 72 Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4750-4756 [PMID: 25914487 DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4750]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展

李超, 张振玉

李超, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

李超, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌根治后再感染的临床研究。

作者贡献分布: 本文由李超综述; 张振玉审校。

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。
li_yi_xi@sina.com
电话: 025-87726246

收稿日期: 2016-03-09
修回日期: 2016-03-21
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-05-08

Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication

Chao Li, Zhen-Yu Zhang

Chao Li, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. li_yi_xi@sina.com

Received: 2016-03-09
Revised: 2016-03-21
Accepted: 2016-04-06
Published online: 2016-05-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a gram-negative, micro-aerobic bacterium that lives in the stomach

and duodenum. Infection with *H. pylori* would cause some diseases such as peptic ulcer disease and gastric cancer. Some *H. pylori* associated gastric diseases could be prevented by the eradication of *H. pylori*. However, some people develop recurrence after successful *H. pylori* eradication. Many factors affect the recurrence such as human development index, treatment for the whole family, standard treatment combined with supragingival scaling, and iatrogenic transmission. This article reviews the recurrence of *H. pylori* infection after successful treatment.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Eradication; Recurrence

Li C, Zhang ZY. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2019-2024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2019.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2019>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种革兰氏阴性、微需氧的细菌, 生存于胃部及十二指肠内, 感染后可以诱发消化性溃疡、胃癌等多种疾病, 根治*H. pylori*可以预防多种相关疾病。然而成功根治后部分人会发生复发, 人类发展指数(human development index)、家庭共同根治、联合口腔洁治及医源性传播等多种因素影响其复发。为此本文就*H. pylori*根治成功后复发作一综述。

背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤关系密切, 全世界超过了一半的人口感染了*H. pylori*, 根治*H. pylori*预防*H. pylori*相关疾病成为研究热点, 然而根治成功后会有少部分人复发, 在*H. pylori*根治后应定期进行*H. pylori*监测, 复发时需要再次进行根治。

同行评议者

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科; 崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

■ 研发前沿

*H. pylori*根治后会复发, 发生复发的影响因素众多, 本文简要介绍不同地区的复发率以及复发的影响因素, 然而推行全民*H. pylori*筛查、治疗及治疗后的定期监测避免复发、预防胃癌的策略任重道远。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌; 根治; 复发

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性活动性胃炎、胃十二指肠溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤密切相关, 我国幅员辽阔、人口众多, 是*H. pylori*高感染和胃癌高发的地区, 根治成功后*H. pylori*复发人群也相当多, 因此*H. pylori*根治后复发成为我们要考虑的重要问题。本文主要介绍了*H. pylori*复发的影响因素, 对于临床研究*H. pylori*复发有一定意义。

李超, 张振玉. 幽门螺杆菌感染根治成功后复发的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2019–2024 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2019.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2019>

0 引言

在1984年Marshall等^[1]首次发现了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *H. pylori*被认为是慢性活动性胃炎的主要病因, 是胃、十二指肠溃疡的致病菌, 并与胃癌及胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤密切相关^[2,3]。1994年国际癌症研究中心已经将*H. pylori*列为 I 类致癌物^[4]。*H. pylori*感染是临床上常见的一种慢性持续性感染, 感染了全世界一半以上的人口^[5], 我国*H. pylori*总感染率为56.22%, 广东最低为42.1%, 西藏最高为84.62%^[6], 上海为45.3%^[7], 我国儿童的*H. pylori*平均感染率为41%^[6]。在感染中, 大约10%的患者发展成消化性溃疡等严重胃肠道疾病, 1%-3%的患者会进展为胃癌^[8], 未能成功根治*H. pylori*的溃疡患者溃疡的年复发率比根治成功的明显增高, 并且胃癌的风险增加了2-3倍^[9]。随着2014年京都共识的发表^[10], 根治*H. pylori*预防胃癌发生成为人们讨论的热点。我国感染人群多, 根治后发生*H. pylori*复发的人群将有相当的数量, 本文将对*H. pylori*复发作一综述。

1 *H. pylori*感染根治后复发的定义

在根治治疗结束4 wk后符合下列条件之一即为根治成功: (1)¹³C-尿素呼气试验或者¹⁴C-尿素呼气试验阴性; (2)*H. pylori*粪便抗原检测阴性; (3)基于胃窦、胃体两个部位取材的快速尿

素酶试验检查均需阴性^[11]。在确认根治成功后的段时间内*H. pylori*检测再次呈阳性我们称为复发。复发也可以分为再燃和再感染: 再燃指的是原始*H. pylori*菌株的再现, 原始菌株隐藏在组织深处或者被药物暂时抑制了活力, 经过一段时间后重新大量生长并且能够检测到, 此为同源菌株; 再感染指的是患者胃内的*H. pylori*已经被彻底根除, 又感染了新的*H. pylori*菌株^[12]。*H. pylori*的再燃或再感染可以用两种方法区别: (1)可以按照时间来分, 根治成功后1年内复查阳性的可以称为再燃^[13-15], 大部分复发是由再燃引起^[16]; 根治成功1年后复查阳性的称为再感染^[13-15], 而有研究显示根治成功1年后复发率与*H. pylori*自然感染率接近^[17], 虽然此方法不太准确但简单实用; (2)另一种方法相对比较复杂, 可以利用DNA指纹图谱技术, 最常用的包括核糖体分型技术、聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性分析(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorph, PCR-RFLP)技术和随机扩增多态DNA(randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)技术^[18], 对照两次*H. pylori*的DNA指纹图谱, 即根治前和复发后的*H. pylori*的DNA指纹图谱, 如相同则可认为是再燃, 不同则认为是再感染。

2 *H. pylori*复发的因素

*H. pylori*根治成功后少部分人会复发, 发展中国家*H. pylori*根治后复发率高于发达国家^[19,20]。在2005年的一份研究中, 发展中国家的年复发率约为8.7%, 而发达国家的年复发率约为3.40%^[13], 日本为0.22%^[21], 韩国为3.51%^[22], 拉丁美洲为11.50%^[23], 伊朗为19.10%^[24]。中国2002年的研究^[25]表明*H. pylori*根治后5年复发率为8.70%, 平均年复发率为1.70%。胃癌高发地区山东烟台年复发率为4.00%-5.00%^[25], 台湾年复发率为1.00%^[26], 广州为1.01%^[27], 周丽雅在中华医学会第十五次全国消化系病学术会议上指出北京市区*H. pylori*年复发率为1.75%, 并且还有研究^[28]表明儿童的复发率高于成人。了解复发率有利于理解*H. pylori*的流行病学, 可以帮助我们更方便的管理患者并且在恰当的时间对患者进行随访复查。

2.1 人类发展指数 “人类发展指数(human development index, HDI)” 主要由人类生活的

■ 相关报道

国内有相关研究中表明再燃很大程度上由根除治疗的成败决定, 而再感染则取决于基因、人群的易感性及再暴露, 同时与生活环境卫生条件差、家庭成员之间的互相传播及患有 I 型糖尿病等有关。另有研究表明*H. pylori*复发与人类发展指数呈负相关。

三个基本要素(指标)组成: 长寿、知识和体面的生活水准, 可由这三个基本要素计算得出^[29]. *H. pylori*的复发率与HDI呈负相关, 具有非常高HDI的国家年复发率只有 $1.68\% \pm 0.87\%$, 高HDI的国家年复发率为 $6.05\% \pm 2.55\%$, 中HDI的国家年复发率为 $7.04\% \pm 4.21\%$, 而低HDI的国家复发率却高达 $9.63\% \pm 13.13\%$ ^[30]. HDI较低的国家的社会经济状况、居住条件、卫生条件、人民受教育的程度等相对较差, 这些均是*H. pylori*复发的高危因素.

2.2 家庭共同根治 *H. pylori*感染存在家庭聚集性, 与家庭成员间密切接触和共同的生活习惯、餐饮方式等密切相关. *H. pylori*感染阳性患者的配偶及一级亲属的感染率显著高于*H. pylori*阴性者配偶及一级亲属的感染率, *H. pylori*感染的最主要阶段是儿童时期, 父母均阳性者子女*H. pylori*感染率明显高于父母均阴性者, 兄弟姐妹之间也会互相传染, 有研究显示家庭中有感染*H. pylori*的哥哥姐姐其弟妹妹的感染率增加8倍^[31], 患者根治成功后在与家庭成员内其他*H. pylori*感染者密切接触的过程中会再发感染. 福建宁德一项研究显示在根治治疗后的6、12、24 mo时, 家庭共同根治组复发率分别为1.4%、2.9%、7.4%, 单独根治组为7.6%、13.6%、19.7%, 可以看出家庭感染成员共同根治可以减少根治后感染再发^[32]. 土耳其的一项研究^[33]显示, *H. pylori*感染根治后9 mo时家庭共同根治组*H. pylori*阳性率为7.1%, 个人根治组高达38.6%. *H. pylori*感染存在家庭内传播现象, 并且普通人群对*H. pylori*的认识不足, 通过改变饮食习惯、注重个人卫生等措施切断家庭成员之间的互相传播, 提倡家庭成员共同根治来提高根治率并降低复发率.

2.3 联合口腔洁治 牙菌斑、唾液以及口腔黏膜等部位均存在着*H. pylori*, 口腔是*H. pylori*的另一个集聚地^[34], 粪-口、口-口途径被认为是的传播方式^[35]. Momtaz等^[36]认为, 同一个个体唾液、胃黏膜标本及粪便中*H. pylori*菌株具有较高的同源性, 这表明口腔内的*H. pylori*感染与胃*H. pylori*有着密切关联, 口腔内的*H. pylori*可能是胃内*H. pylori*根治后复发的一个重要传染源. 并且通常的*H. pylori*根治治疗方案不能根除口腔中的*H. pylori*, 口腔内的*H. pylori*凭借独特的“生物膜”结构

逃过药物的杀灭. Ren等^[37]研究表明根治胃内*H. pylori*联合牙周洁治可以有效提高胃内*H. pylori*的根治率, 此外还有益于胃内*H. pylori*的长期根治. 高文等^[38]的研究显示对反复根治*H. pylori*失败的患者行含呋喃唑酮的四联根治方案联合口腔洁治比未联合进行口腔洁治的根除率高13.4%. 诸葛建琳^[39]对确诊胃及口腔*H. pylori*感染的患者随机分为四联方案根治10 d的单纯根治组和四联方案根治10 d同时给予口腔洁治的口腔洁治组, 发现口腔洁治组及单纯根治组根除率分别为87.0%、77.7%, 一年后复发率分别为8.5%、20.0%. 由此可以看出联合进行口腔洁治不仅可以清除口腔内的*H. pylori*, 还对胃内*H. pylori*的根治及预防复发具有重要意义.

除此之外, *H. pylori*复发还可能与遗传基因、职业、个人生活习惯、患有糖尿病等有关. 抽烟、饮酒等不良生活习惯可引起复发率增高. 医源性传播也是*H. pylori*感染的一个重要途径, 中国医护人员平均感染率为70.19%, 消化科尤其是从事消化内镜工作人员*H. pylori*的感染率高达82.35%^[40], *H. pylori*的复发率也高于普通人群.

3 *H. pylori*复发的防治

*H. pylori*容易产生耐药, 推荐的用于根治*H. pylori*感染的6种药物中甲硝唑的耐药率为60%-70%, 克拉霉素为20-38%, 而左氧氟沙星为30%-38%, 阿莫西林、呋喃唑酮和四环素的耐药很低只有1%-5%^[11], 因此我们在复发后再次根治时可以选择耐药低的药物进行根治提高根治率. 面临耐药率的不断提高, 在根治方案的选择上铋剂的四联方案再次受到重视, 并且有条件时可以做活检并进行*H. pylori*的培养及耐药性检测, 从而选择敏感的药物进行根治. 胃癌是全世界肿瘤死亡的第三大病因^[41], 根治*H. pylori*后胃癌的相对风险降低了34%^[42], 85%的胃MALT淋巴瘤在*H. pylori*根治治疗后获得了完全缓解^[43], 无症状个体的胃黏膜未萎缩时行根治治疗可有效预防胃黏膜萎缩、*H. pylori*相关消化不良、溃疡和胃癌^[44]. 中国*H. pylori*的感染率及复发率均较高, 应在*H. pylori*根治后定期进行*H. pylori*监测, 尤其是有萎缩或肠化的胃癌高危患者, 在根治*H. pylori*后萎缩或肠化的进展可以停止或减缓, 因此发生复发

■ 创新盘点

本文简要介绍了*H. pylori*流行病学及根治后的复发率特征, 主要阐述了人类发展指数、家庭共同根治及联合口腔洁治对*H. pylori*复发的作用并简要介绍了*H. pylori*复发的其他影响因素, 介绍了*H. pylori*的耐药及疫苗的研究进展.

应用要点

本文简要介绍了 *H. pylori* 复发率及防治, 详细介绍了 *H. pylori* 复发的影响因素, 对 *H. pylori* 根治后的定期监测及复发的预防有一定的帮助, 对临床有一定的提示作用。

时需要再次进行根治。

尽管 *H. pylori* 感染后我们可以选择抗生素等进行根治, 但研制出安全有效的疫苗来预防 *H. pylori* 感染似乎更有意义。一个成功的疫苗必须包含多种抗原以避免细菌的耐药性并且能够覆盖不同地区的菌株^[45], 目前疫苗主要分为全菌疫苗、亚单位疫苗(基因工程疫苗)、活载体疫苗、DNA疫苗和表位疫苗^[46], 然而目前为止并没有疫苗用于临床, 因此 *H. pylori* 疫苗的研究任重道远。 *H. pylori* 感染主要发生在儿童时期或青春期, 并且如果不根治的话会持续终生^[47], 因此预防儿童 *H. pylori* 感染尤为重要, 第三军医大学、重庆康卫生物科技有限公司研制的亚单位疫苗即“口服重组 *H. pylori* 疫苗”已经完成对4464例6-15岁儿童的随机、对照的三期临床试验, 结果显示该疫苗第一年有效率达71.8%, 并且尚未发现该疫苗可引起严重的不良反应^[48], 其上市后将有望降低 *H. pylori* 感染率。

4 结论

我国人口众多, *H. pylori* 的感染率及复发率均较高, 根治后复发的患者数以万计, *H. pylori* 复发的影响因素众多, 然而我们对其复发的影响因素尚未完全明确, 因此我们需要对 *H. pylori* 的复发做出更深入的研究, 掌握复发的危险因素、切断其传播途径, 必要时进行疫苗免疫来减少 *H. pylori* 的复发, 从而减少 *H. pylori* 相关疾病的发病率, 为人类健康作出力所能及的贡献。

5 参考文献

- 1 Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023]
- 2 Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37 [PMID: 11902583 DOI: 10.1038/nrc703]
- 3 Park JB, Koo JS. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2751-2759 [PMID: 24659867 DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2751]
- 4 Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322 [PMID: 19350698]
- 5 Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman KJ, Atherton

- JC, Gold BD, Harris PR, la Garza AM, Guarner J, Muñoz O. A comprehensive review of the natural history of Helicobacter pylori infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31: 431-469 [PMID: 11179581 DOI: 10.1016/S0188-4409(00)00099-0]
- 6 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 7 陈飞, 汤浩舟, 贾妙兴. 上海地区健康体检者幽门螺杆菌感染率调查分析. 中国全科医学 2013; 16: 3464-3466
- 8 Zhang RG, Duan GC, Fan QT, Chen SY. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 97-107 [PMID: 26909232]
- 9 Hung IF, Wong BC. Assessing the risks and benefits of treating Helicobacter pylori infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 141-147 [PMID: 21180540 DOI: 10.1177/1756283X08100279]
- 10 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 11 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 832-837
- 12 Zhang YY, Xia HH, Zhuang ZH, Zhong J. Review article: 'true' re-infection of Helicobacter pylori after successful eradication--worldwide annual rates, risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 145-160 [PMID: 18945250 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03873.x]
- 13 Gisbert JP. The recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2083-2099 [PMID: 16128956 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50043.x]
- 14 Raymond J, Thiberge JM, Dauga C. Diagnosis of Helicobacter pylori recurrence: relapse or reinfection? Usefulness of molecular tools. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 672-678 [PMID: 26784882 DOI: 10.3109/00365521.2015.1132338]
- 15 Mansour-Ghanaei F, Taefeh N, Joukar F, Besharati S, Naghipour M, Nassiri R. Recurrence of Helicobacter pylori infection 1 year after successful eradication: a prospective study in Northern Iran. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR144-CR148 [PMID: 20190685]
- 16 Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of Helicobacter pylori infection after successful eradication: nature and possible causes. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1821-1834 [PMID: 9331143]
- 17 Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory Helicobacter pylori infection, or who are re-infected after standard therapy. *Drugs* 1999; 57: 905-920 [PMID: 10400404]
- 18 Burucoa C, Lhomme V, Fauchere JL. Performance criteria of DNA fingerprinting methods for typing of Helicobacter pylori isolates: experimental results and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4071-4080 [PMID: 10565934]

- 19 Ahmad MM, Ahmed DS, Rowshon AH, Dhar SC, Rahman M, Hasan M, Beglinger C, Gyr N, Khan AK. Long-term re-infection rate after *Helicobacter pylori* eradication in Bangladeshi adults. *Digestion* 2007; 75: 173-176 [PMID: 17700024 DOI: 10.1159/000107046]
- 20 Adachi M, Mizuno M, Yokota K, Miyoshi M, Nagahara Y, Maga T, Ishiki K, Inaba T, Okada H, Oguma K, Tsuji T. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 27-31 [PMID: 11987263]
- 21 Take S, Mizuno M, Ishiki K, Imada T, Okuno T, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Kita M, Okada H, Yamamoto K. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47: 641-646 [PMID: 22350696 DOI: 10.1007/s00535-012-0536-9]
- 22 Kim MS, Kim N, Kim SE, Jo HJ, Shin CM, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Kim JM, Jung HC. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013; 18: 135-142 [PMID: 23066652 DOI: 10.1111/hel.12018]
- 23 Morgan DR, Torres J, Sexton R, Herrero R, Salazar-Martínez E, Greenberg ER, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña EM, Peña R, Correa P, Martínez ME, Chey WD, Valdivieso M, Anderson GL, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH. Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA* 2013; 309: 578-586 [PMID: 23403682 DOI: 10.1001/jama.2013.311]
- 24 Zendejdel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 401-404 [PMID: 15740483 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03561.x]
- 25 周丽雅, 林三仁, 沈祖尧, 钟尚志, 丁士刚, 黄雪彪, 王立新, 夏志伟, 金珠, 曹世植. 根除幽门螺杆菌对溃疡病及再感染的五年随访研究. *中华消化杂志* 2002; 22: 76-79
- 26 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
- 27 王春江, 陈科全, 刘思德. 幽门螺杆菌根除后再感染情况5年随访调查. *中华消化内镜* 2009; 3: 19-21
- 28 Najafi M, Sobhani M, Khodadad A, Farahmand F, Motamed F. Reinfection Rate after Successful *Helicobacter pylori* Eradication in Children. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 58-62 [PMID: 23056683]
- 29 王志平. “人类发展指数” (HDI): 含义、方法及改进. *上海行政学院学报* 2007; 8: 47-57
- 30 Yan TL, Hu QD, Zhang Q, Li YM, Liang TB. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 963-968 [PMID: 23550618 DOI: 10.1111/apt.12293]
- 31 Cervantes DT, Fischbach LA, Goodman KJ, Phillips CV, Chen S, Broussard CS. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 481-485 [PMID: 20639704 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bab2ee]
- 32 蒋承霖, 蔡奇志, 毛文灏, 阮华良, 郑秀金. 共同治疗策略对根除幽门螺杆菌的影响. *临床消化病杂志* 2014; 26: 203-205
- 33 Sari YS, Can D, Tunali V, Sahin O, Koc O, Bender O. *H. pylori*: Treatment for the patient only or the whole family? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1244-1247 [PMID: 18300351 DOI: 10.3748/wjg.14.1244]
- 34 Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori*. *ISRN Gastroenterol* 2014; 2014: 261369 [PMID: 24701355 DOI: 10.1155/2014/261369]
- 35 Azevedo NF, Guimarães N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33: 157-169 [PMID: 17653985 DOI: 10.1080/10408410701451922]
- 36 Momtaz H, Souod N, Dabiri H, Sarshar M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2105-2111 [PMID: 22563199 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2105]
- 37 Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009477 [PMID: 26852297 DOI: 10.1002/14651858.CD009477]
- 38 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗. *中华医学杂志* 2011; 91: 836-839
- 39 诸葛建琳. 四联方案联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除的近期及远期疗效. *实用医学杂志* 2013; 29: 3323-3325
- 40 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析. *中华流行病学杂志* 2003; 24: 443-446
- 41 Herrero R, Park JY, Forman D. The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 1107-1114 [PMID: 25439075 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.10.003]
- 42 Libânio D, Azevedo LF. [Analysis of the Cochrane Review: *Helicobacter pylori* Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: CD005583]. *Acta Med Port* 2015; 28: 684-686 [PMID: 26849750]
- 43 Grgov S, Katić V, Krstić M, Nagorni A, Radovanović-Dinić B, Tasić T. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma using *Helicobacter pylori* eradication. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72: 431-436 [PMID: 26165051 DOI: 10.2298/VSP1505431G]
- 44 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识” 解读. *胃肠病学* 2015; 20: 449-455
- 45 Walduck A, Andersen LP, Raghavan S.

■名词解释

复发: 在 *H. pylori* 根治成功后的一段时间内 *H. pylori* 检测再次呈阳性称为复发;
再燃: 原始菌株隐藏在组织深处或者被药物暂时抑制了活力, 经过一段时间后重新大量生长并且能够检测到;
再感染: 指患者胃内的 *H. pylori* 已经被彻底根除, 又感染了新的 *H. pylori* 菌株。

■同行评价

本文综述了 *H. pylori* 根治后复发的相关问题, 对于临床认识和处理 *H. pylori* 复发问题有一定的指导作用。

- Inflammation, Immunity, and Vaccines for *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 17-25 [PMID: 26372820 DOI: 10.1111/hel.12252]
- 46 杨钰欣, 李丹丹. 幽门螺杆菌疫苗相关研究进展. 中国免疫学杂志 2012; 28: 478-480
- 47 Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, Cadranet S. Follow-up of *Helicobacter pylori* infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 767-775 [PMID:

23809783 DOI: 10.1017/S0950268813001428]

48 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

●消息●

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系

刘婉, 卜平

刘婉, 卜平, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

刘婉, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 课题设计由刘婉与卜平完成; 论文写作由刘婉完成; 文章审校由卜平完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学临床医学院. boping1955@hotmail.com
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2016-03-06

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-08

Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity

Wan Liu, Ping Bo

Wan Liu, Ping Bo, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Clinical Medical College, Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping1955@hotmail.com

Received: 2016-03-06

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

Abstract

Addition of O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) to the hydroxyl group of serine/threonine residues (O-GlcNAcylation) is a post-translational modification common to multicellular eukaryotes. O-GlcNAc plays an important role in the regulation of many

biological processes including, but not limited to, cell cycle progression, transcription, translation, signal transduction, and stress response. Physiologically, it functions as a major stress sensor that inhibits the inflammatory response and cell apoptosis, reduces the amount of protein degradation, and adjusts the body's immunity. In this review, we summarize the current understanding of the physiological significance of O-GlcNAcylation, as well as its correlation with inflammation and immunity.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: O-GlcNAcylation; Inflammation; Immunity

Liu W, Bo P. Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2025-2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

摘要

蛋白质O-GlcNAc修饰是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸/苏氨酸的羟基相连。O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用。本文主要就蛋白质

■背景资料

蛋白质O-GlcNAc修饰指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸(serine, Ser)/苏氨酸(threonine, Thr)的羟基相连。其在创伤、休克、感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫应答等多种途径对机体产生保护作用。许多疾病的发生都与蛋白质O-GlcNAc修饰的异常相关, 其与炎症及免疫的相关性越来越得到人们的重视, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据。

■同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 何帮顺, 讲师, 主管技师, 南京医科大学附属南京医院

■ 研究前沿

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症以及感染、自身免疫性疾病等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常, 进一步研究其机制, 通过外源性调控O-GlcNAc修饰表达量, 对疾病的治疗有重大意义。

O-GlcNAc修饰的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: O-GlcNAc修饰; 炎症; 免疫

核心提示: 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激做出迅速的反应。当细胞压力感受到时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加。反之, 细胞更容易凋亡。

刘婉, 卜平. 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2025–2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

0 引言

O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动^[1,2]。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用^[3,4]。Hart等^[4]和Torres等^[5]最早在细胞核及细胞质蛋白质上发现O-GlcNAc修饰。O-GlcNAc修饰影响蛋白质的结构和功能, 在许多生物过程中起着重要的作用, 如免疫保护、炎症的产生、病毒的复制及细胞生长等, 很多蛋白质(转录因子、热休克蛋白、核小孔蛋白及RNA聚合酶、致癌基因翻译产物等)都存在O-GlcNAc修饰^[6]。O-GlcNAc是一种压力感受器, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激(组织缺氧、氧化还原反应、炎症、自身免疫等)做出迅速的反应^[7]。当细胞感受到压力时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加^[8,9]。反之, 细胞更容易凋亡。蛋白质O-GlcNAc修饰与疾病的相关性越来越得到人们的重视, 本文主要就其的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

1 蛋白质O-GlcNAc修饰的基本生物学功能

1.1 参与O-GlcNAc修饰相关的酶 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 主要

存在于细胞核内, 参与蛋白质O-GlcNAc修饰调控的酶类主要有2种: O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和糖苷酶(O-GlcNAcase, OGA), 前者把GlcNAc从糖基供体 UDP-GlcNAc共价连接到蛋白上, 后者把GlcNAc从蛋白上水解下来^[10-12]。OGT酶能特异的催化约1000种蛋白质发生蛋白质O-GlcNAc糖基化修饰^[13]。

1.2 蛋白质O-GlcNAc修饰的生物学功能 糖基化的结果使不同的蛋白质打上不同的标记, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质可以敏锐的感受环境变化, 调节蛋白质间的相互作用, 增加蛋白质的稳定性, 影响细胞的信号级联通路, 参与基因转录与翻译, 介导应激反应通路并与许多疾病的发病机制密切相关^[14-17], 基因敲除实验证明O-GlcNAc修饰对维持细胞的正常生理功能非常重要^[3]。

1.3 蛋白质O-GlcNAc修饰与基因转录 许多转录因子都是受O-GlcNAc修饰, 例如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、RNA聚合酶II、Sp1、Stat5、YY1、P67、P53、cMyc等, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质的转录活性得到抑制或增强^[18]。Gewinner等^[19]将Stat5 N端O-GlcNAc这一区域Thr92实行突变, 则Stat5不能激活。Ranuncolo等^[20]发现O-GlcNAc修饰可以保护RNA聚合酶II、某些泛素化相关的基因(FBXW10、FBXO4等), 防止其降解, 利于储存。Yang等^[21]发现Thr155的磷酸化可被外被蛋白(coat protein 9, COP9)信号体识别, 引起p53(一种重要的肿瘤抑制因子)泛素依赖性的降解, 而当其邻位Ser149存在O-GlcNAc修饰时, Thr155位的磷酸化水平降低, p53的降解减弱, 稳定性增强。转录因子STAT5A经O-GlcNAc修饰后才可与CREB结合蛋白CBP结合。与长时程记忆有关的转录因子CREB经O-GlcNAc修饰后减弱了与TAFII130(TBP相关因子4)的相互作用, 进而抑制了CREB转录活性。

1.4 蛋白质O-GlcNAc修饰与蛋白降解 大量实验表明, 无论直接或间接的提高O-GlcNAc修饰水平可以减慢蛋白质的降解, 下调O-GlcNAc修饰水平会导致蛋白质降解甚至失去生物活性。Ozcan等^[18]的实验证实了增加雌激素受体蛋白O-GlcNAc修饰水平, 能通过抑制降解信号PEST的激活, 调节蛋白酶体的活性, 抑制蛋白的水解, 进而延长受体蛋白的寿命。

1.5 蛋白质O-GlcNAc修饰与信号传导
O-GlcNAc修饰在信号传导过程中也起着至关重要的作用, O-GlcNAc修饰可以作为一种核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)发挥作用, 在不含NLS的外源蛋白上加上O-GlcNAc修饰可以使其在核内聚集^[22]. Matthews等^[23]通过不同的途径提高人胶质细胞蛋白质的O-GlcNAc水平, 可以使膜相关的PKC- α 和PKC- ϵ 的表达降低, 而细胞膜正是PKC激活的部位, 因而降低PKC的信号转导, 引起一系列的异常反应。

O-GlcNAc糖基化修饰是细胞生长和增殖的调节剂, 在胚胎发育中也是必不可少的, Jang等^[24]的实验发现胚胎干细胞中Oct4和Sox2也是被O-GlcNAc糖基化的, 而O-GlcNAc糖基化在这两种关键蛋白上的缺失会降低干细胞自我更新的能力, 及阻碍体细胞的重新编程. 小鼠胚胎纤维母细胞OGT缺失可导致生长延滞、细胞周期蛋白抑制剂p27水平增加和细胞死亡^[25], 基因敲除OGT, 是蛋白质O-GlcNAc修饰减低, 发现新生鼠死亡率增高, 并丧失行走能力。

2 O-GlcNAc修饰与疾病的相关性

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常。

在糖尿病患者细胞中, 蛋白质O-GlcNAc含量较高并抑制胰岛素信号通路, 引起胰岛素抵抗; 用OGA抑制剂PUGNAc处理细胞, 提高胰岛素受体底物IRS1和AKT2 O-GlcNAc水平, 发现胰岛素刺激的IRS1和AKT2的磷酸化减少, 抑制了胰岛素信号通路, 使细胞摄取糖的能力降低, 引起胰岛素抵抗现象的发生, 诱发糖尿病^[26]。

通过调节细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平可以对心血管系统起到短期的保护作用^[27]. O-GlcNAc通过抑制炎症反应、减少细胞凋亡以及诱导热休克蛋白的表达等途径, 参与缺血再灌注损伤导致的细胞凋亡、减轻血管损伤早期的局部炎症反应以及抑制损伤后期的血管内膜的增生^[28]. 构建缺血再灌注损伤心肌模型, 在灌注液中添加用葡萄糖胺可以进一步增强心脏O-GlcNAc修饰水平并改善心脏功能, 减轻组织损伤。

很多的癌症在初期都会出现疾病相关蛋白质的O-GlcNAc修饰水平降低而磷酸化水平升高; 有学者认为在肿瘤发生过程中, O-GlcNAc通过调节细胞周期促进细胞增殖, 引发癌变, 在乳腺癌患者体内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增加, OGT的蛋白表达量也显著增加, 若抑制OGT的表达后, 癌细胞的生长和增殖明显受到抑制, 使其体外克隆形成能力降低. Gu等^[29]发现O-GlcNAc糖基化水平在前列腺癌组织中明显升高, 而良性前列腺增生上皮细胞中未见升高, 说明蛋白质O-GlcNAc不仅可增强前列腺癌细胞迁移和侵袭能力, 还可诱发前列腺增生上皮细胞细胞恶性转化. 大量的体外试验表明, 通过抑制OGT表达可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 而抑制OGA则促进癌细胞的迁移和侵袭能力。

实验证明参增加蛋白质O-GlcNAc修饰水平的OGT, 其基因定位于Xq13.1, 与震颤麻痹张力障碍的基因定位相对应^[30]. 研究^[31]发现通过使用syn1-Cre转基因限制重组酶表达达到神经, 进行神经特异性敲除OGT, 导致新生小鼠丧失行走能力, 且比其同期小鼠体型要小, 存活率降低. 同时OGA的基因定位于10q24, 与阿尔茨海默病及其他的一些神经性疾病的染色体定位相吻合^[32], 当脑内O-GlcNAc修饰水发生异常, 将引起一些神经退行性病。

O-GlcNAc糖基化信号传导调节着骨骼肌的收缩和骨骼肌的代谢. 研究者通过小鼠模型和体外细胞培养实验表明, 不适当的O-GlcNAc糖基化会损害肌纤维的形成并诱导肌肉萎缩^[33], 增加蛋白质O-GlcNAc会减轻骨关节炎的损伤^[34]。

Cohen等^[35]发现亚当奥利弗综合征(Adams-Oliver syndrome, 常染色体隐性遗传病)与OGT的突变有关, 但机制尚不清楚. O-GlcNAc修饰可以增强一些生物钟蛋白的稳定性及转录活性, 也可以影响其他一些生物钟蛋白的磷酸化及细胞定位. 抑制生物钟蛋白的O-GlcNAc修饰导致细胞节律衰弱和多种节律基因表达下调. O-GlcNAc修饰可以调节昼夜节律的周期长短和振幅高低^[36]。

3 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症反应的相关性

炎症反应是机体针对外来刺激或损伤而产生的, 以清除这些有害介质或消除伤害因素促

■ 相关报道

有研究报道, 增加蛋白质O-GlcNAc修饰对脓毒症大鼠脑、脓毒症大鼠肾及LPS诱导的心肌细胞损伤均有保护作用, 充分证实了蛋白质O-GlcNAc修饰可以控制感染, 减轻炎症反应。

■ 创新盘点

本文介绍了蛋白质O-GlcNAc修饰的最新研究进展, 详细总结其基本功能、与系统疾病的相关性、与炎症及免疫的关系。

进组织恢复为目的的一系列反应。细胞受损后, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、细胞间黏附分子等多种促炎因子产生增多, 导致的细胞凋亡和坏死, 其在多种疾病的病理过程中起着重要的作用。

3.1 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症因子 Kazemi等^[17]用各种应激刺激哺乳动物细胞, 发现蛋白O-GlcNAc修饰水平明显升高, 增强这种反应, 细胞对应急的耐受力增强, 抑制该反应时细胞损伤明显加重、细胞遭受热应激后生存率明显下降。Hilgers等^[37]通过D-葡萄糖胺和Thiamet-G预处理细胞, 提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 与对照组相比, 检测巨噬细胞iNOS、TNF- α 的表达明显下降, 说明急性增加O-GlcNAc修饰, 一部分可以通过抑制iNOS的表达而抑制TNF- α 介导的血管内皮损伤、血管功能障碍。郑康等^[38]研究发于感染性休克组相比, 谷氨酰胺组胸主动脉iNOS含量及血清NO浓度降低, 蛋白质O-GlcNAc修饰水平明显升高, 血管低反应性改善; 在应用四氧嘧啶抑制蛋白质O-GlcNAc修饰后, 谷氨酰胺减少NO合成以及改善血管低反应性的作用被抑制, 故认为谷氨酰胺通过提高蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 进而抑制iNOS表达、减少NO合成, 从而改善感染性休克大鼠血管低反应性。Xing等^[39]也证明在急性颈动脉损伤时, O-GlcNAc修饰明显下降, 给予PUGNAc或者葡萄糖胺预处理细胞, 而增加O-GlcNAc修饰水平, 可以降低介导血管重建的趋化因子和细胞黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)的表达, 进而抑制炎性细胞的浸润。杨火梅等^[40]通过检测LPS和干扰素- γ 共刺激的单核细胞中O-GlcNAc糖基化水平, 发现其表达水平与单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭能力呈负相关, 这与高水平O-GlcNAc糖基化具有抑制白细胞渗出的结论是一致的。TNF- α 诱导EA.hy926细胞表达IL-6、IL-8与p38磷酸化蛋白上调密切相关, 而壳寡糖能够通过抑制p38磷酸化蛋白上调而降低IL-6、IL-8的表达, 这个调控过程与糖基转移酶OGT的上调增加蛋白质O-GlcNAc修饰呈正相关^[41,42]。GlcNAc会增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 稳定肠黏膜屏障, 抑制肠内细菌穿透肠上皮进入血液循环及内毒

素入血, 减轻乙醇对肠道组织和肝组织的损伤有关^[43]。

3.2 蛋白质O-GlcNAc修饰抑制NF- κ B信号通路 Zou等^[44]发现随着O-GlcNAc修饰水平的提高, ICAM-1表达, I κ B- α 磷酸化水平、NF- κ B表达及NF- κ B DNA结合活性均随之降低, 提示O-GlcNAc修饰产生的保护作用可能与NF- κ B通路存在相关。而NF- κ B是活化多种血管炎中涉及的基因, 比如基因编码的趋化因子, 黏附分子, 及诱导型一氧化氮合酶的表达, 抑制NF- κ B的表达, 进一步可抑制炎症反应。Balistreri等^[45]也发现O-GlcNAc能抑制IL-6等促炎介质的表达, 来抑制NF- κ B活化和IL-1 β 在大鼠软骨细胞的生物活性, 以下调TNF- α 诱导的细胞间黏附分子的表达, 抑制人视网膜色素上皮细胞中NF- κ B的p65亚基核易位, 抑制中性粒细胞的功能(超氧阴离子的产生、吞噬作用、颗粒酶的释放和趋化), 并抑制CD3诱导的T细胞的活化。增加体内谷氨酰胺量进而提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增高, 通过抑制炎症因子转录, 抑制NF- κ B的表达, 抑制小神经胶质细胞的激活, 延迟并减轻了脑组织的缺血再灌注损伤、减轻脓毒症大鼠脑组织损伤^[46]。王瑾等^[47]也发现谷氨酰胺过增加细胞蛋白质O-GlcNAc修饰调节细胞应激反应, 降低脑内炎症反应, 减少脑缺血再灌注损伤, 对脓毒症大鼠脑功能产生保护作用, 同时谷氨酰胺能通过增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 抑制NF- κ B活化、降低TNF- α 、IL-1表达, 升高IL-10的表达, 对BALB/C小鼠实验性结肠炎产生治疗作用^[48]。具英花等^[49]认为葡萄糖胺可抑制TNF- α 诱导的血管内皮细胞的活化, 抑制TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子在人脐带血管内皮细胞的表达, 此抑制作用可能与O-GlcNAc修饰干扰NF- κ B磷酸化有关、抑制NF- κ B的活化相关。

越来越多的证据表明, O-GlcNAc是炎症内源性调控的一个关键分子, 可以减弱促炎症受体近段的信号转导, 急性炎症反应中短暂激活内源性O-GlcNAc的水平, 可以下调NF- κ B转录因子通路的活性, 减少炎症因子的释放, 可以有效地抑制炎症反应所造成的组织损伤, 有利于细胞的存活, 减轻组织损伤。如果降低细胞内蛋白质的O-GlcNAc修饰程度, 细胞存活率下降。

4 蛋白质O-GlcNAc修饰与免疫系统

目前关于O-GlcNAc与免疫系统的相关性的研究较少, 其参与免疫分子的成熟包装, 在一些免疫性疾病患者体内发现蛋白质O-GlcNAc修饰存在异常, 在风湿性关节炎中检测到铁转移蛋白的糖基化修饰水平过高, 在红斑狼疮病症中, 也发现转录因子E1f-1的O-GlcNAc修饰水平降低, 使T细胞的TCR ζ 转录减少, 同时活动性系统性红斑狼疮患者体内CD4⁺ T细胞OGT表达水平升高, OGT过表达会导致狼疮发病率增加^[50]. 梁少楠等^[51]应用凝集芯片检测系统性红斑狼疮患者红细胞膜表面GlcNAc等糖链结构表达增加, 诱发机体自身免疫反应, 引起SLE患者溶血性贫血. OGT参与免疫细胞内的信号传导, 其过表达会导致免疫调节异常, 甚至会导致自身免疫的启动, 但是目前有关这方面的研究并不多^[52].

已发现的与T细胞和B细胞激活反应相关的NF- κ B和NFAT两种细胞因子都被O-糖基化修饰, 并且参与调控这两种细胞的活化反应. 当T细胞受体和B细胞受体被激活后, NF- κ B和NFAT的O-糖基化水平相应的提高; 相反, 通过siRNA来消除OGT酶的T细胞的活化过程明显受到了抑制^[53]. NF- κ B亚单位c-Rel的丝氨酸350作为DNA反转录结合位点, 也是蛋白质O-GlcNAc修饰位置, 阻断这一区域会导致在c-Rel介导的T细胞受体激活过程中一系列炎症因子的表达受限, 包括IL-2、IFNG、CSF2; 相反地增加细胞内蛋白质O-GlcNAc表达会促进这些炎症因子的表达, c-Rel的O-GlcNAc修饰在高糖诱导的T细胞受体激活中起着至关重要的作用^[54]. Jochmann等^[55]发现高表达OGT酶进而提高T细胞内Sp1转录因子的O-糖基化水平可增强T细胞对HIV病毒活性的抑制, 而T细胞免疫在HIV的发病中至关重要.

5 结论

蛋白质O-GlcNAc修饰在机体的正常生命活动过程中发挥着至关重要的调节作用, 该过程的异常将直接影响蛋白质功能的执行, 进而引一系列疾病的产生. 对于O-GlcNAc糖基化的功能研究目前还存在很多亟待解决的问题, 相信其还有很多的机制有待于我们去发现, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据.

6 参考文献

- Vaidyanathan K, Wells L. Multiple tissue-specific roles for the O-GlcNAc post-translational modification in the induction of and complications arising from type II diabetes. *J Biol Chem* 2014; 289: 34466-34471 [PMID: 25336652 DOI: 10.1074/jbc.R114.591560]
- Kizuka Y, Kitazume S, Okahara K, Villagra A, Sotomayor EM, Taniguchi N. Epigenetic regulation of a brain-specific glycosyltransferase N-acetylglucosaminyltransferase-IX (GnT-IX) by specific chromatin modifiers. *J Biol Chem* 2014; 289: 11253-11261 [PMID: 24619417 DOI: 10.1074/jbc.M114.554311]
- Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science* 2001; 291: 2376-2378 [PMID: 11269319 DOI: 10.1126/science.1058714]
- Hart GW, Housley MP, Slawson C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins. *Nature* 2007; 446: 1017-1022 [PMID: 17460662 DOI: 10.1038/nature05815]
- Torres CR, Hart GW. Topography and polypeptide distribution of terminal N-acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes. Evidence for O-linked GlcNAc. *J Biol Chem* 1984; 259: 3308-3317 [PMID: 6421821]
- Lewis BA, Hanover JA. O-GlcNAc and the epigenetic regulation of gene expression. *J Biol Chem* 2014; 289: 34440-34448 [PMID: 25336654 DOI: 10.1074/jbc.R114.595439]
- Hart GW. Minireview series on the thirtieth anniversary of research on O-GlcNAcylation of nuclear and cytoplasmic proteins: Nutrient regulation of cellular metabolism and physiology by O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2014; 289: 34422-34423 [PMID: 25336646 DOI: 10.1074/jbc.R114.609776]
- Liu S, Sheng H, Yu Z, Paschen W, Yang W. O-linked β -N-acetylglucosamine modification of proteins is activated in post-ischemic brains of young but not aged mice: Implications for impaired functional recovery from ischemic stress. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 393-398 [PMID: 26661187 DOI: 10.1177/0271678X15608393]
- Medford HM, Chatham JC, Marsh SA. Chronic ingestion of a Western diet increases O-linked- β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification in the rat heart. *Life Sci* 2012; 90: 883-888 [PMID: 22575823 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.04.030]
- Alonso J, Schimpl M, van Aalten DM. O-GlcNAcase: promiscuous hexosaminidase or key regulator of O-GlcNAc signaling? *J Biol Chem* 2014; 289: 34433-34439 [PMID: 25336650 DOI: 10.1074/jbc.R114.609198]
- Janetzko J, Walker S. The making of a sweet modification: structure and function of O-GlcNAc transferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 34424-34432 [PMID: 25336649 DOI: 10.1074/jbc.R114.604405]
- Kim EJ. The Utilities of Chemical Reactions and Molecular Tools for O-GlcNAc Proteomic Studies.

■名词解释

蛋白质O-GlcNAc修饰: 是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个GlcNAc以O-糖苷键与蛋白质的Ser/Thr的羟基相连.

同行评价

本文介绍了O-GlcNAc修饰是糖基化修饰, 阐述了其基本的生物学功能及与疾病的相关, 同时对其与免疫系统的相关性也进行综述. 文章文字通顺, 条理清晰.

- Chembiochem 2015; 16: 1397-1409 [PMID: 26096757 DOI: 10.1002/cbic.201500183]
- 13 Trapannone R, Rafie K, van Aalten DM. O-GlcNAc transferase inhibitors: current tools and future challenges. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 88-93 [PMID: 26862193 DOI: 10.1042/BST20150189]
- 14 Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, Lagerlof O. Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annu Rev Biochem* 2011; 80: 825-858 [PMID: 21391816 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060608-102511]
- 15 Slawson C, Hart GW. O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 678-684 [PMID: 21850036 DOI: 10.1038/nrc3114]
- 16 Phueaouan T, Chaiyawat P, Netsirisawan P, Chokchaichamnankit D, Punyarit P, Srisomsap C, Svasti J, Champattanachai V. Aberrant O-GlcNAc-modified proteins expressed in primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2929-2936 [PMID: 24126823 DOI: 10.3892/or.2013.2794]
- 17 Kazemi Z, Chang H, Haserodt S, McKen C, Zachara NE. O-linked beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) regulates stress-induced heat shock protein expression in a GSK-3beta-dependent manner. *J Biol Chem* 2010; 285: 39096-39107 [PMID: 20926391 DOI: 10.1074/jbc.M110.131102]
- 18 Ozcan S, Andrali SS, Cantrell JE. Modulation of transcription factor function by O-GlcNAc modification. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 353-364 [PMID: 20202486 DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.02.005]
- 19 Gewinner C, Hart G, Zachara N, Cole R, Beisenherz-Huss C, Groner B. The coactivator of transcription CREB-binding protein interacts preferentially with the glycosylated form of Stat5. *J Biol Chem* 2004; 279: 3563-3572 [PMID: 14597631 DOI: 10.1074/jbc.M306449200]
- 20 Ranuncolo SM, Ghosh S, Hanover JA, Hart GW, Lewis BA. Evidence of the involvement of O-GlcNAc-modified human RNA polymerase II CTD in transcription in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2012; 287: 23549-23561 [PMID: 22605332 DOI: 10.1074/jbc.M111.330910]
- 21 Yang WH, Kim JE, Nam HW, Ju JW, Kim HS, Kim YS, Cho JW. Modification of p53 with O-linked N-acetylglucosamine regulates p53 activity and stability. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1074-1083 [PMID: 16964247 DOI: 10.1038/ncb1470]
- 22 包义勇, 景亮. 谷氨酰胺和O-GlcNAc修饰对机体的保护作用及机制. 第十五次长江流域麻醉学学术年会暨2010年中南省麻醉学学术年会暨2010年湖北省麻醉学学术年会论文集, 2010
- 23 Matthews JA, Acevedo-Duncan M, Potter RL. Selective decrease of membrane-associated PKC-alpha and PKC-epsilon in response to elevated intracellular O-GlcNAc levels in transformed human glial cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1743: 305-315 [PMID: 15843043]
- 24 Jang H, Kim TW, Yoon S, Choi SY, Kang TW, Kim SY, Kwon YW, Cho EJ, Youn HD. O-GlcNAc regulates pluripotency and reprogramming by directly acting on core components of the pluripotency network. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 62-74 [PMID: 22608532 DOI: 10.1016/j.stem.2012.03.001]
- 25 O'Donnell N, Zachara NE, Hart GW, Marth JD. Ogt-dependent X-chromosome-linked protein glycosylation is a requisite modification in somatic cell function and embryo viability. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1680-1690 [PMID: 14749383 DOI: 10.1128/MCB.24.4.1680-1690.2004]
- 26 Park SY, Ryu J, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes. *Exp Mol Med* 2005; 37: 220-229 [PMID: 16000877 DOI: 10.1038/emmm.2005.30]
- 27 Rajapakse AG, Ming XF, Carvas JM, Yang Z. O-linked beta-N-acetylglucosamine during hyperglycemia exerts both anti-inflammatory and pro-oxidative properties in the endothelial system. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 172-175 [PMID: 20592773 DOI: 10.4161/oxim.2.3.8482]
- 28 Chatham JC, Marchase RB. The role of protein O-linked beta-N-acetylglucosamine in mediating cardiac stress responses. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800: 57-66 [PMID: 19607882 DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.07.004]
- 29 Gu Y, Gao J, Han C, Zhang X, Liu H, Ma L, Sun X, Yu W. O-GlcNAcylation is increased in prostate cancer tissues and enhances malignancy of prostate cancer cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 897-904 [PMID: 24865644 DOI: 10.3892/mmr.2014.2269]
- 30 Hanover JA, Yu S, Lubas WB, Shin SH, Ragano-Caracciola M, Kochran J, Love DC. Mitochondrial and nucleocytoplasmic isoforms of O-linked GlcNAc transferase encoded by a single mammalian gene. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 287-297 [PMID: 12504895 DOI: 10.1016/S0003-9861(02)00578-7]
- 31 Williams SA, Xia L, Cummings RD, McEver RP, Stanley P. Fertilization in mouse does not require terminal galactose or N-acetylglucosamine on the zona pellucida glycans. *J Cell Sci* 2007; 120: 1341-1349 [PMID: 17374637 DOI: 10.1242/jcs.004291]
- 32 Farook VS, Bogardus C, Prochazka M. Analysis of MGEA5 on 10q24.1-q24.3 encoding the beta-O-linked N-acetylglucosaminidase as a candidate gene for type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 189-193 [PMID: 12359146 DOI: 10.1016/S1096-7192(02)00127-0]
- 33 Ogawa M, Mizofuchi H, Kobayashi Y, Tsuzuki G, Yamamoto M, Wada S, Kamemura K. Terminal differentiation program of skeletal myogenesis is negatively regulated by O-GlcNAc glycosylation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 24-32 [PMID: 22056510 DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.10.011]
- 34 Tardio L, Andrés-Bergós J, Zachara NE, Larrañaga-Vera A, Rodriguez-Villar C, Herrero-Beaumont G, Largo R. O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification is increased in the cartilage of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 259-263 [PMID: 24333294 DOI: 10.1016/j.joca.2013.12.001]
- 35 Cohen I, Silberstein E, Perez Y, Landau D, Elbedour K, Langer Y, Kadir R, Volodarsky M, Sivan S, Narkis G, Birk OS. Autosomal recessive Adams-Oliver syndrome caused by homozygous mutation in EOGT, encoding an EGF domain-specific O-GlcNAc transferase. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 374-378 [PMID:

- 23860037 DOI: 10.1038/ejhg.2013.159]
- 36 麻砚涛, 罗浑金, 靳倩, 张树菊, 李家大. O-GlcNAc修饰调节生物节律研究进展. *生命科学* 2015; 27: 1403-1408
 - 37 Hilgers RH, Xing D, Gong K, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. Acute O-GlcNAcylation prevents inflammation-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H513-H522 [PMID: 22777418 DOI: 10.1152/ajpheart.01175.2011]
 - 38 郑康, 景亮. 蛋白O-GlcNAc修饰在谷氨酰胺改善感染性休克大鼠血管低反应性中的作用. *中华麻醉医学杂志* 2012; 32: 866-869
 - 39 Xing D, Gong K, Feng W, Nozell SE, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. O-GlcNAc modification of NF κ B p65 inhibits TNF- α -induced inflammatory mediator expression in rat aortic smooth muscle cells. *PLoS One* 2011; 6: e24021 [PMID: 21904602 DOI: 10.1371/journal.pone.0024021]
 - 40 杨火梅, 于超, 杨竹. 功能蛋白的O-糖基化和p38磷酸化共同参与调控单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭. *中国细胞生物学学报* 2012; 34: 226-233
 - 41 杨同宁, 江跃全, 杨火梅, 李佳佳, 杨竹, 曹伟国, 朱冰, 唐云乔, 于超. 壳寡糖通过p38MAPK糖基化修饰抑制TNF- α 诱导的EA.hy926细胞IL-6、IL-8的表达. *中国药理学通报* 2011; 27: 252-257
 - 42 Li Y, Liu H, Xu QS, Du YG, Xu J. Chitosan oligosaccharides block LPS-induced O-GlcNAcylation of NF- κ B and endothelial inflammatory response. *Carbohydr Polym* 2014; 99: 568-578 [PMID: 24274545 DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.08.082]
 - 43 赵莹, 吴小兰, 郭林明, 刘艳霞, 刘蕾, 刘俊康. N-乙酰氨基葡萄糖对乙醇致肝组织损伤的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)* 2011; 37: 456-560
 - 44 Zou L, Yang S, Champattanachai V, Hu S, Chaudry IH, Marchase RB, Chatham JC. Glucosamine improves cardiac function following trauma-hemorrhage by increased protein O-GlcNAcylation and attenuation of NF- κ B signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H515-H523 [PMID: 19098112 DOI: 10.1152/ajpheart.01025.2008]
 - 45 Balistreri CR, Candore G, Accardi G, Colonna-Romano G, Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing* 2013; 10: 24 [PMID: 23786653 DOI: 10.1186/1742-4933-10-24]
 - 46 Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, Kim SY, Shin JA, Oh ES, Oh S, Kim JB, Lee JK, Han IO. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia* 2010; 58: 1881-1892 [PMID: 20737476 DOI: 10.1002/glia.21058]
 - 47 王瑾, 陆新建, 郑康. 谷氨酰胺对脓毒症大鼠脑功能的保护作用. *临床麻醉学杂志* 2013; 29: 271-274
 - 48 李力, 李弼民, 蔡敏, 程峰涛, 王斌, 黄玲. 谷氨酰胺对实验性结肠炎BABL/C小鼠肠黏膜的修复作用. *同济大学学报(医学版)* 2015; 36: 11-15
 - 49 具英花, 于爱鸣, 解智慧. 葡萄糖胺对TNF- α 诱导的血管内皮细胞VCAM-1表达的影响. *解剖科学进展* 2010; 16: 240-242
 - 50 Tsokos GC, Nambiar MP, Juang YT. Activation of the Ets transcription factor Elf-1 requires phosphorylation and glycosylation: defective expression of activated Elf-1 is involved in the decreased TCR zeta chain gene expression in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 987: 240-245 [PMID: 12727645 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06054.x]
 - 51 梁少楠, 李宇恒, 许春丽. 应用凝集素芯片检测系统性红斑狼疮红细胞膜表面糖链变化. *基因组学与应用生物学* 2014; 33: 722-728
 - 52 Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, McCune WJ, Somers E, Gonzalez-Rivera T, Strickland F, Richardson B. Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus. *J Autoimmun* 2013; 41: 60-71 [PMID: 23434382 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.006]
 - 53 Golks A, Tran TT, Goetschy JF, Guerini D. Requirement for O-linked N-acetylglucosaminyltransferase in lymphocytes activation. *EMBO J* 2007; 26: 4368-4379 [PMID: 17882263 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601845]
 - 54 Ramakrishnan P, Clark PM, Mason DE, Peters EC, Hsieh-Wilson LC, Baltimore D. Activation of the transcriptional function of the NF- κ B protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation. *Sci Signal* 2013; 6: ra75 [PMID: 23982206 DOI: 10.1126/scisignal.2004097]
 - 55 Jochmann R, Thureau M, Jung S, Hofmann C, Naschberger E, Kremmer E, Harrer T, Miller M, Schaft N, Stürzl M. O-linked N-acetylglucosaminylation of Sp1 inhibits the human immunodeficiency virus type 1 promoter. *J Virol* 2009; 83: 3704-3718 [PMID: 19193796 DOI: 10.1128/JVI.01384-08]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满

■背景资料

生长激素(growth hormone, GH)在临床上广泛应用于各种疾病, 而GH不敏感是其重要的不良反应。肝脏是GH在人体最重要的靶器官, Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)是GH在肝脏最重要的信号通路, STAT5的磷酸化水平直接影响了GH的生物效应。

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满, 南方医科大学南方医院消化内科 广东省广州市 510515

国家自然科学基金资助项目, No. 81170743

作者贡献分布: 本课题由赵巧飞、徐扬志及邹婧参与实验操作与论文撰写; 何济满设计指导与撰写。

通讯作者: 何济满, 教授, 510515, 广东省广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学南方医院消化内科。
jimanhe@smu.edu.cn
电话: 020-62786221

收稿日期: 2016-01-02
修回日期: 2016-03-30
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-05-08

Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver

Qiao-Fei Zhao, Yang-Zhi Xu, Jing Zou, Ji-Man He

Qiao-Fei Zhao, Yang-Zhi Xu, Jing Zou, Ji-Man He, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangdong 510515, Guangzhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170743

Correspondence to: Ji-Man He, Professor, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Street, Baiyun District, Guangdong 510515, Guangzhou Province, China. jimanhe@smu.edu.cn

Received: 2016-01-02
Revised: 2016-03-30
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of chronic administration of growth hormone (GH) on the JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver.

METHODS: Healthy male BALB/c mice were treated with recombinant human growth hormone (r-hGH) daily for two weeks, or with equal amount of sterile phosphate buffered saline (PBS). Then the expression levels of tyrosine phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5 (P-STAT5), and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) mRNA and growth hormone receptor (GHR) were examined. H4-II-E cells were treated with r-hGH daily for 4 d, or with equal amount of PBS. Then the expression level of P-STAT5 and the DNA binding activity of P-STAT5 were examined.

RESULTS: After chronic administration of GH, liver P-STAT5 level decreased, SOCS-3 mRNA increased ($P < 0.05$), and no change was observed for GHR expression. Similar results were observed in the cell culture experiments. Chronic administration of GH caused an inhibition of P-STAT5 expression and also its DNA binding activity ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Chronic administration of GH inhibits the JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver *via* mechanisms possibly associated with increasing the expression of SOCS-3 gene.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver; Growth hormone; Signal

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

transducer and activator of transcription 5; Suppressor of cytokine signaling-3

Zhao QF, Xu YZ, Zou J, He JM. Effect of chronic administration of growth hormone on JAK2-STAT5 signaling pathway in the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2032-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2032.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

摘要

目的: 研究生长激素(growth hormone, GH)慢性刺激对肝脏Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)信号通路的影响。

方法: 动物实验使用健康BALB/c ♂小鼠, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每日分别予GH或PBS刺激共2 wk; 检测肝脏P-STAT5、信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)-3 mRNA及生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)水平。细胞实验使用大鼠肝癌细胞H4-II-E, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每日分别予GH或PBS刺激共4 d; 检测细胞P-STAT5水平及P-STAT5与DNA的结合水平。

结果: 动物试验中, 小鼠接受GH慢性刺激后, 肝脏P-STAT5水平降低, SOCS-3 mRNA水平升高($P<0.05$), 而GHR水平无变化。细胞实验中, GH慢性刺激同样导致P-STAT5水平下降($P<0.05$), 同时P-STAT5与DNA的结合水平亦降低($P<0.05$)。

结论: GH慢性刺激可抑制肝脏JAK2-STAT5信号通路, 其机制可能是SOCS-3基因的表达增加, 从而抑制了STAT5的磷酸化。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝脏; 生长激素; 信号转导及转录激活因子5; 信号转导抑制因子-3

核心提示: 生长激素慢性刺激可抑制肝脏Janus激酶2-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)信号通路, 其机制可能与SOCS-3基因的表达增加抑制了STAT5的磷酸化有关。

赵巧飞, 徐扬志, 邹婧, 何济满. 生长激素慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2032-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2032.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

com/1009-3079/24/2032.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2032>

0 引言

生长激素(growth hormone, GH)是人体重要的生长调节因子, 对机体代谢与生长发育有多种影响^[1,2]。GH缺乏可造成儿童生长发育障碍、成人代谢紊乱等疾病。临床上常使用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, r-hGH)治疗GH缺乏症(growth hormone deficiency, GHD), 以及儿童慢性肾功能不全、先天性卵巢发育不全综合征(turner syndrome, TS)、HIV/AIDS的消耗与恶病质、炎症性肠病、烧伤、重症胰腺炎等^[3-9]。但长期使用易产生GH不敏感, 而其机制还很多都不清楚。

Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)-信号转导及转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)通路是GH重要的信号通路。GH与生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)结合后激活JAK2与自身的磷酸化, 进一步激活STAT5磷酸化产生P-STAT5, P-STAT5结合于DNA上GH调控基因的启动区域, 激活一系列基因表达, 从而产生各种细胞效应^[1,2,10]。信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族被认为对该通路有调控作用, 其中SOCS-2、SOCS-3及CIS被认为是该信号通路的抑制性调控因子^[10-12]。肝脏是人体GH重要的靶器官, 本研究从在体水平(健康BALB/c ♂小鼠)及细胞水平(大鼠肝癌细胞系H4-II-E), 研究GH慢性刺激对肝脏JAK2-STAT5信号转导通路的影响机制。

1 材料和方法

1.1 材料 8周龄BALB/c ♂小鼠16只, SPF级标准饲养于南方医院动物实验中心, 大鼠肝癌细胞系H4-II-E, 冻存于南方医院广东省消化病研究所。注射用重组人生长激素(安苏萌)(20141229)[安徽安科生物工程(集团)股份有限公司], P-Stat 5b抗体(Tyr694)(D47E7)(美国Cell Signaling公司), P-Stat 5b抗体(Tyr694)(C71E5)(美国Cell Signaling公司), 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG/Alexa Flor 488(ZF0511)(北京中杉金桥公司), GHR抗体(B-10)(SC-137185)(美国Santa Cruz公司), β -Actin抗体(MG3)(RM2001)(锐抗生物), 辣根

■ 研究前沿

JAK2-STAT5通路是GH重要的信号转导通路, 可介导细胞的生长、增殖、代谢与凋亡。该通路中STAT5磷酸化水平的抑制与GH不敏感效应直接相关, 其中SOCS基因家族的抑制性调节作用受到广泛的关注。而其发挥调节作用的机制仍有许多不清楚。

■ 相关报道

GH-JAK2-STAT5信号通路的抑制与生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)水平下调及STAT5的磷酸化水平降低直接相关。SOCS基因家族对该通路可产生抑制性调节作用。

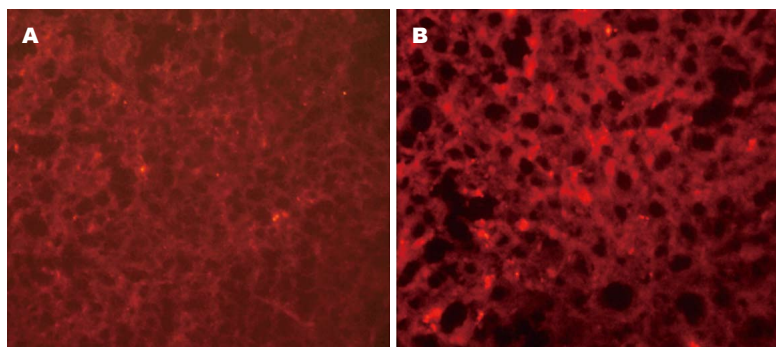


图1 生长激素慢性刺激对肝脏STAT5磷酸化的影响($\times 1000$)。A: 生长激素慢性刺激组; B: 对照组。STAT5: 信号转导及转录激活因子5。

过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG(ZB2305)(北京中杉金桥公司), 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(ZB2301)(北京中杉金桥公司), SHP-1抗体(Y476)(ab32559)(美国Santa Cruz公司), BCA蛋白检测试剂盒(#23228, #1859078)(美国Thermo公司), 化学发光增强剂(ECL)试剂盒(P0018-1, P0018-2)(上海碧云天公司), EMSA试剂盒(#20148)(美国Thermo公司), Miles 4622全自动组织脱水机(德国Miles公司), 正置荧光显微镜(BX50)(日本奥林巴斯公司), BeckmanCS-15R低温高速离心机(美国Beckman公司), Power Pac-HC164-5052电泳仪(美国BIO.RAD公司), 硝酸纤维素薄膜(美国Millipore公司), X-OMAT BT医用X射线胶片[锐珂(厦门)医疗器材有限公司], GDS7500光密度扫描仪(美国UVT公司), Surecycler8800PCR仪(美国Agilent Technologies公司), Light Cycler 480II PCR仪(瑞士Roche公司), ImageJ光密度分析软件, SPSS20.0软件。

1.2 方法

1.2.1 动物实验: 将16只6-8周龄的健康♂BALB/c小鼠随机分为GH慢性刺激组和对照组, 每组8只。GH慢性组按3 $\mu\text{g/g}$ 体质量剂量予2次/d腹腔注射r-hGH(1 mg/mL), 对照组予等量0.1 mol/L的PBS液, 共2 wk; 末次注射后16 h于次日上午8:00处死。处死前使用水合氯醛充分麻醉, 然后快速摘取肝脏冻存于液氮中, 再移至-80℃低温冰箱长期保存。制作冰冻组织切片, 免疫荧光法检测小鼠肝组织中P-STAT5的表达水平; 提取组织RNA, RT-PCR检测SOCS-3基因mRNA的表达水平; 提取组织蛋白, 蛋白印迹法(Western blot)检测GHR的表达水平。

1.2.2 细胞培养实验: H4-II-E细胞均匀铺12孔细胞培养板, 分为GH慢性刺激组与对照组, 每

组6孔, 予含4%胎牛血清的DMEM培养基培养。每日分别予等量r-hGH(500 ng/mL)与PBS(0.1 mmol/L)刺激, 共4 d, 末次刺激后24 h予血清及GH饥饿6 h, 之后每组3孔予1次单剂量r-hGH刺激, 3孔予等量PBS, 30 min后裂解。提取细胞蛋白, Western blot检测P-STAT5的表达水平; 提取细胞DNA, 凝胶迁移实验(EMSA)检测P-STAT5与DNA的结合水平。

统计学处理 实验数据使用Microsoft Excel2010软件记录, 采用SPSS20.0统计软件进行统计学分析, 两组间比较采用两独立样本 t 检验(Independent-Samples t Test)或Satterthwaite近似 t 检验(符合或不符合方差齐性), 实验结果以mean \pm SD表示, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GH慢性刺激致肝脏STAT5磷酸化水平降低 STAT5是JAK2-STAT5信号通路重要的信号因子, 磷酸化之后才可激活相应的基因表达。故本实验检测了GH慢性刺激下肝脏STAT5磷酸化水平的变化。图1为组织免疫荧光实验, 结果显示相较于对照组, GH慢性刺激组小鼠肝脏的P-STAT5水平降低, 提示该信号通路受到了抑制(图1)。

2.2 GH慢性刺激对肝脏SOCS-3基因及GHR的影响 RT-PCR实验结果显示, 与对照组相比, GH慢性刺激后, 小鼠肝脏的SOCS-3 mRNA水平显著升高($P<0.05$)(表1, 图2)。GHR的表达水平直接影响GH信号调节, Western blot实验结果显示, GH慢性刺激组和对照组小鼠肝脏GHR表达水平无显著性差异($P<0.05$)(表1, 图2)。

2.3 GH慢性刺激降低肝脏对GH的敏感性及P-STAT5与DNA的结合能力 Western blot实验

表 1 生长激素慢性刺激组与对照组SOCS-3 mRNA及GHR水平的比较 ($n = 4$)

项目	GH慢性刺激组	对照组	t 值	P 值
SOCS-3 mRNA相对值	0.88 ± 0.40^a	0.23 ± 0.07	2.803	0.049
GHR灰度相对值	0.95 ± 0.17	1.25 ± 0.22	1.874	0.134

^a $P < 0.05$ vs 对照组. SOCS: 信号转导抑制因子; GH: 生长激素; GHR: 生长激素受体.表 2 生长激素慢性刺激组与对照组P-STAT5及P-STAT5-DNA结合水平的比较 ($n = 6$)

项目	GH慢性刺激组	对照组	t 值	P 值
P-STAT5灰度相对值	0.83 ± 0.16^a	2.04 ± 0.27	6.682	0.003
P-STAT5-DNA结合灰度相对值	0.80 ± 0.12^a	1.59 ± 0.30	4.298	0.013

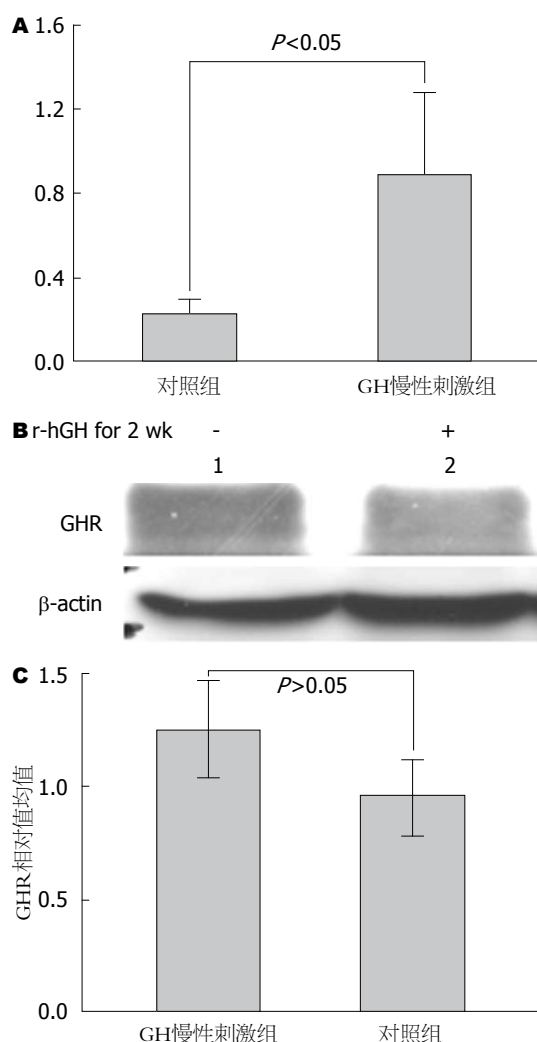
^a $P < 0.05$ vs 对照组. STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素.

图 2 生长激素慢性刺激对肝脏SOCS-3基因及GHR的影响. A: 对肝脏SOCS-3基因转录的影响; B: 肝脏GHR Western blot实验结果; C: 肝脏GHR灰度相对值. 1: 对照组; 2: GH慢性刺激组. SOCS: 信号转导抑制因子; GH: 生长激素; GHR: 生长激素受体.

■ 创新亮点

本文研究了GH长期刺激抑制肝脏JAK2-STAT5信号通路是否与SOCS-3基因表达水平及GHR表达水平有关. 研究结果显示, GH慢性刺激可致SOCS-3基因表达水平增加, 而不影响GHR的表达水平, 同时致STAT5磷酸化水平降低, 提示SOCS-3表达水平增加可能与STAT5的磷酸化水平降低有关.

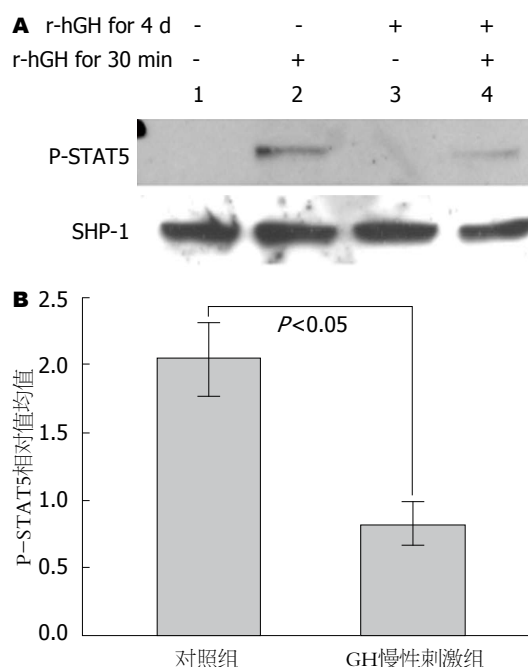


图 3 生长激素慢性刺激下肝脏对生长激素的敏感性. A: Western blot结果; B: 三次独立实验灰度相对值. 1, 2: 对照组; 3, 4: GH慢性刺激组. STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素.

结果显示GH慢性刺激组的P-STAT5水平显著降低($P < 0.05$). 该结果印证了小鼠肝脏的实验结果, 提示肝脏对GH的敏感性降低(表2, 图3). EMSA实验结果显示相较于对照组, GH慢性刺激组P-STAT5与DNA结合水平显著降低(表2, 图4)($P < 0.05$).

3 讨论

本研究通过体内(健康小鼠)和体外(H4-II-E细

应用要点

GH慢性刺激致SOCS-3基因表达水平增加, 可能抑制了STAT5的磷酸化水平, 进而抑制了肝脏JAK2-STAT5信号通路。提示GH慢性刺激确可致GH不敏感效应, 可能对GH的临床应用方式有一定的指导意义。

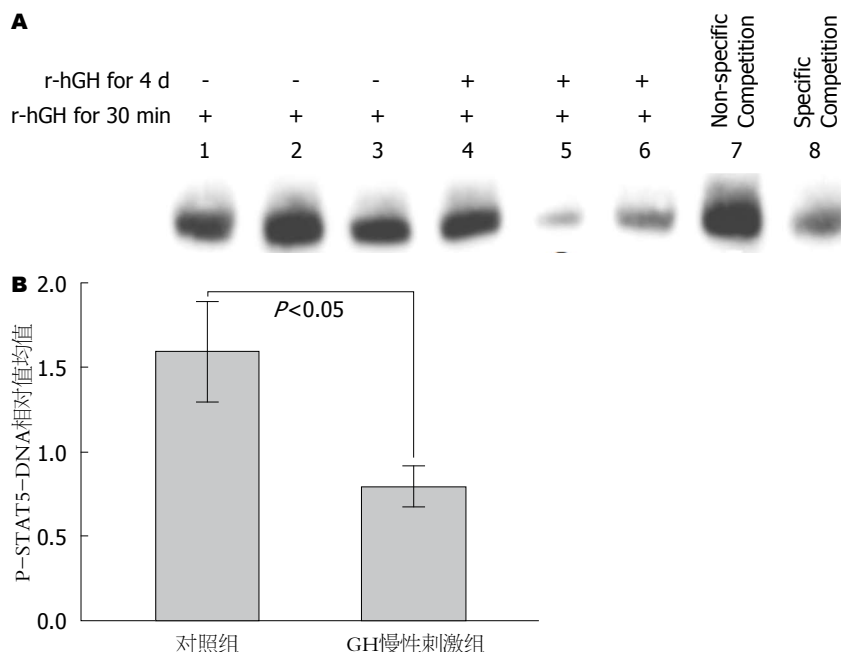


图4 生长激素慢性刺激对肝脏P-STAT5与DNA结合能力的影响。A: EMSA实验结果; B: 三次独立实验灰度相对值。1-3: 对照组; 4-6: GH慢性刺激组; 7: 非特异性结合; 8: 特异性结合。STAT5: 信号转导及转录激活因子5; GH: 生长激素。

胞系)实验检测了GH慢性刺激对肝脏的GH敏感性的影响机制。GH慢性刺激可导致肝脏STAT5的磷酸化水平降低, 降低肝脏对GH的敏感性。其机制可能是GH慢性刺激导致了肝脏SOCS-3基因的转录水平升高。

由于GHR水平直接影响GH的信号转导效率, 有研究报道外科重症患者GHR合成减少且降解增加, 是GH不敏感的机制之一, 并且认为应用外源性GH可以增加GHR的表达水平^[13]。本研究中, 外源性GH慢性刺激并未影响健康小鼠肝脏GHR的表达水平, 这提示不同生理状态下GH敏感性降低的机制可能不同。

SOCS-2、SOCS-3和CIS基因被认为是JAK2-STAT5信号通路的3个抑制性因子^[10,12,14,15]。其中SOCS-2基因对该通路的调控既可抑制也可增强^[16-18]。本研究前期实验曾检测了GH慢性刺激下SOCS-2和CIS信号的变化及其机制, 发现GH慢性刺激后, 肝脏SOCS-2表达没有变化, 但CIS表达确有增加^[19]。本实验又进一步检测了SOCS-3的作用。结果显示, GH慢性刺激导致的肝脏对GH的敏感性降低可能与SOCS-3也有关。

内源性GH的分泌是脉冲式的, 睡眠醒来之前分泌最为活跃。由于内源性GH和外源性注射激素可能相互影响而干扰研究结果, 为保证实验的重复性, 小鼠每天注射r-hGH的时间

是固定的, 处死时间也是一致的。

本研究使用了6-8周龄的健康小鼠。由于GH对人体最主要的作用为促进个体生长, 故儿童缺乏GH可导致生长障碍与发育迟缓, 目前临床上主要使用外源性GH替代疗法治疗儿童GHD。因此本研究选择6-8周龄健康小鼠。研究结果说明, 长期的GH替代疗法虽然有效, 但易产生不良反应即GH不敏感。因此, 如何处理GH的临床治疗和不良反应之间的平衡是急需探索的另一个课题。

4 参考文献

- 1 Sotelo AI, Miquet JG, González L, Bartke A, Turyn D. Vitamin D3 cannot revert desensitization of growth hormone (GH)-induced STAT5-signaling in GH-overexpressing mice non-calcemic tissues. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 148-156 [PMID: 17881271 DOI: 10.1016/j.ghir.2007.08.001]
- 2 Martinez CS, Piazza VG, Ratner LD, Matos MN, González L, Rulli SB, Miquet JG, Sotelo AI. Growth hormone STAT5-mediated signaling and its modulation in mice liver during the growth period. *Growth Horm IGF Res* 2013; 23: 19-28 [PMID: 23245546 DOI: 10.1016/j.ghir.2012.11.002]
- 3 Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003264 [PMID: 22336787 DOI: 10.1002/14651858.CD003264.pub3]
- 4 Rogol AD. Clinical and humanistic aspects of growth hormone deficiency and growth-related disorders. *Am J Manag Care* 2011; 17 Suppl 18:

- eS4-e10 [PMID: 22590765]
- 5 Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary* 2012; 15: 301-310 [PMID: 22271255 DOI: 10.1007/s11102-011-0372-6]
 - 6 Gelato M, McNurlan M, Freedland E. Role of recombinant human growth hormone in HIV-associated wasting and cachexia: pathophysiology and rationale for treatment. *Clin Ther* 2007; 29: 2269-2288 [PMID: 18158071 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.11.004]
 - 7 Mauras N, George D, Evans J, Milov D, Abrams S, Rini A, Welch S, Haymond MW. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism* 2002; 51: 127-135 [PMID: 11782884 DOI: 10.1053/meta.2002.28972]
 - 8 包建华. 重组人生长激素的临床应用进展. *药学服务与研究* 2008; 8: 272-275
 - 9 Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Effects of chronic growth hormone treatment on energy intake and resting energy metabolism in patients with human immunodeficiency virus-associated wasting--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1542-1547 [PMID: 9589652 DOI: 10.1210/jcem.83.5.4772]
 - 10 Tollet-Egnell P, Flores-Morales A, Stavr us-Evers A, Sahlin L, Norstedt G. Growth hormone regulation of SOCS-2, SOCS-3, and CIS messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 3693-3704 [PMID: 10433229]
 - 11 Davey HW, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Hilton DJ, Adams TE. STAT5b mediates the GH-induced expression of SOCS-2 and SOCS-3 mRNA in the liver. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 158: 111-116 [PMID: 10630411 DOI: 10.1016/S0303-7207(99)00175-6]
 - 12 Ram PA, Waxman DJ. SOCS/CIS protein inhibition of growth hormone-stimulated STAT5 signaling by multiple mechanisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 35553-35561 [PMID: 10585430 DOI: 10.1074/jbc.274.50.35553]
 - 13 王治国, 秦环龙. 外科重症疾病获得性生长激素抵抗的研究进展. *肠外与肠内营养* 2006; 13: 250-253
 - 14 Greenhalgh CJ, Bertolino P, Asa SL, Metcalf D, Corbin JE, Adams TE, Davey HW, Nicola NA, Hilton DJ, Alexander WS. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1394-1406 [PMID: 12040024 DOI: 10.1210/mend.16.6.0845]
 - 15 Nicholson SE, Hilton DJ. The SOCS proteins: a new family of negative regulators of signal transduction. *J Leukoc Biol* 1998; 63: 665-668 [PMID: 9620657]
 - 16 Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, Corbin JE, Uren R, Morgan PO, Fabri LJ, Zhang JG, Martin HM, Willson TA, Billestrup N, Nicola NA, Baca M, Alexander WS, Hilton DJ. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-40184 [PMID: 12208853 DOI: 10.1074/jbc.C200450200]
 - 17 Favre H, Benhamou A, Finidori J, Kelly PA, Edery M. Dual effects of suppressor of cytokine signaling (SOCS-2) on growth hormone signal transduction. *FEBS Lett* 1999; 453: 63-66 [PMID: 10403376 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00681-X]
 - 18 Zellmer S, Sickinger S, Schmidt-Heck W, Guthke R, Gebhardt R. Heterogeneous expression of suppressor of cytokine signalling 2 (SOCS-2) in liver tissue. *J Anat* 2009; 215: 176-183 [PMID: 19470084 DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01085.x]
 - 19 谭微, 陈小兰, 王楚琼, 姜泊, 何继满. 慢性重组人生长激素对小鼠肝脏STAT5的影响及其机制. *重庆医学* 2013; 26: 3142-3144

■同行评价

本文研究通过动物实验和体外细胞实验探讨了GH慢性刺激对肝脏P-STAT5、SOCS-3 mRNA及GHR水平以及P-STAT5与DNA的结合水平的影响, 比较详实地证实了长期的GH替代疗法虽然有效, 但易产生GH不敏感. 全文设计合理可行, 方法较为先进可靠, 结论可信, 对于临床的GH的应用有较为客观的实际指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷

■背景资料

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是专职的抗原提呈细胞, 与移植免疫识别关系密切, 在各种肿瘤和微生物感染性疾病中, 起到重要作用。其可作为诱导机体产生免疫耐受而用以治疗自身免疫性疾病和减轻器官移植免疫排斥, 诱导免疫耐受, 因此任何基础与临床研究均是建立在对其成功诱导的基础上的, 而用GM-CSF协同白介素4(interleukin 4, IL-4)是较为常用的方法之一。但诸多报道其应用浓度范围太宽泛, 实用性欠缺。

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科一病区 云南省昆明市 650101

谢楠, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

教育部博士点新教师基金资助项目, No. 20105317120002
2010年度云南省自然科学基金资助项目, No. 2010ZC127

作者贡献分布: 此课题由付必莽负责; 付必莽与张捷指导; 付必莽进行文献检索及实验设计; 实验操作及数据采集由张理超、唐波、李春满、赵越、胡明道及谢楠共同完成; 数据分析及论文撰写由付必莽与谢楠完成; 实验指导及论文修改由付必莽完成。

通讯作者: 付必莽, 教授, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科一病区。fubimang@126.com

收稿日期: 2016-03-08
修回日期: 2016-03-30
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-05-08

Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*

Nan Xie, Li-Chao Zhang, Bi-Mang Fu, Bo Tang, Chun-Man Li, Yue Zhao, Ming-Dao Hu, Jie Zhang

Nan Xie, Li-Chao Zhang, Bi-Mang Fu, Bo Tang, Chun-Man Li, Yue Zhao, Ming-Dao Hu, Jie Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Doctoral Fund of Ministry of Education of China, No. 20105317120002; Yunnan Provincial Natural Science Foundation of China, No. 2010ZC127

Correspondence to: Bi-Mang Fu, Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second

Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. fubimang@126.com

Received: 2016-03-08
Revised: 2016-03-30
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) with interleukin (IL)-4 on the morphology, purity, and number of mouse bone marrow-derived dendritic-like cells, in order to explore the optimal conditions for culturing dendritic cells.

METHODS: Mouse bone marrow mononuclear cells were dissociated and purified, and then different concentrations of GM-CSF with IL-4 were added. The morphology and phenotype of dendritic-like cells were assessed, and their ability to activate allogeneic lymphocytes was measured.

RESULTS: In a certain concentration range, with the increase of the concentration of GM-CSF, the number, purity and maturity of mouse bone marrow-derived dendritic cells increased, but high concentrations of GM-CSF had an inhibitory effect. The optimal GM-CSF concentration range was 10-20 ng/mL.

CONCLUSION: Optimal concentrations of GM-CSF and IL-4 can be combined to enhance the ability to induce murine bone marrow mononuclear cells to differentiate into dendritic cells. Rational use of these two factors can

■同行评议者

陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学; 中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院

increase the number, purity and maturity of dendritic cells.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dendritic cells; Culture *in vitro*; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; Interleukin-4

Xie N, Zhang LC, Fu BM, Tang B, Li CM, Zhao Y, Hu MD, Zhang J. Effect of different concentrations of GM-CSF on biological behavior of dendritic cells cultured *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 2038-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2038>

摘要

目的: 观察不同浓度粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)联合白介素4(interleukin, IL-4)对小鼠骨髓源性树突状细胞(dendritic cell, DC)形态、纯度、细胞数目的影响, 探究树突状细胞诱导培养的最适宜条件。

方法: 分离、纯化小鼠骨髓单个核样细胞, 分别加入不同浓度梯度的GM-CSF和定量的IL-4, 对其进行形态学观察和细胞表型检测, 以及对转基因淋巴细胞的激活作用测定。

结果: 在一定浓度范围内, 随着GM-CSF浓度的增加, 小鼠骨髓源性树突状细胞的数目、纯度及成熟度亦随之增加。而过高浓度的GM-CSF反而导致抑制作用。据此, 可推测理想的GM-CSF浓度范围应为10-20 ng/mL。

结论: 适宜浓度的GM-CSF联合IL-4可提升小鼠骨髓单个核样细胞向树突状细胞分化的能力, 两种细胞刺激因子的合理运用, 可增加树突状细胞的数目、纯度及成熟度。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 树突状细胞; 体外培养; 粒-巨噬细胞集落刺激因子; 白介素-4

核心提示: 本实验对粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)最适宜浓度范围做了初步探究, 用实验证明了其最适宜浓度, 为后续的树突状细胞(dendritic cell, DC)研究奠定了坚实的基础,

同样是肿瘤免疫、器官移植免疫等多种疾病研究中需要用到相关DC培养诱导方式, 也阐明了GM-CSF的双重诱导结果。

谢楠, 张理超, 付必莽, 唐波, 李春满, 赵越, 胡明道, 张捷. GM-CSF浓度梯度对树突状细胞体外诱导培养的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2038-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2038.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2038>

0 引言

树突状细胞(dendritic cell, DC)是专职的抗原提呈细胞(antigen present cells, APC), 与移植免疫识别关系密切, 在各种肿瘤和微生物感染性疾病中, 亦起到重要作用^[1]. 其可作为诱导机体产生免疫耐受而用以治疗自身免疫性疾病和减轻器官移植免疫排斥, 诱导免疫耐受, 髓源性DC起源于骨髓, 其由CD34⁺造血干细胞诱导分化而来, 因成熟时有多样突起而得名. DC分布于全身各组织器官. 多数处于未成熟状态, 摄取抗原或被其他因素刺激分化成熟成mDC^[1,2].

DC虽分布广泛, 但数量稀少. 在血液中, 其含量约为血细胞总数的1%左右, 因此DC的研究及应用主要依赖体外培养扩增而获得^[1-4]. 当前体外培养获得DC的方法有多种, 培养较为常用的方法是细胞因子粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)联合白介素4(interleukin 4, IL-4)诱导法. 该方法主要为对采集的单个核细胞或骨髓干细胞, 用GM-CSF联合IL-4等细胞刺激因子进行体外定向诱导分化, 得到未成熟树突状细胞(immature dendritic cell, imDC), 再根据不同研究需要使用不同抗原刺激得到半成熟DC(semi mature dendritic cell, smDC)^[3-5]. 但对于培养DC和所要的最适宜的细胞因子浓度及不同细胞因子对于DC培养成熟状态及影响的研究尚存不少争议, 且文献使用浓度范围相差较大. 本研究通过不同浓度梯度GM-CSF诱导得到DC, 以期明确培养DC的最适宜细胞因子浓度, 为今后研究DC提供必要的理论支持及操作方法。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级♂ C57BL/6小鼠60只、LBALB/c

■ 研究前沿

基于DC与肿瘤的发生和器官移植免疫耐受的相关研究一直是热门的研究方向之一, 部分研究结果已经显示了其强大的临床效应, 但同样其中的诸多机制和通路依然未能阐述清楚, 需大量研究明确。

■ 相关报道

付必莽等报道半成熟DC的器官移植免疫耐受的诱导及相关机制, 并创新性的使用逆向解剖法游离股骨/胫骨快捷制备小鼠骨髓细胞, 相关研究结果具有极强新意。

小鼠60只, 6-8周龄, 体质量 $20 \text{ g} \pm 4 \text{ g}$, 由中山大学实验动物中心提供。FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司)、重组小鼠GM-CSF、IL-4(Peprotech公司)、FITC标记的大鼠抗小鼠CD86, MHC-II抗体(I-Ab), PE标记的大鼠抗小鼠CD80抗体和PE-CY5标记的鼠抗CD11c购自美国(Laboratories公司)。

1.2 方法

1.2.1 骨髓细胞的制备: 参考文献[5], 并稍做修改。脱颈法处死小鼠, 置于700 mL/L的乙醇中, 浸泡5 min。超净台内取出股骨和胫骨, 浸泡于PBS中。用10 mL注射器吸取PBS从骨干的一端刺入骨髓腔, 将骨髓细胞冲入10 mL离心管, 反复冲洗, 直至骨变白为止。离心, 3000 r/min, 离心10 min后弃上清, 加入红细胞裂解液, 吹打混匀, 室温静置5 min待红细胞溶解后, 再次离心, 3000 r/min, 离心10 min后, 弃上清。PBS洗涤2次, 并以完全培养液重悬后分装培养, 恒温培养3-4 h, 换8孔培养板中培养, 加入完全培养基3 mL, 再加入不同浓度梯度的GM-CSF, 孵箱中继续培养, 适时补充培养基及细胞因子(同等浓度梯度), 7 d后吹打并收集细胞。

按加入细胞因子浓度不同共分7组, 每组设3个复孔。第1组: GM-CSF 2 ng/mL, 第2组: GM-CSF为5 ng/mL, 第3组: GM-CSF为10 ng/mL, 第4组: GM-CSF为20 ng/mL, 第5组: GM-CSF为50 ng/mL, 第6组: GM-CSF为100 ng/mL, 以上各组IL-4的浓度均为40 ng/mL, 第7组为空白对照组, 培养基中不加任何细胞因子。该研究实验操作重复5次。

1.2.2 细胞形态学观察: 倒置相差显微镜(日本OLYMPUS公司)观察细胞形态学变化, 并于第1、3、5、7天拍摄细胞照片。

1.2.3 DC细胞的表型鉴定: (1)细胞表面标志鉴定: 在培养的第6天收集上述各组的细胞, 离心后悬于100 μL , 分别加入8 μL 鼠抗CD11c, 避光孵育15-30 min, PBS洗涤3次, 最后用400 μL 的PBS悬浮细胞, 流式上机检测各组DC细胞CD11c、主要组织相容复合体二类分子(major histocompatibility complex class II, MHC-II)、CD80、CD86表达情况。采用Flowjo流式细胞图分析软件分析流式图, 结果以图表列出; (2)细胞因子表达水平测定: 收集以上各组细胞上清液, 用ELISA试剂盒检测IL-6、IL-10等细胞因子表达水平, 每组设6复孔。

1.2.4 转基因淋巴细胞的激活作用: 参考文献[3]获取BALB/c小鼠脾脏淋巴细胞, 24孔板中加入100 μL BALB/c小鼠淋巴细胞作为反应细胞(细胞数约为 $10^7/\text{mL}$)。各组DC经丝裂霉素灭活后作为刺激细胞, PBS洗涤细胞2次后, 将100 μL (约 10^6 个细胞)各组灭活细胞分别加入反应细胞中培养2 d后用细胞计数试剂盒(cell counting Kit-80, CCK-8)检测淋巴细胞活化情况。用酶标仪检测450 nm波长处的光密度OD值。各组设6个复孔。

统计学处理 采集数据用mean \pm SD表示, 采用方差分析, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)时选用Q检验(New-man-Keuls法)SAS6.12统计软件计算结果。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞形态观察 细胞置于37 $^{\circ}\text{C}$, 50 mL/L CO_2 的孵箱中培养3-4 h后, 除部分细胞贴壁外, 可见大量悬浮细胞。各组可获得骨髓源性细胞数为 $(3.4-4.5) \times 10^7$ 个, 去除悬浮细胞后继续培养24 h, 倒置显微镜下部分细胞呈簇状集聚。细胞贴壁生长, 胞体较小, 多为圆形。补充含细胞因子的完全培养基后第2天, 1-4组细胞体积增大, 1、2组未见明显的聚集情况, 3、4组出现贴壁细胞聚集生长趋势, 细胞呈梭形, 似蝌蚪状, 有集落开始形成, 第5、6组细胞数量减少, 可见细胞碎片。7组细胞数目较少, 未出现聚集。培养至第4天, 各组均可见半贴壁DC集落形成, 镜下亦有少量巨噬细胞和成纤维细胞, 1、2组集落较小且较少、分布较为分散, 第3组形成集落数目较为密集, 形态较大, 偶见细小棘突, 第4组集落细胞表面可见数支短小突起, 集落大小及密度较前三组明显, 第5、6组细胞稀疏, 部分出现空泡, 无DC出现, 第7天, 1-4组细胞集落数开始减少, DC形态更趋明显。3、4组较1、2组细胞集落数目多, 突起也较1、2组明显(图1A, B)。第4组细胞突起及集落数目在各组中最为明显, 突起细长且数量最多(图1D), 放大后可较为清晰地看到部分突起(图1E, F)。

2.2 流式细胞术细胞表型分析 收集第7天的细胞, 检测各组活细胞率均 $>85\%$, 提示细胞生理状态正常。荧光抗体染色后上机行流式细胞分析术。以流式单克隆鼠抗CD11c抗体首先标出阳性表达的细胞, 再检测CD11c $^{+}$ 细胞的

表 1 DC表达细胞因子的水平 (mean ± SD)

因子	1组	2组	3组	4组	5组
IL-1β	52.973 ± 3.046	54.053 ± 4.743	60.721 ± 5.533	72.638 ± 2.277 ^b	58.577 ± 2.359
IL-6	109.330 ± 11.320	157.831 ± 9.710	276.540 ± 5.620	308.278 ± 12.284 ^b	225.336 ± 7.128
IL-10	60.690 ± 4.389	61.498 ± 5.390	56.430 ± 4.348	52.896 ± 2.750	50.720 ± 3.192
IL-12	60.825 ± 3.956	196.760 ± 8.795	224.880 ± 5.795	500.560 ± 14.959 ^b	337.280 ± 8.848

^b*P* < 0.01 vs 3组(临近高值对照组). IL: 白介素.

■ 创新盘点

目前, 大多数研究都未明确粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)协同IL-4诱导DC的最适宜浓度, 多数研究浓度范围太广且重复性欠佳, 未能证明GM-CSF对DC诱导的双重效果. 本实验最后得到一个具有探讨性的实验条件, 研究极具实用性.

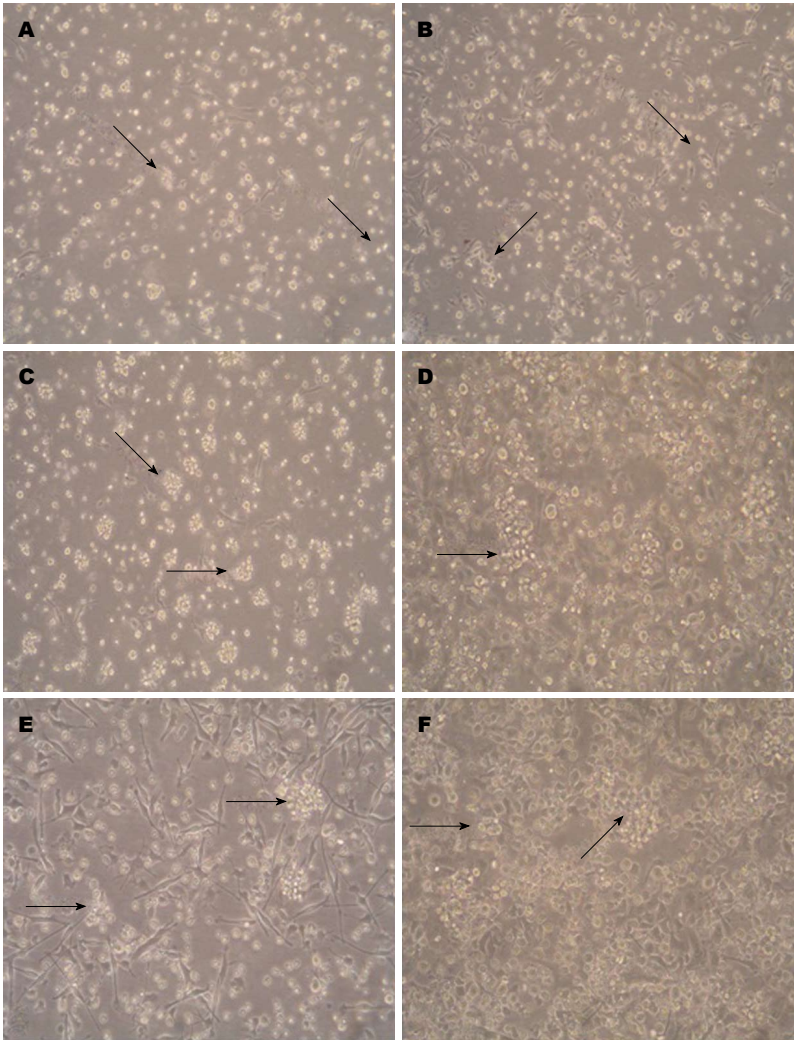


图 1 不同GM-CSF浓度条件下协同IL-4对DC的诱导(×100). A: GM-CSF浓度2 ng/mL, 可见少许集落(集落为树突状细胞); B: GM-CSF浓度5 ng/mL, 见集落数目明显增多; C: GM-CSF浓度为10 ng/mL, 见集落数目及大小均明显增加; D: GM-CSF浓度为20 ng/mL, 见突起形态数目均达最大表达量; E: 树突状细胞放大后的图像, 可看到细胞表面部分突起; F: 树突状细胞放大后的图像, 可看到细胞表面部分突起. 箭头所示处为树突状细胞.

MHC-II、CD80及CD86分子表达量. 结果显示如图2.

2.3 细胞因子表达水平 IL-1β、IL-6、IL-12三种细胞因子的分泌, 4组显著高于前三组(*P* < 0.05), 在IL-10的表达上, 三者之间无统计学差异(*P* > 0.05)(表1).

2.4 异基因淋巴细胞的激活 CCK-8检测各组不同状态DC对异基因淋巴细胞的激活作用, 结果显示1组(OD450 = 0.17 ± 0.09), 4组(OD450 = 2.35 ± 0.26), 1、4组各组结果差别明显, 对淋巴细胞的激活数量呈渐进式增加. 其余3组结果均呈下降趋势.

应用要点

对GM-CSF协同IL-4诱导DC提出了新的探究性实验结果, 同时比较不同浓度GM-CSF对DC诱导过程中的影响, 具有一定实验指导价值.

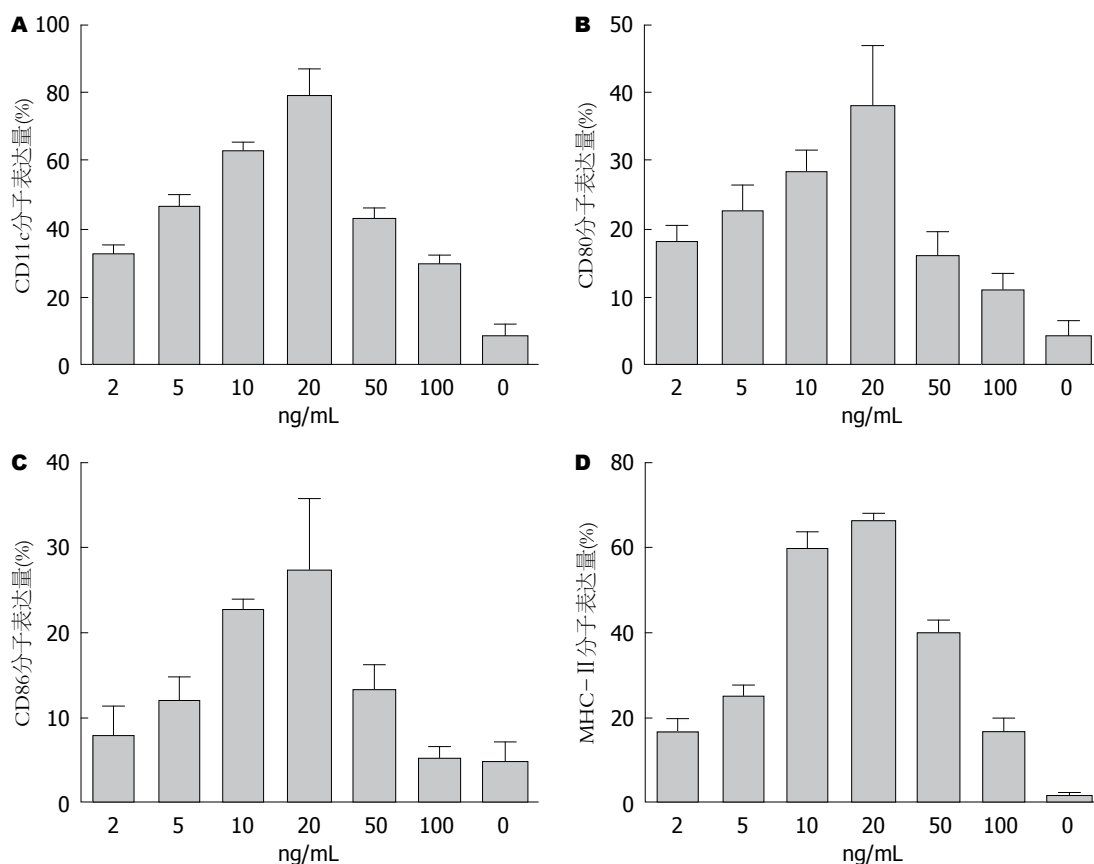


图 2 GM-CSF浓度梯度与DC表型之间的关系. A: CD11c的分子表达情况; B: CD80的分子表达情况; C: CD86的分子表达情况; D: MHC-II的分子表达情况.

3 讨论

DC膜表面高表达MHC-I类和MHC-II类分子, 具有特异性表面标志的细胞. 其对抗原摄取, 加工以及刺激T细胞使其激活, 并最终决定T细胞的分化方向^[6,7]. 近年来随着对DC研究的不断深入, 已经明确其在肿瘤免疫、器官移植免疫等多种疾病中的机制及其治疗方法, 多项临床研究也已开展, 特别是在肿瘤免疫机制及治疗研究方面^[8].

DC的不同成熟状态决定了其在免疫应答中的作用, imDC具有很强的抗原摄取和加工能力, 其低表达MHC-II类分子和共刺激分子CD80、CD86和CD40等, 不能活化T细胞, 致使T细胞无反应能力或低反应性, 在诱导机体免疫耐受中起到关键作用, 在器官移植排斥反应中被广泛研究与应用^[5-9]. 但由于DC在体内数量稀少, 致使研究受限. 因此如何简单、高效获得足量高纯度DC是免疫研究的前提条件. DC的前体是骨髓来源的CD34⁺干细胞, 由于小鼠骨髓易于取得, 目前多数方法都是建立在以小鼠骨髓来源细胞为模型并结合多种细

胞因子诱导. 目前公认的诱导方法是由Inaba等人建立的^[10-14], 随后Califano等^[15]改进方法获得了更多的DC. 培养扩增DC最常用的细胞因子为GM-CSF联合IL-4. GM-CSF可诱导骨髓干细胞向单核细胞、巨噬细胞及DC方向分化, 因此, GM-CSF是公认的维持DC发育和分化必不可少的细胞因子, IL-4可抑制单核细胞前体分化为巨噬细胞, 从而诱导其向DC方向分化, 亦可维持DC处于未成熟状态, 所以被广泛用于小鼠骨髓DC的培养中. GM-CSF参与诱导CD34⁺细胞向粒系分化使其产生CFU-Mo-DC, 该物质是维持DC发育及分化的最重要的细胞因子^[12,13]. 已有文献报道GM-CSF联合IL-4诱导DC的分化及成熟, 但GM-CSF最佳培养浓度仍然没有统一认识, 报道浓度在2 ng/mL至500 ng/mL之间. 对IL-4的浓度及其作用机制亦无定论, 部分学者认为, IL-4能抑制单核细胞的发展, 抑制培养物中粒细胞和巨噬细胞的产生, 促使CD14表达量下调, 并使CD14⁺细胞向DC方向分化^[14-17].

即使在同一培养基中, DC成熟分化也不是

同步的, 获得的DC常为mDC与imDC的混合物, 但imDC所占比例易受诱导细胞因子浓度不同而有较大差别, 因此, 最适宜的细胞因子浓度的掌握显得极为关键^[5,7,13,16].

本实验通过不同浓度GM-CSF联合定量IL-4培养DC, 旨在探索DC培养所需细胞因子最佳浓度以及不同浓度GM-CSF联合IL-4对DC分化、成熟及纯度的影响. 本研究结果表明, 两种细胞因子混合物具有双重作用, 在较低浓度时, 随着GM-CSF及IL-4浓度的提高, DC的集落生长趋势及细胞突起数目均明显提升, 但浓度过高, 反而不利于DC的生长、分化及成熟, 有明显的抑制作用.

CD11c阳性表达率在GM-CSF浓度较低时(多数<50 ng/mL时), 随着GM-CSF等浓度提高, CD11c阳性表达率随之提高($P<0.01$), 提示DC的纯度等随之增加, 但在50-200 ng/mL时, 随着GM-CSF浓度增加, DC纯度等反而下降. MHC-II类分子、CD80和CD86是DC成熟程度的指标, 未成熟DC低表达MHC-II类分子、CD80和CD86分子. 通过图2可以看出, 本实验中培养至第7天的DC均主要为imDC, 且imDC的纯度、成熟度与细胞因子浓度有关, 细胞刺激物浓度增加, 各组CD80、CD86及MHC-II类分子表达率均有不同程度提升, 第4组imDC纯度最高, 也说明了上述两种细胞因子的促成成熟作用. 高剂量组imDC纯度及细胞数目降低, CD80、CD86及MHC-II类分子表达随之降低, 考虑浓度过高对DC的抑制作用占据主导地位. 另外, 各组所得DC均对异基因淋巴细胞有较强的激活作用, 提示随着GM-CSF浓度的增加, 成熟状态DC所占比例逐渐提升, 说明该方法诱导DC的可靠性, 细胞增殖指数在5、6组达顶峰, 说明两组细胞mDC数目较多.

总之, 研究发现GM-CSF最适宜浓度范围为10-20 ng/mL, 在该浓度范围内, 低浓度与较高浓度细胞因子均可成功诱导培养出DC. 此外, 我们后期探究发现随着IL-4配伍浓度的增加, 能够使诱导所得DC在数量及纯度上亦有所增加, 且能够提升其成熟度, 但过高的两者浓度, 反而会使细胞凋亡(目前机制不清, 亦未见相关报道), 待进一步研究阐明其机制^[15-17].

4 参考文献

1 Wijewardana V, Sugiura K, Yahata M, Akazawa

- T, Wijesekera DP, Imamoto S, Hatoya S, Inoue N, Inaba T. Production of canine soluble CD40 ligand to induce maturation of monocyte derived dendritic cells for cancer immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 156: 121-127 [PMID: 24144681 DOI: 10.1016/j.vetimm.2013.09.016]
- 2 余思, 何晓顺, 胡安斌, 付必莽, 马毅. 雷帕霉素联合未成熟树突状细胞诱导小鼠皮肤移植免疫耐受. *南方医科大学学报* 2008; 28: 399-402
- 3 付必莽, 苏莹珍, 何小文, 胡安斌, 何晓顺, 黄洁夫. 逆向解剖法游离股骨/胫骨快速制备小鼠骨髓细胞. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 2601-2604
- 4 Sauter A, Mc Duffie Y, Boehm H, Martinez A, Spatz JP, Appel S. Surface-mediated priming during in vitro generation of monocyte-derived dendritic cells. *Scand J Immunol* 2015; 81: 56-65 [PMID: 25376441 DOI: 10.1111/sji.12246]
- 5 Ho VT, Kim HT, Kao G, Cutler C, Levine J, Rosenblatt J, Joyce R, Antin JH, Soiffer RJ, Ritz J, Avigan D, Alyea EP. Sequential infusion of donor-derived dendritic cells with donor lymphocyte infusion for relapsed hematologic cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2014; 89: 1092-1096 [PMID: 25132538 DOI: 10.1002/ajh.23825]
- 6 Song Q, Meng Y, Wang Y, Li M, Zhang J, Xin S, Wang L, Shan F. Maturation inside and outside bone marrow dendritic cells (BMDCs) modulated by interferon- α (IFN- α). *Int Immunopharmacol* 2013; 17: 843-849 [PMID: 24095953 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.09.011]
- 7 Dokmanovic L, Krstovski N, Jankovic S, Janic D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 452-457 [PMID: 25818970]
- 8 付必莽, 何晓顺, 余思, 胡安斌, 马毅, 黄洁夫. 小鼠骨髓源半成熟树突状细胞的培养与初步鉴定. *中国医学科学院学报* 2008; 30: 430-435
- 9 Braun D, Galibert L, Nakajima T, Saito H, Quang VV, Rubio M, Sarfati M. Semimature stage: a checkpoint in a dendritic cell maturation program that allows for functional reversion after signal-regulatory protein- α ligation and maturation signals. *J Immunol* 2006; 177: 8550-8559 [PMID: 17142753 DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8550]
- 10 Verginis P, Li HS, Carayanniotis G. Tolerogenic semimature dendritic cells suppress experimental autoimmune thyroiditis by activation of thyroglobulin-specific CD4+CD25+ T cells. *J Immunol* 2005; 174: 7433-7439 [PMID: 15905592 DOI: 10.4049/jimmunol.174.11.7433]
- 11 Liu YJ. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell* 2001; 106: 259-262 [PMID: 11509173]
- 12 Young JW, Merad M, Hart DN. Dendritic cells in transplantation and immune-based therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 23-32 [PMID: 17222766 DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.10.023]
- 13 Breckpot K, Emeagi P, Dullaers M, Michiels A, Heirman C, Thielemans K. Activation of immature monocyte-derived dendritic cells after transduction with high doses of lentiviral vectors. *Hum Gene Ther* 2007; 18: 536-546 [PMID: 17576158 DOI: 10.1089/hum.2007.006]
- 14 Bordoni V, Castelli G, Montesoro E, Federico M,

■名词解释

DC: 是机体功能最强的专职抗原递呈细胞, 他能高效地摄取、加工处理和递呈抗原, 未成熟DC具有较强的迁移能力, 成熟DC能有效激活初始型T细胞, 处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节. 其与肿瘤及器官移植免疫耐受的形成密切相关.

■同行评价

本文较系统地阐述了粒-巨噬细胞集落刺激因子联合IL-4对小鼠骨髓源性树突状细胞形态、纯度、细胞数目的影响, 探究树突状细胞诱导培养的最适宜条件, 得到一个具有探讨性的实验条件, 具有一定的实用性. 本文逻辑清楚, 重点突出, 有一定的学术价值.

- Sacchi A, Morsilli O, Agrati C, Martini F, Chelucci C. HIV impairs CD34+-derived monocytic precursor differentiation into functional dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 717-724 [PMID: 24067468]
- 15 Califano D, Sweeney KJ, Le H, VanValkenburgh J, Yager E, O'Connor W, Kennedy JS, Jones DM, Avram D. Diverting T helper cell trafficking through increased plasticity attenuates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2014; 124: 174-187 [PMID: 24316973 DOI: 10.1172/JCI70103]
- 16 Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, Jung E, Becker H, Schlüter B, Jacobi AM. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 92 [PMID: 25890338 DOI: 10.1186/s13075-015-0603-8]
- 17 Globisch T, Steiner N, Fülle L, Lukacs-Kornek V, Degrandi D, Dresing P, Alferink J, Lang R, Pfeffer K, Beyer M, Weighardt H, Kurts C, Ulas T, Schultze JL, Förster I. Cytokine-dependent regulation of dendritic cell differentiation in the splenic microenvironment. *Eur J Immunol* 2014; 44: 500-510 [PMID: 24136200 DOI: 10.1002/eji.201343820]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成, 武汉市第三医院消化内科 湖北省武汉市 430000

朱庆曦, 主要从事食管胃底静脉曲张内镜下治疗研究。

作者贡献分布: 本课题由朱庆曦、田霞及刘蒙设计; 朱庆曦、刘蒙及王成收集数据; 韩峥与谭洁审核分析数据; 论文与修改由朱庆曦、刘蒙及田霞完成。

通讯作者: 田霞, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市武昌区彭刘阳路241号, 武汉市第三医院消化内科。hcwy100@163.com
电话: 027-68894864

收稿日期: 2016-02-24

修回日期: 2016-03-26

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-08

Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding

Qing-Xi Zhu, Xia Tian, Meng Liu, Zheng Han, Jie Tan, Cheng Wang

Qing-Xi Zhu, Xia Tian, Meng Liu, Zheng Han, Jie Tan, Cheng Wang, Department of Gastroenterology, Wuhan No. 3 Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xia Tian, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan No. 3 Hospital, 241 Pengliuyang Road, Wuchang District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. hcwy100@163.com

Received: 2016-02-24

Revised: 2016-03-26

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects and

security of endoscopic variceal ligation (EVL) combined with tissue glue injection in the treatment of esophageal variceal bleeding.

METHODS: A total of 229 patients with gastric variceal bleeding (EGVB) treated at Wuhan No. 3 Hospital from January 2007 to March 2013 were selected. The patients were divided into three groups: a sclerotherapy plus tissue glue group ($n = 65$), a conservative treatment group ($n = 76$) and an EVL plus tissue glue group ($n = 88$). The clinical effects of the three groups were observed. According to the use of painless endoscopy or not, the EVL plus tissue glue group was divided into two groups: a painless group ($n = 46$) and a normal group ($n = 42$). Blood pressure (BP), heart rate (HR), and hemoglobin oxygen saturation levels (SpO_2) were compared.

RESULTS: In the EVL plus tissue glue group, there were 6 (6.8%) cases of early hemorrhage (6.8%), 8 (9.0%) cases of late hemorrhage, 2 (2.3%) cases of complications, and 3 (3.4%) of death. Except the incidence of complications (the conservative treatment group had no complications), the above parameters were significantly less in the EVL plus tissue glue group than in the other two groups ($P < 0.05$). With regards to endoscopic curative effect, in the EVL plus tissue glue group, marked improvement was achieved in 57 (64.8%) cases, improvement in 21 (23.8%) and no improvement in 10 (11.3%), with a total effective rate of 88.6%. Compared with the other two groups, the endoscopic curative effect and total effective rate were significantly

■背景资料

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因, 如何有效止血是临床上的一大难点。临床上内镜下曲张静脉套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下曲张静脉硬化剂治疗、内镜下曲张静脉栓塞治疗都被认为能有效治疗食管胃底静脉曲张破裂出血。

■同行评议者

郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 阳学凤, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

■ 研发前沿

食管胃底静脉曲张破裂出血临床主要的止血方式有EVL、内镜下曲张静脉硬化剂治疗和内镜下曲张静脉栓塞治疗,但其治疗效果往往不尽如人意,容易引起短期内再出血,并发症发生,无法根治,需反复治疗。

better in the EVL plus tissue glue group ($P < 0.05$). Between the painless and normal groups, there were no significant differences in heart rate or blood oxygen saturation before and after operation. Postoperative blood pressure was lower in the painless group than in the normal group.

CONCLUSION: The curative effect of EVL combined with tissue adhesives is better, the complication and mortality are very low, and the total effective rate is higher.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic variceal ligation tissue glue injection; Clinical effect; Painless endoscopy

Zhu QX, Tian X, Liu M, Han Z, Tan J, Wang C. Clinical effects of endoscopic ligation combined with tissue glue injection in treatment of esophageal variceal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2045>

摘要

目的: 探讨内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效。

方法: 选取2007-01/2013-03来武汉市第三医院进行治疗的肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者229例,根据治疗情况将患者分为三组:硬化剂联合组织胶治疗组65例、保守治疗组76例及组织胶注射联合套扎术治疗组88例,观察以上三组的临床疗效;按是否行无痛胃镜将组织胶注射联合套扎术治疗组分为无痛组46例、普通组42例,分析手术前后心率(heart rate, HR)、血压(blood pressure, BP)及血氧饱和度(SpO_2)指标。

结果: 不同治疗组间一般疗效指标的比较:组织胶注射联合套扎术治疗组的近期出血6例(6.8%),远期出血8例(9.0%),并发症发生2例(2.3%),死亡3例(3.4%),除并发症发生率(保守治疗组无并发症发生),组织胶注射联合套扎术治疗组的疗效指标数值均小于保守治疗组及硬化剂联合组织胶组。组织胶注射联合套扎术治疗组与硬化剂联合组织胶组相比,远期出血率、并发症发生率及死亡率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。组织胶注射联合套扎术治疗组与保守治疗组相比,近期出血率、远期出血率及死亡率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同治疗

组间内镜下疗效指标的比较:组织胶注射联合套扎术治疗组显效57例(64.8%),有效21例(23.8%),无效10例(11.3%),总效率88.6%。与其他两组相比,显效率和总效率明显提高且差异有统计学意义($P < 0.05$)。无痛组和普通组手术前后心率和血氧饱和度无明显统计学差异,无痛组手术后血压低于普通组($P < 0.05$)。

结论: 内镜下组织胶注射联合套扎术的治疗效果较好,而且并发症和死亡率均较低,总有效率较高,是食管胃底静脉曲张破裂出血的首选止血方式。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜下套扎联合组织胶注射; 疗效分析; 无痛胃镜

核心提示: 本文研究结果显示,组织胶注射联合套扎术治疗的食道静脉曲张改善程度要明显优于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组,并发病率和死亡率均较低,总有效率最高。

朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 韩峥, 谭洁, 王成. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2045>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因,如何选择有效的止血方式,现在仍然是临床上的一大难点。目前主要的止血方式有内镜下曲张静脉套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下曲张静脉硬化剂治疗(endoscopic variceal sclerotherapy, EVS)、内镜下曲张静脉栓塞治疗(endoscopic variceal obliteration, EVO)、闭塞静脉曲张术(balloon occluded retrograde transvenous, B-ROT)及各种外科断流、分流手术和保守药物治疗等^[1,2]。在国内外的各种前瞻性和回顾性研究中,EVL、EVS和EVO都被认为能有效治疗食管胃底静脉曲张破裂出血。但目前组织胶联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的分析报道不够全面,为进一步研究该疗法的治疗效果,现对武汉市第三医院收治的229例患者进行该疗法的临床疗效分析。

■ 相关报道

Chen等研究发现,套扎术联合组织胶注射比硬化剂联合套扎术治疗食道胃底静脉曲张出血总体疗效更好,再出血率更低。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2007-01/2013-03来武汉市第三医院进行治疗的肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者229例, 年龄31-76岁。其中肝炎引起的肝硬化163例, 酒精性肝硬化28例, 自免性肝硬化4例, 胆汁淤积性肝硬化5例, 原因不明性肝硬化29例。根据Child-Pugh分级进行肝功能评价, A级87例, B级94例, C级48例。根据治疗情况将患者分为三组: 硬化剂联合组织胶注射组65例、保守治疗组76例及组织胶注射联合套扎术治疗组88例, 并按是否行无痛胃镜将组织胶注射联合套扎术治疗组分为无痛组46例、普通组42例。三组患者在性别、年龄、Child-Pugh计分及食管静脉曲张根数和程度方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 保守治疗组: 给予奥曲肽降低患者门静脉压力, 并联合质子泵抑制剂止血治疗。组织胶注射联合套扎术治疗组: 一般先进行胃底曲张静脉组织胶注射, 再行食管曲张静脉套扎治疗。组织胶注射方法为将胃镜插入底处, 选择靶静脉的最佳注射部位, 采取“三明治”法进行注射, 即碘油-组织胶-碘油, 首先插入充满碘油的注射针, 然后对靶静脉注射点快速刺入并注入碘油约1.2 mL, 接着助手迅速推入组织胶(每点注入约1-2 mL, 总量 <6 mL), 随后再推入约1.4 mL碘油后拔针。立即使用生理盐水冲洗注射针至可以通畅推出生理盐水, 拔针后观察针孔处有无出血, 若出血量较大, 可用8%(8 mg+100 mL生理盐水)去甲肾上腺素液喷洒止血。如还有出血, 则可于原注射点附近再推入约1 mL左右组织胶。食管静脉曲张套扎术方法为首先通过内镜观察食管静脉的情况, 选择贲门上方1-2 cm处的曲张静脉, 选择好后内将镜头端贴近于该静脉, 并持续负压吸引, 吸引力度和时间应适中, 至视野为红色时, 立即顺时针转动操作牵引钮一周, 当听到“咔”的一声, 表示放环成功, 然后不要马上退镜。依靠惯力, 逐步使被套的静脉脱开。此时镜下可见一个被橡皮圈套住的深紫色静脉球, 一次套扎成功。以后可在不同水平面多次进行, 以免多个被套扎的球状静脉阻塞食管腔引起吞咽困难, 每次套扎以4-6个为宜。硬化剂联合组织胶注射组: 按以上方法于胃底曲张静脉处行组织胶注

射, 注射完毕后进胃镜至齿状线上方处开始多点血管内注射, 每次注射1-3个点。每根血管注入聚桂醇约10 mL, 注意1次注射总量不超过30 mL, 注射点旋转上升。

1.2.2 疗效判定: 在患者治疗后6 mo内进行随访, 一般疗效判定包括近期再出血率、远期再出血率、并发症发生率及死亡率。镜下疗效判定标准根据2004年中华消化内镜学会制定^[3]。(1)临床疗效分为三级: 显效: 食道静脉曲张程度由重度转为轻度, 或者静脉曲张情况消失; 有效: 重度静脉曲张转为中度, 中度静脉曲张转为轻度; 无效: 未达到以上标准; (2)胃底静脉曲张疗效分为三级: 显效: 团状静脉或结节状静脉改变为索条状, 缩小超过50%或完全消失; 有效: 静脉曲张改善但缩小不到50%; 无效: 静脉曲张情况未改善。

1.2.3 体征分析: 术前常规禁食禁饮, 常规检查ECG及胸片无异常。签署胃镜检查及麻醉知情同意书, 配备多功能监护仪、氧气、面罩、气管插管及急救药品, 患者左侧卧位, 给予鼻导管吸氧(3.0 L/min), 术前检测患者血压、心率、血氧饱和度等生命体征。开放上肢静脉, 静脉推注丙泊酚[2 mg/(kg·min)], 并于术后检测患者血压、心率、血氧饱和度等生命体征。

统计学处理 采用SPSS15.0统计学软件, 计量资料采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般疗效判定结果 通过 χ^2 检验, 我们分析了硬化剂联合组织胶注射组、保守治疗组及组织胶注射联合套扎术治疗组的一般疗效, 发现组织胶注射联合套扎术治疗组的近期出血率和硬化剂联合组织胶注射组治疗并无明显差别, 但显著优于保守治疗组; 在远期出血率方面, 联合组疗效则明显优于其他两组; 联合组出现的并发症较少, 整个治疗过程中仅有2例出现了局部黏膜坏死, 而硬化剂联合组织胶注射组则出现了食管溃疡、发热、注射后再出血等12例并发症, 保守组使用药物治疗, 故暂未发现并发症的发生。在治疗后6 mo, 硬化剂联合组织胶注射组中有6例患者因消化道大出血、肝性脑病导致死亡, 保守组中有9例患者因消化道大出血、肝性脑病导致死亡, 而组织胶注射联合套扎术治疗组中仅有3名因肝性

■创新点

本文比较了胃底静脉曲张硬化剂联合组织胶注射治疗法, 胃底静脉曲张保守治疗法, 胃底静脉曲张组织胶注射联合套扎术三种临床常用治疗GV胃底静脉曲张的方法疗效及安全性, 认为组织胶注射联合套扎术治疗方法疗效更好, 对降低再出血率有明显优势。

应用要点

无痛胃镜下组织胶注射联合套扎术的治疗效果较好, 而且并发症和死亡率均较低, 另外其安全性也较高, 是食管胃底静脉曲张破裂出血的首选止血方式。

表 1 不同治疗组食管静脉曲张患者临床资料的比较

项目	硬化剂联合组织胶组(<i>n</i> = 65)	保守治疗组(<i>n</i> = 76)	组织胶注射联合套扎治疗组(<i>n</i> = 88)
性别(男/女)	32/33	40/36	46/42
平均年龄	53.13 ± 12.01	52.24 ± 11.32	54.82 ± 10.58
Child-Pugh 计分	8.02 ± 1.28	8.28 ± 1.43	8.14 ± 1.38
食管静脉曲张根数	3.12 ± 0.56	3.23 ± 0.67	3.48 ± 0.61
食管静脉曲张程度			
F2	31	39	45
F3	34	37	43

表 2 食管胃底静脉曲张不同治疗组间一般疗效指标的比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	近期再出血率	远期再出血率	并发症发生率	死亡率
硬化剂联合组织胶组	65	5(7.7)	16(24.6)	12(18.5)	6(9.2)
保守治疗组	76	13(17.1)	30(39.4)	0(0.0)	9(11.8)
组织胶注射联合套扎治疗组	88	6(6.8) ^c	8(9.0) ^{ac}	2(2.3) ^a	3(3.4) ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 硬化剂联合组织胶组; ^c*P* < 0.05 vs 保守治疗组。

脑病死亡, 其死亡率明显低于其他两组(表2)。

2.2 内镜下疗效判定结果 通过比较硬化剂联合组织胶组、保守治疗组及组织胶注射联合套扎治疗组的镜下疗效, 我们发现联合组显效发生率和总有效率较硬化剂联合组及保守治疗组明显增加(表3)。

2.3 无痛内镜组和普通组手术前后心率、血压、血氧饱和度比 通过上述研究表明组织胶注射联合套扎术治疗组疗效较普通组及硬化剂联合组织胶注射组更好。为了进一步研究无痛联合治疗组的安全性, 我们对比了无痛组和普通组间手术前后的心率、血压、血氧饱和度, 发现术后无痛组血压要较普通组降低(*P* < 0.05), 这可能是由丙泊酚导致的短暂性低血压, 从数据中可以发现, 虽然血压有收下降, 但均在正常值范围之内波动。而2组间的心率和血氧饱和度则无明显统计学差异(*P* > 0.05)(表4)。

3 讨论

食管静脉曲张套扎治疗是通过特制的橡皮圈套扎曲张静脉血管, 从而达到控制或减少曲张静脉破裂出血的目的。该治疗方式可用于急性或慢性的胃底食管静脉曲张破裂出血, 其主要的缺点就是短期内的再出血率较高, 往往需要重复治疗才能根除曲张的食管静脉。有

些研究者利用可分离式的套扎环治疗胃底静脉曲张, 取得了较好的短期疗效^[4]。组织黏合剂临床常用二氰基丙烯酸正丁脂(*N*-butyl-2-cyanoacrylate), 其为一水样固化物, 与血液接触后可导致免疫应答, 并由于抗体和补体的沉积导致血管损伤及血栓形成, 因此, 注射于静脉内可导致血栓形成从而有效的控制静脉出血^[5,6], 与套扎术相比, 注射组织联合剂有更好的预后^[7]。有研究^[8]表明, 超声内镜有助于曲张静脉的定位, 能起到辅助根除曲张静脉的作用。组织胶注射能有效止血, 其初始止血成功率高达90%^[8-12]。组织胶注射与套扎术治疗相比, 注射组织胶更能提高疗效, 明显降低再出血率, 并能有效降低并发症的发生^[13]。有研究^[14]表明套扎术在控制胃底静脉破裂出血方面和组织胶注射无明显差别, 但是组织胶治疗的再出血率要优于套扎术。

在本研究中, 我们可以看到组织胶注射联合套扎术治疗组的近期再出血率、远期再出血率、并发症发生率和死亡率明显低于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组, 且食道静脉曲张改善程度要明显优于硬化剂联合组织胶注射组及保守治疗组。Bátovský等^[15]研究发现对胃底食管静脉曲张破裂出血的患者来说, 硬化法是一种简便易行的操作方式, 但其再出血率要明显高于套扎术, 而且有较多的并发症。由于

表 3 食管胃底静脉曲张不同治疗组间内镜下疗效指标的比较 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总有效率
硬化剂联合组	65	27(41.5)	24(37.0)	14(21.5)	51(78.5)
保守治疗组	76	15(19.7)	21(27.6)	40(52.6)	36(47.3)
组织胶注射联合套扎治疗组	88	57(64.8) ^{ac}	21(23.8)	10(11.3)	78(88.6) ^{ac}

^a $P<0.05$ vs 硬化剂联合组; ^c $P<0.05$ vs 保守治疗组.表 4 无痛组和普通组患者检查前后HR、BP、SpO₂的比较 (mean \pm SD)

分组	HR(次/min)	BP(mmHg)		SpO ₂ (%)
		SBP	DBP	
术前无痛组	82 \pm 13	132 \pm 19	83 \pm 11	98 \pm 4
术前普通组	85 \pm 15	135 \pm 21	79 \pm 10	97 \pm 3
术后无痛组	81 \pm 12	123 \pm 17	72 \pm 14	99 \pm 3
术后普通组	84 \pm 14	137 \pm 16 ^a	85 \pm 11 ^a	98 \pm 2

^a $P<0.05$ vs 术后无痛组. HR: 心率; BP: 血压; SpO₂: 血氧饱和度; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压.

硬化法止血效率低、再出血率及死亡率较高,因此该方法仅用于套扎法无效的极少数患者. Chen等^[16]研究发现,在预防胃底食管静脉曲张再出血方面,套扎术联合组织胶注射比硬化剂联合套扎术疗效更好. 宋建忠等^[17]报道套扎术联合组织黏合剂注射治疗相比于内科保守治疗,更利于降低再出血率. 这些报道从各方面证实了组织胶注射联合套扎术疗效的确切性.

有报告表明,无痛胃镜下套扎治疗食管静脉曲张是一种安全、易被患者接受且手术医生满意度较高的治疗方法^[18]. 而在本研究中,我们也可以看到无痛内镜组较普通组相比,其心率和血氧饱和度无明显差别,血压虽较普通组偏低,但仍属于正常范围. 另外,无痛内镜组患者痛苦明显较普通组轻,患者更易耐受,并可降低由于患者不配合导致的相关手术风险. 因此无痛内镜下组织胶注射联合套扎术治疗胃底食管静脉曲张破裂出血疗效可靠、操作安全、并发症少而轻,死亡率低,不失为一种很好的治疗方法,值得推广.

4 参考文献

- 1 Min SK, Kim SG, Kim YS, Bae JY, Lee JC, Lee SH, Kim HS, Jeong SW, Jang JY, Moon JH, Lee MS, Kim BS. [Comparison among endoscopic variceal obliteration, endoscopic band ligation, and balloon-occluded retrograde transvenous

obliteration for treatment of gastric variceal bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 302-308 [PMID: 21623139]

- 2 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Li B, Tseng YJ, Lian JJ, Gao H, Wang J, Luo TC, Chen SY. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 95-100 [PMID: 26517621 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499]
- 3 中华医学会消化内镜学分会. 食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年). *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 149-151
- 4 Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Piscopo R, Prisco A, Garofano ML. Emergency endoscopic ligation of actively bleeding gastric varices with a detachable snare. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 400-403 [PMID: 9609435]
- 5 Ribeiro JP, Matuguma SE, Cheng S, Herman P, Sakai P, D'Albuquerque LA, Maluf-Filho F. Results of treatment of esophageal variceal hemorrhage with endoscopic injection of n-butyl-2-cyanoacrylate in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *Endosc Int Open* 2015; 3: E584-E589 [PMID: 26716117 DOI: 10.1055/S-0034]
- 6 Ljubicić N, Biscanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 438-443 [PMID: 21661410]
- 7 Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol* 2013; 13: 75-83 [PMID: 24378269]
- 8 Weilert F, Binmoeller KF. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin*

■名词解释

组织胶注射联合套扎术: 采取“三明治”法, 即碘油-组织胶-碘油, 进行交替注射. 同时通过内镜观察食管静脉的情况, 选择贲门上方1-2 cm处的曲张静脉进行不同水平面多次套扎. 为避免球状静脉曲张阻塞食管腔引起吞咽困难, 每次套扎以4-6个为宜.

同行评价

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化患者的主要并发症及死亡原因, 如何选择有效的止血方式是临床上的一大难点。本文分析比较了组织胶联合套扎及组织胶联合硬化剂治疗食管胃底静脉曲张破裂出血在近期及远期再出血、并发症发生、死亡率等方面存在明显差异。对于临床具有一定指导意义。

- North Am 2014; 43: 807-818 [PMID: 25440927 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.010]
- 9 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2015 Oct 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]
- 10 Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1136-1142 [PMID: 24947448 DOI: 10.3109/00365521.2014.929171]
- 11 Jun CH, Kim KR, Yoon JH, Koh HR, Choi WS, Cho KM, Lim SU, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 437-444 [PMID: 25045291 DOI: 10.3904/kjim.2014]
- 12 Greenwald BD, Caldwell SH, Hespenheide EE, Patrie JT, Williams J, Binmoeller KF, Woodall L, Haluszka O. N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1982-1988 [PMID: 14499775]
- 13 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001; 33: 1060-1064 [PMID: 11343232]
- 14 Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD010180 [PMID: 25966446 DOI: 10.1002/14651858.CD010180]
- 15 Bátorvský M. [Do we need endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices or the last turn off the light]. *Vnitr Lek* 2011; 57: 989-992 [PMID: 22277030]
- 16 Chen J, Zeng XQ, Ma LL, Huang X, Tseng YJ, Wang J, Luo TC, Chen SY. Long term efficacy of endoscopic ligation plus cyanoacrylate injection for variceal bleeding: with or without sclerotherapy. *J Dig Dis* 2016 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26896761 DOI: 10.1111/1751-2980.12331]
- 17 宋建忠, 高占峰, 苏秉忠, 张海波. 内镜套扎术联合组织胶注射治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 429-430
- 18 杨清峰, 张旭, 江泳, 周磊, 张爽, 房玉亮, 黄敏. 无痛胃镜下套扎治疗食管静脉曲张的疗效及安全性分析. *蚌埠医学院学报* 2011; 36: 1309-1311

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花, 青田县人民医院内科 浙江省青田县 323900

留凤, 主管护师, 主要从事内科护理工作。

作者贡献分布: 此课题由留凤与徐红设计; 研究过程及数据分析由留凤、徐金明及叶柳花共同实施完成; 本论文写作由留凤完成。

通讯作者: 留凤, 主管护师, 323900, 浙江省青田县江南大道288号, 青田县人民医院内科. 3230691038@qq.com
电话: 0578-6807191

收稿日期: 2016-01-22
修回日期: 2016-03-24
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-05-08

Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage

Feng Liu, Jin-Ming Xu, Hong Xu, Liu-Hua Ye

Feng Liu, Jin-Ming Xu, Hong Xu, Liu-Hua Ye, Department of Internal Medicine, Qingtian County People's Hospital, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng Liu, Nurse-in-charge, Department of Internal Medicine, Qingtian County People's Hospital, 288 Jiangnan Street, Qingtian 323900, Zhejiang Province, China. 3230691038@qq.com

Received: 2016-01-22
Revised: 2016-03-24
Accepted: 2016-04-06
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention on rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage.

METHODS: One hundred and sixty-eight acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage patients with rebleeding treated at our hospital from February 2014 to August 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group received traditional routine nursing care, and the observation group was given comprehensive nursing intervention measures on the basis of nursing measures for the control group. Therapeutic effects, bleeding rate, complications, comfort, and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: The cure rate was significantly higher in the observation group than in the control group (86.05% vs 67.07%, $P < 0.05$), and the bleeding rate was significantly lower in the observation group than in the control group (4.65% vs 13.41%, $P < 0.05$). Time to hemostasis, length of hospital stay, and complications were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$), but comfort and nursing satisfaction were higher than control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive nursing intervention can effectively prevent the occurrence of re-bleeding in patients with

■背景资料

近年来,随着内镜技术的快速发展和内镜下止血技术的成熟,内镜下止血成为了上消化道出血的首选方法,显著提高了止血率、降低了再手术率和死亡率,但是部分患者止血效果欠佳,大约10%-30%左右的患者在内镜止血后会再次出血,二次出血患者的死亡率高、预后差。

■同行评议者

卢根娣, 教授, 主任护师, 长征医院护理部; 张敏, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院消化内镜中心; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科; 尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部

■ 研发前沿

通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果。

upper gastrointestinal bleeding complications, shorten the treatment cycle, and improve patient's satisfaction and comfort.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonvaricose upper gastrointestinal bleeding; Rebleeding; Comprehensive nursing care

Liu F, Xu JM, Xu H, Ye LH. Clinical effects of comprehensive nursing intervention for rebleeding in patients with acute nonvaricose upper gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2051>

摘要

目的: 探讨对急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的综合护理干预的效果。

方法: 通过选取2014-02/2015-08青田县人民医院诊治的上消化道出血治疗后二次出血患者的168例, 随机分为观察组和对照组, 对照组患者采用传统的常规基础护理, 而观察组患者则在对照组患者的护理措施上, 同时予以综合护理干预措施, 然后对观察组和对照组患者的治疗效果、止血时间、出血率、住院时间、并发症、舒适度及护理满意度进行评估。

结果: 观察组患者的治愈率(86.05%)显著高于对照组(67.07%), 出血率(4.65%)显著低于对照组(13.41%)($P<0.05$), 观察组止血时间、住院时间和并发症发生率均少于对照组($P<0.05$), 舒适度和护理满意度均高于对照组($P<0.05$)。

结论: 综合护理干预措施能够显著提高非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的治疗效果、有效预防并发症, 缩短住院时间, 改善患者预后, 提高患者的舒适度和护理满意度, 值得在临床上推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非静脉曲张性上消化道出血; 二次出血; 综合护理

核心提示: 增强综合性护理干预是提高救治率、缩短止血时间及住院时间、降低并发症、提高患者舒适度及护理满意度的重要环节之

一, 为提高患者救治疗效, 改善患者预后作出重要的贡献。

留凤, 徐金明, 徐红, 叶柳花. 急性非静脉曲张性上消化道出血患者二次出血的临床护理干预效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2051.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2051>

0 引言

上消化道出血是指, 屈氏韧带以上的食管、胃、十二指肠出血。急性的非静脉曲张性上消化道出血则是指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血^[1-3]。临床上主要包括消化性溃疡出血、急性胃黏膜病变、上消化道肿瘤、血管畸形等, 主要表现为呕血和黑便, 发病急、病情进展快, 属于消化科急症, 如不及时处理, 死亡率可高达10%^[4]。近年来, 随着内镜技术的快速发展和内镜下止血技术的成熟, 内镜下止血成为了上消化道出血的首选方法^[5,6], 显著提高了止血率、降低了再手术率和死亡率^[7]。但是部分患者止血效果欠佳^[8], 大约10%-30%左右的患者在内镜止血后会再次发生二次出血^[9], 二次出血的发生的原因有很多, 但是很多是由于缺乏正确的护理知识、不良的生活方式、过度劳累及情绪不稳定造成的^[10]。二次出血患者的死亡率高、预后差, 因此对再次出血的患者在积极救治的基础上采取有效的综合护理措施对于提高救治率、改善预后、降低死亡率有十分重要的意义。本研究选取青田县人民医院2014-02/2015-08收治的168例急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-02/2015-08在青田县人民医院收治的急性非静脉曲张性上消化道出血的患者为研究对象, 纳入标准: (1)经过影像学检查或急诊胃镜确诊为急性上消化道出血再次出血的患者; (2)无言语功能障碍, 可正常交流者; (3)自愿参加本项研究且已经签署知情书者。排除标准: (1)静脉曲张性上消化道出血; (2)首次出现非静脉曲张性上消化道出血

■ 相关报道

近年来有很多二次出血的相关性研究, 但是关于综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果的研究尚不多。

者; (3)其他疾病等导致的内部出血; (4) 急性大出血入院后死亡的病例; (5)严重的精神疾病患者。符合标准的急性非静脉曲张性上消化道出血治疗后二次出血患者的168例, 其中男80例, 女88例, 年龄28-83岁, 平均年龄46.79岁±6.79岁。将所有研究对象加以编号, 并编成相应的号签, 然后将号签充分混合后逐个抽取, 分别分为观察组86例, 其中男40例, 女46例, 年龄29-81岁, 平均年龄43.72岁±6.43岁; 对照组82例, 其中男43例, 女39例, 年龄28-83岁, 平均年龄47.41岁±7.01岁。两组患者在年龄和性别等临床资料方面差异没有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 对照组患者予以健康宣教及传统的常规基础护理; 观察组患者在上述基础护理上采取综合的护理措施, 制定合适的个性化的护理方案。

1.2.1 具体的护理干预措施: (1)健康宣教: 对患者进行密切观察, 对其进行生命体征的监测, 评估其一般状况, 全面了解患者病情变化。做好饮食指导和生化指标等的监测, 观察组在此基础上对患者讲解消化道出血的相关医学知识及预后, 由科室组织, 通过讲座、床边讲解等多种形式向患者耐心讲解关于上消化道出血的预防、治疗及注意事项等相关知识, 重点介绍内镜手术的优势和积极配合手术的积极作用及既往手术成功的病例, 帮助患者建立治疗信心; (2)心理护理干预: 急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 对于再次出血往往会产生紧张、焦虑甚至恐惧的心理, 会因此而丧失对自己的治疗信心, 因而不积极配合治疗。在护理工作中, 应该给予充分的关心和心理疏导, 与患者交流时语气应和蔼、从容自信, 注意陪伴和倾听患者的诉说, 稳定患者的情绪, 避免因紧张而出现病情加重, 发生出血加重。在对患者进行心理护理的同时, 要做好患者家属的心理辅导, 尽可能帮助患者解决生活中的困难, 鼓励患者家属帮助其树立战胜疾病的信心; (3)饮食干预: 合理的饮食护理可以避免病情的加重, 有利于患者的康复。在出血的急性期, 嘱患者绝对卧床休息的同时, 要严格禁食水, 同时静脉予以补充营养; 根据血常规、粪常规+隐血评估, 出血停止后, 患者可开始进食, 进食上面要逐步过度, 一开始要从全流质饮食开始, 慢慢过渡到半流质饮食再逐步

过渡到饮食, 最后根据患者情况过度到普食; (4)出血的护理: 在急性出血的时候, 患者不仅要绝对卧床休息, 而且要保持头偏向一侧, 以免发生窒息; 要严密监测患者的一般生命体征, 如神志、呼吸、血压、脉搏、尿量、粪便等的变化情况, 以便通过患者一般情况来判断出血量、出血速度及有无继续出血及出血量, 以便及时报告主治医生作出相应的治疗措施。

1.2.2 疗效评价标准: 参照相关文献, 疗效评价标准如下^[11]: 显效: 治疗12-24 h内, 呕血、便血等症状停止, 收缩压 ≥ 90 mmHg, 舒张压 ≥ 60 mmHg, 脉搏 ≤ 90 次/min, 大便1-2次/d, 颜色由黑色转为褐色或者黄色, 48 h后连续3次大便潜血试验结果阴性; 有效: 治疗24-48 h内, 无呕血、便血等症状, 血压、脉搏保持正常, 大便2-3次/d, 72 h后连续3次大便潜血试验结果阴性; 无效: 治疗48 h后, 仍有呕血、便血等症状, 同时伴恶心、呕吐, 血压、脉搏等生命体征不稳定, 大便次数频繁。总有效率 = (显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 观察指标: 观察的主要指标是观察组和对照组患者的治疗总有效率、止血及住院时间、二次出血发生率、并发症发生率、舒适度及护理满意度(采血知识宣教、服务态度、采血环境、护理操作)进行评估。

统计学处理 使用SPSS19.0统计学软件, 进行数据统计分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 组内治疗前后计量资料比较采用配对 t 检验, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率 观察组患者的治愈率显著高于对照组(86.05% vs 67.07%), 出血率显著低于对照组(4.65% vs 13.41%), 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者止血时间和住院时间的比较 观察组止血时间、住院时间均显著少于对照组(2.3 d \pm 0.4 d vs 3.4 d \pm 0.5 d, 8.3 d \pm 2.7 d vs 16.8 d \pm 4.2 d)($P<0.05$)。

2.3 两组患者舒适度、护理满意度及并发症比较 观察组舒适度和护理满意度均高于对照组($P<0.05$)(表2), 观察组消化道穿孔、呼吸困难及压疮的发生率低于对照组[1(1.16%) vs

■创新亮点

通过分组实施不同的护理干预措施, 来探讨综合护理措施在急性非静脉曲张性上消化道出血患者的干预效果。

■应用要点

综合性护理干预通过对患者心理、生理等方面的综合护理, 能够显著提高患者的临床治疗疗效。

■ 名词解释

急性的非静脉曲张性上消化道出血: 指包括食管、十二指肠、胃、胃空肠吻合口、胰腺、胆道等部位的非静脉曲张性疾病引起的出血。急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 严重的可以在数小时内失血量达 ≥ 1000 mL, 是消化科内常见的急危重症。临床表现上多为呕血和黑便和/或胃管中出血大量血性液体。

表 1 两组患者治疗总有效率及出血率的比较 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总有效	出血率
观察组	86	48(55.81)	26(30.24)	12(13.95)	74(86.05)	4(4.65)
对照组	82	37(45.12)	18(21.95)	27(32.93)	55(67.07)	11(13.41)
χ^2 值					6.103	5.332
P 值					0.035	0.022

表 2 两组患者并发症发生率、舒适度及护理满意度的比较 $n(\%)$

分组	n	并发症	舒适度	护理满意度
观察组	86	6(6.98)	56(65.12)	84(97.67)
对照组	82	15(18.29)	41(50.00)	70(85.37)
χ^2 值		4.501	5.044	9.633
P 值		0.003	0.015	<0.05

3(3.66%), 2(2.33%) vs 5(6.10%), 3(3.49%) vs 7(8.54%), 均 $P<0.05$].

3 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的患者, 严重的可以在数小时内失血量达 ≥ 1000 mL, 是消化科内常见的急危重症^[12]。临床表现上多为呕血和黑便和/或胃管中出血大量血性液体^[13]。由于短期内失血量较多, 积极有效的止血、及时补充血容量和输血是救治的关键^[14-16]。当急性非静脉曲张性上消化道出血患者发生二次出血时, 患者存在不同程度的恐惧心理, 患者会产生的强烈的心理和生理应激反应, 造成患者的生理紊乱情况加重, 死亡率极高, 虽然内镜治疗显著提高了治疗效果, 但是随着护理质量的提高, 人们逐渐意识到护理服务在疾病恢复当中的积极作用, 综合性护理干预在临床工作中发挥了积极的作用, 越来越受到重视, 这种综合性护理干预通过对患者心理、生理等各方面的综合护理, 能够显著提高患者的临床治疗疗效。

急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血患者存在不同程度的焦虑症状, 焦虑是一种防御性的反应, 但是对于消化道出血患者来说却是影响预后的一个危险因素^[17]。焦虑会引起机体的大脑皮层功能失调而加速肾上腺皮质激素的分泌, 并且促进胃酸的分泌, 最终对胃及十二指肠产生严重的不良影响从而影响止血效果。而我们的心理护理干预可以增加患者

对疾病的认识, 能够对急性发作的作出正确合适的应对措施, 防止消化道出血的进一步加重, 提高救治的成功率。与此同时, 通过对患者及其家属的心理护理, 可增强患者战胜疾病的信心, 对患者的早期康复和改善预后起到积极的作用。发生急性非静脉曲张性上消化道出血二次出血的原因, 有一大部分患者主要是因为存在不适当的饮食, 比如过早进食或者从流食过度到渣滓食物, 因此教育患者建立合理饮食在综合护理干预中的具有重要意义, 合适正确的进食时间和进食种类可以有助于止血, 同时显著减少二次出血的风险, 促进病变的康复, 否则可进一步加重病情。

急性非静脉曲张性上消化道出血的二次出血作为一种消化科常见急症, 一旦发生将对患者的生命产生极大的危害。从本文研究资料中可以看出, 增强综合性护理干预是提高救治率、缩短止血时间及住院时间、降低并发症、提高患者舒适度及护理满意度的重要环节之一。因此我们的护理人员在工作中, 要不断加强医学知识学习, 提高护理技巧和能力, 为提高患者救治疗效, 改善患者预后作出重要的贡献。

4 参考文献

1 李兆申, 湛先保. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(草案). 中华内科杂志 2005; 44: 77-80
2 李晓明. 内镜下上消化道出血的诊断和治疗疗效观察. 中国医学创新 2012; 9: 136-137
3 Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SM, Eshraghian A, Eghbali H, Dehghani SM,

- Ahmadpour B, Saberifiroozi M. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 699-704 [PMID: 19826646]
- 4 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113 [PMID: 20083829 DOI: 10.1503/cmaj.120095]
 - 5 Kozieł S, Kobryń K, Paluszkiewicz R, Krawczyk M, Wróblewski T. Endoscopic treatment of gastric varices bleeding with the use of n-butyl-2 cyanoacrylate. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 239-243 [PMID: 26759632 DOI: 10.5114/pg.2015.56112]
 - 6 Armellini E, Crinò SF, Orsello M, Ballarè M, Tari R, Saettone S, Montino F, Occhipinti P. Novel endoscopic over-the-scope clip system. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13587-13592 [PMID: 26730172 DOI: 0.3748/wjg.v21.i48.13587]
 - 7 Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857 [PMID: 14623622]
 - 8 李增魁. 探讨消化内镜治疗上消化道出血后再出血的危险因素. *大家健康(学术版)* 2015; 9: 109-110
 - 9 李莉, 谭跃, 黎振林, 莫健莲. 消化内镜治疗上消化道出血后再出血危险因素分析. *贵阳医学院学报* 2013; 38: 159-161
 - 10 俞林冲, 盛烨华, 陈卫荣, 蒋袁磊, 何建新. 老年上消化道溃疡穿孔58例临床分析. *右江医学* 2004; 32: 183
 - 11 冯碧英. 肝硬化合并上消化道出血患者应用综合性护理干预的效果评价. *中国医药科学* 2015; 5: 135-137
 - 12 Kondo T, Maruyama H, Kiyono S, Sekimoto T, Shimada T, Takahashi M, Okugawa H, Kobayashi S, Yoshizumi H, Yokosuka O. Similarities and differences in the clinical features between cardia varices and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1911-1918 [PMID: 24909069 DOI: 10.1111/jgh.12647]
 - 13 Svoboda P, Konecny M, Martinek A, Hrabovsky V, Prochazka V, Ehrmann J. Acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156: 266-270 [PMID: 23069888]
 - 14 Mikolajcik A, Sutiak L, Smolar M, Zelenak K, Kycina R, Polacek H, Janik J, Danova I, Mistuna D. Treatment results of non-varicose bleeding from upper gastrointestinal tract. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 327-331 [PMID: 21692407]
 - 15 Lee YJ, Min BR, Kim ES, Park KS, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Jeon SW. Predictive factors of mortality within 30 days in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 54-64 [PMID: 26767858 DOI: 10.3904/kjim.2016.31.1.54]
 - 16 Ierardi AM, Urbano J, De Marchi G, Micieli C, Duka E, Iacobellis F, Fontana F, Carrafiello G. New advances in lower gastrointestinal bleeding management with embolotherapy. *Br J Radiol* 2016 Feb 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26764281]
 - 17 朱丽红. 护理干预对急性上消化道出血的影响. *临床合理用药杂志* 2013; 6: 133-134

同行评价

急性非静脉曲张性上消化道出血患者中二次出血比例较高, 护理难度较大, 本文针对这一问题展开研究, 具有较高的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳

背景资料

随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的广泛应用, 其所造成的辐射成为局限其进一步发展的主要难题, 因此, 如何在保证图像质量的前提下降低辐射剂量成为广大学者研究的主要热点。

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

刘佩, 在读硕士, 主要从事胸腹部影像学诊断研究。

作者贡献分布: 此文刘佩、刘洋及岳松伟贡献均等; 此课题由刘佩、刘洋、岳松伟及高剑波设计; 研究过程由刘佩、董雷钢、赵曦瞳及常丽阳操作完成; 数据分析由刘洋完成; 本论文写作由刘佩完成; 论文修改由刘洋及岳松伟完成。

通讯作者: 岳松伟, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科. ysw197281@sina.com
电话: 0371-67966806

收稿日期: 2016-03-05
修回日期: 2016-03-22
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-05-08

Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions

Pei Liu, Yang Liu, Song-Wei Yue, Jian-Bo Gao, Lei-Gang Dong, Xi-Tong Zhao, Li-Yang Chang

Pei Liu, Yang Liu, Song-Wei Yue, Jian-Bo Gao, Lei-Gang Dong, Xi-Tong Zhao, Li-Yang Chang, Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Song-Wei Yue, Chief Physician, Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. ysw197281@sina.com

Received: 2016-03-05
Revised: 2016-03-22
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To explore the effect of iterative algorithm (iDose algorithm) with low tube voltage on image quality and noise in common bile duct lesions, and improve the diagnosis of bile duct lesions by combining with biliary reconstruction technology.

METHODS: Twenty-seven patients with proven common bile duct lesions by clinical symptoms or ultrasonography underwent low dose computed tomography (CT) scans in the third phase after the portal phase. All images of the third phase were reconstructed by conventional FBP and iDose⁴, which were used to reconstruct the biliary system to show lesions clearly. Radiation dose, image quality and diagnostic accuracy of images reconstructed by FBP and iDose⁴ were analyzed by statistical method.

RESULTS: Diagnostic accuracy of images reconstructed by iDose⁴ with 100 kV was significantly higher than that of images reconstructed by FBP ($P < 0.05$). Compared with routine-dose scan of portal phase, radiation dose of the low-dose scan was reduced by 37.6%. Image noise of the liver, common bile duct and ampulla reconstructed by iDose⁴ was decreased by 31.23% (1 mm) and 23.54% (5 mm), 32.12% (1 mm) and 20.36% (5 mm), 34.95% (1 mm) and 29.45% (5 mm), respectively, compared with images reconstructed by FBP. In contrast to the liver, CNR of images reconstructed by iDose⁴ was increased by 31.67% (1 mm) and 21.74% (5 mm). In contrast to the ampulla, CNR of

同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

images reconstructed by iDose⁴ was increased by 45.10% (1 mm) and 43.10% (5 mm). Image scores of images reconstructed by iDose⁴ with low dose were significantly higher than those of images reconstructed by FBP with low dose ($P < 0.05$). However, image scores of images reconstructed by iDose⁴ with low dose were lower than those of images reconstructed by FBP with routine dose, but there were no significant differences ($P > 0.05$).

CONCLUSION: In premise of ensuring image quality, low-dose CT with iDose⁴ reconstruction can decrease radiation dose significantly compared with routine-dose CT with FBP reconstruction. Compared with low-dose FBP reconstruction, low-dose iDose⁴ reconstruction could improve image quality. In addition, biliary reconstruction can improve the display of lesions, which can improve the diagnosis of common bile duct lesions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Common bile duct lesions; Tomography; X-ray computed; Low dose; iDose algorithm

Liu P, Liu Y, Yue SW, Gao JB, Dong LG, Zhao XT, Chang LY. Value of iterative reconstruction technique combined with biliary reconstruction in diagnosis of common bile duct lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2056-2062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2056>

摘要

目的: 探讨iDose⁴迭代算法低管电压对胆总管占位性病变图像质量和噪声的影响, 并联合胆道重建技术提高胆总管占位性病变的诊断效能。

方法: 搜集临床或超声疑诊为胆总管占位的患者27例进行门静脉期后的第三期的低剂量扫描, 并分别进行滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)和iDose⁴重建, 通过对重建后的图像进行胆道重建以明确病变, 用统计学方法分析低管电压扫描的剂量降低的幅度、两种重建方式的图像质量差异和诊断效能。

结果: 100 kV条件下iDose⁴重建后的图像的诊断效能高于FBP重建后的图像, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。低剂量iDose⁴

重建算法较常规剂量扫描降低辐射剂量约37.6%。iDose⁴重建后的图像的肝脏、胆管、壶腹周围的噪声较常规FBP重建在层厚为1 mm和5 mm时分别降低了31.23%(1 mm)和23.54%(5 mm)、32.12%(1 mm)和20.36%(5 mm)、34.95%(1 mm)和29.45%(5 mm)。以肝脏作为对比, CNR较FBP升高了31.67%(1 mm)和21.74%(5 mm); 以壶腹部作为对比, iDose⁴重建病变的CNR较FBP升高了45.10%(1 mm)和43.10%(5 mm)。低剂量组的iDose⁴重建后的图像评分均明显高于FBP重建, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。低剂量组的iDose⁴重建后的图像的评分稍低于常规剂量FBP组, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 在保证图像质量的前提下, 相比常规剂量FBP重建, 低剂量iDose⁴迭代重建算法可明显降低辐射剂量; 与低剂量FBP重建比较, 低剂量iDose⁴重建可提供较好图像质量; 联合胆道重建技术对病变的显示更佳, 从而提高胆总管占位性病变的诊断效能。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆总管占位; 体层摄影术; X线计算机; 低剂量; 迭代重建

核心提示: 在胆总管占位性病变计算机断层扫描检查中, 应用iDose⁴迭代重建算法联合胆道重建技术, 在低剂量扫描条件下, 可明显降图像噪声, 优化图像质量, 从而提高诊断效能。

刘佩, 刘洋, 岳松伟, 高剑波, 董雷钢, 赵曦瞳, 常丽阳. 低剂量扫描迭代重建联合胆道重建技术在胆总管占位性病变诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2056-2062 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2056.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2056>

0 引言

胆总管占位是阻塞性黄疸的主要病因, 胆管癌是主要的占位性病变, 其次为炎性病变. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)在发现胆管占位性病变中起着至关重要的作用, 尤其是多种重建技术的联合应用可较好地显示病变部位、形态、毗邻结构以及病变累及范围, 从而提高诊断效能^[1,2]. CT可在术前评估病变可切除性, 对手术起指导作用, 且在术后随访中是较常用的检查方法. 但是多次CT扫描明显提高了辐

■ 研究前沿

降低CT扫描剂量有很重要的现实意义. 本研究通过对低剂量iDose⁴迭代重建与常规剂量滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)重建图像质量的分析, 为iDose⁴迭代重建降低辐射剂量提供了临床依据。

■ 相关报道

国内外文献均有报道iDose⁴迭代重建应用于鼻窦、胸部、腹部时可明显降低辐射剂量, 并可获得满足诊断效能的图像。

射剂量, 因此, 在胆道CT检查中应尽可能降低辐射剂量。由于胆管结构精细, CT低剂量扫描明显提高图像噪声, 降低诊断效能。iDose重建技术可明显提高图像质量和图像的对比度, 可在较低剂量的条件下获得满足诊断效能的图像^[1]。本文通过对比常规剂量滤波反投影技术(filtered back projection, FBP)、低剂量条件下FBP重建及iDose⁴重建对图像质量的影响, 并联合胆道重建技术, 探讨iDose⁴重建低剂量CT扫描在胆总管占位性病变检查中的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 搜集2015-02/05在郑州大学第一附属医院疑诊为胆总管占位的病例27例, 其中男16例, 女11例, 年龄31-76岁, 中位年龄61岁。所有病例体质量指数(body mass index, BMI)在19-28 kg/m²之间, 平均BMI为23.50 kg/m²±1.03 kg/m²。

1.2 方法

1.2.1 检查: 采用Philips Brilliance iCT 256层CT机, 进行上腹部扫描, 患者仰卧位, 扫描范围自膈顶上2 cm至肝下缘, 行平扫和三期增强扫描。增强扫描经肘部静脉注射非离子型对比剂(碘海醇, 350 mgI/mL)80 mL, 流速3 mL/s, 注射对比剂后30 s、60 s分别行动脉期、门静脉期扫描, 门静脉期扫描结束后8 s进行第三期扫描。扫描参数设置: 平扫、动脉期和门静脉期均采用120 kV管电压, 自动mAs, 第三期将管电压降为100 kV, 自动mAs的上限设置为门静脉期管电流的平均值。一般参数: 准直128 mm×0.625 mm; 重建层厚3 mm, 间隔1.5 mm, X线管旋转速度0.75 s/圈, 螺距0.9, 矩阵512×512, 视野350 mm。

1.2.2 图像处理: 将第三期的原始数据在操作台进行FBP和iDose⁴的重建, 重建层厚和层间距均为1、5 mm, 重建后的图像传至Philips Portal工作站进行胆道重建和图像评价。

胆道重建: 胆道的多曲面重建(curved multi-plane reconstruction, CPR)和诊断, 重建范围从十二指肠乳头处至肝内胆管末端。

1.2.3 图像分析: 记录门静脉期和第三期的CT剂量指数(CT dose index of volume, CTDI)和CT剂量长度乘积(dose length product, DLP), 并计算有效辐射剂量(effective dose, ED), 评价患者的辐射剂量。采用公式: $ED = DLP \times k$ 计

算患者有效辐射剂量。其中k值与身体不同部位有关, 以最新欧盟委员会CT质量标准指南^[4]为标准, 腹部扫描有效吸收剂量系数 $k = 0.015 \text{ mSv}/(\text{mGy} \cdot \text{cm})$ 。

客观评价指标: 分别测量两种重建方法同一层面的肝脏、病变、胆管内及壶腹部的CT值和噪声, 其中肝脏的感兴趣区(region of interest, ROI)定位于肝脏尾状叶, 面积为 $50.00 \text{ mm}^2 \pm 0.5 \text{ mm}^2$; 病变处、胆管内及壶腹部的ROI的大小不定, 胆管ROI定位于扩张较明显处, 壶腹部ROI定位于胆总管下段周围; 分别以肝脏与壶腹部为对比计算信噪比(contrast noise ratio, CNR), CNR1和CNR2分别等于(病变CT值-肝脏CT值)/胆管SD值和(病变CT值-壶腹部CT值)/胆管SD值。

主观评价指标: 由两位具有经验的放射科医师采用盲法对两种重建的图像进行分析, 主要包括确定病变和图像质量的评分。评分采用4分法, 具体如表1。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件, 用独立样本t检验分析门脉期和第三期的辐射剂量; 用配对t检验分析3种重建方法的图像质量(SD、CNR), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果和辐射剂量 27例经活检或手术病理证实后有19例为胆总管癌, 8例为胆总管炎性病变。低剂量组较常规剂量组CTDI降低38.5%, DLP降低37.6%, 有效辐射剂量降低37.6%(表2)。

2.2 图像的客观评价 100 kV扫描条件下, 经FBP重建的图像质量明显低于iDose⁴重建, 所测量各个部位(肝脏、壶腹、胆管及病变)的SD值均高于iDose⁴重建后的图像, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 分别以肝脏和壶腹部作为对比, FBP重建后病变的CNR均低于iDose⁴重建的CNR($P < 0.05$), 且差异具有统计学意义。各个测量部位的1 mm层厚的图像的SD值较5 mm均高, CNR相对较低(表3, 图1, 2)。

2.3 图像质量的主观评分 100 kV条件下FBP重建的病变检出率为85.2%(23/27), iDose⁴重建的病变检出率为92.6%(25/27), 经卡方检验后得出iDose⁴重建后的图像诊断效能更高, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 19.406$, $P < 0.05$)。100 kV条件下iDose⁴重建后的图像低对比分辨率、病

表 1 图像质量的主观评价四分法标准

评价指标	具体评分
低对比度分辨率	1: 不可接受; 2: 可接受; 3: 高于平均值; 4: 优秀
病灶边缘锐利度	1: 模糊, 不可接受; 2: 可接受; 3: 优于平均值; 4: 非常锐利
图像失真	1: 有失真, 不可接受; 2: 有失真, 干扰对主要结构的描述; 3: 有失真, 不干扰对主要结构的描述; 4: 无失真或很小
诊断信心	1: 不能提供诊断信心; 2: 诊断信心低; 3: 诊断信息可; 4: 非常有信心

■ 创新盘点

本研究将iDose⁴迭代重建应用于胆总管占位性病变, 充分表明了iDose⁴迭代重建应用于腹部微小病变时的优势。

表 2 27例患者在不同管电压条件下的基本参数及辐射剂量

管电压	BMI(kg/m ²)	电流(mAs)	CTDI(mGy)	DLP(mGy × cm)	ED(mSv)
120 kV(门静脉期)	23.50	236.68	9.72	313.50	4.70
100 kV(第三期)			15.80	502.36	7.53
<i>t</i> 值	—	—	-16.12	-17.74	-19.15
<i>P</i> 值	—	—	0.000	0.000	0.000

BMI: 体质量指数; CTDI: CT剂量指数; DLP: CT剂量长度乘积; ED: 有效辐射剂量。

表 3 27例患者不同层厚FBP和iDose⁴重建组图像的客观评价

层厚	重建方式	肝脏噪声	壶腹部噪声	胆管噪声	病变噪声	CNR1	CNR2
1 mm	FBP	28.75	28.04	29.08	28.21	0.60	0.51
	iDose ⁴	19.77	18.24	19.74	20.76	0.79	0.74
	<i>t</i> 值	7.45	8.03	7.95	7.83	-2.34	-2.18
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.002
5 mm	FBP	16.23	15.72	16.11	15.91	0.69	0.58
	iDose ⁴	12.41	11.09	12.83	12.16	0.84	0.83
	<i>t</i> 值	4.78	5.03	4.93	4.01	-5.62	-6.17
	<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

FBP: 滤波反投影技术; CNR: 对比信噪比。

灶的锐利程度及诊断信心均高于FBP重建的图像, 且差异具有统计学意义($P<0.05$); 但是较120 kV条件下的FBP重建的图像相比图像质量稍差, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。在图像失真方面差异不明显(表4, 图1, 2)。

3 讨论

辐射剂量和图像质量呈正相关, 为了满足诊断的需求和降低辐射危害, 在降低辐射剂量的同时提高图像质量是研究的热点。常规FBP对噪声和伪影比较敏感, 在低剂量条件下获得的图像由于噪声较大难以满足诊断需求。相对于FBP, iDose迭代重建技术是由飞利浦公司研发的第四代重建技术, 该重建算法具

有双空间、多噪声模型和解剖模型等特点, 在精确处理的同时, 采取解剖模型加速重建过程, 可提高图像分辨率, 可在低辐射剂量下获得与FBP常规辐射剂量图像质量类似的图像^[5]。根据扫描部位的不同, iDose的迭代级别不一致, 上腹部一般采用iDose⁴重建^[6]。所以本研究中均采用的是iDose⁴重建, 辐射剂量降低了37.6%, 与既往研究结果一致^[7]。本研究中前三期扫描中均采用的是自动管电流技术, 降低管电压后, 管电流可自动提高, 为了降低管电流对辐射剂量的影响, 设定第三期的管电流固定为门脉期管电流的平均值, 而非自动管电流。

腹腔内脏器较多且联系紧密, 胆道系统内

应用要点

本研究结果显示, iDose⁴迭代重建联合胆道重建技术可明显降低胆总管占位性病变的辐射剂量, 为iDose⁴迭代重建技术的应用提供了很好的指导作用.

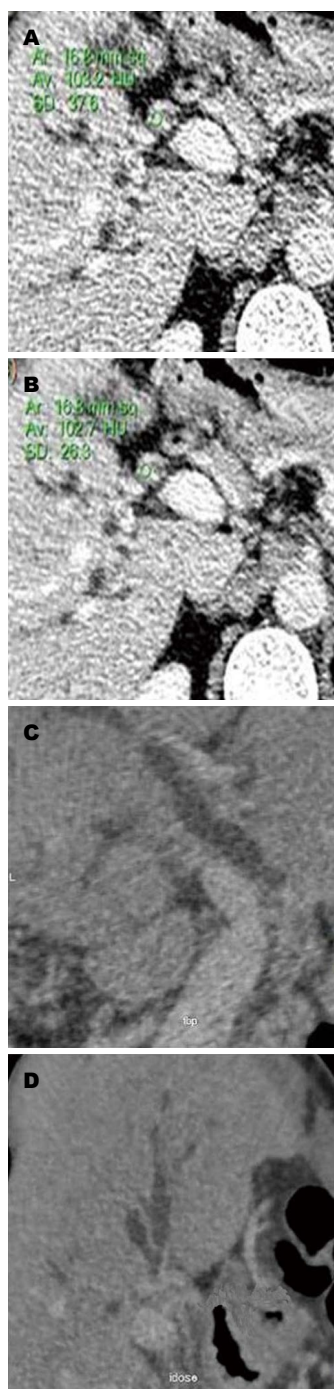


图 1 胆总管癌患者不同重建方式下轴位及CPR图像(男, 58岁, 体质量指数 = 20.57 kg/m²). A: 100 kV条件下FBP重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 37.6; B: 100 kV条件下iDose⁴重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 26.3; C: FBP重建图像经CPR重建胆管; D: iDose⁴重建图像经CPR重建胆管, 病变较C图边界更清晰. FBP: 滤波反投影技术; CPR: 多曲面重建.

由于胆汁的存在多呈液性密度, 与周围的软组织具有一定分辨率差异, 但是当胆管扩张不明显时病变易漏诊, 提高胆道系统的组织分辨率是提高诊断的前提. 胆总管占位是胆道系统除了结石外较常见的一类疾病, 病变范围为肝总

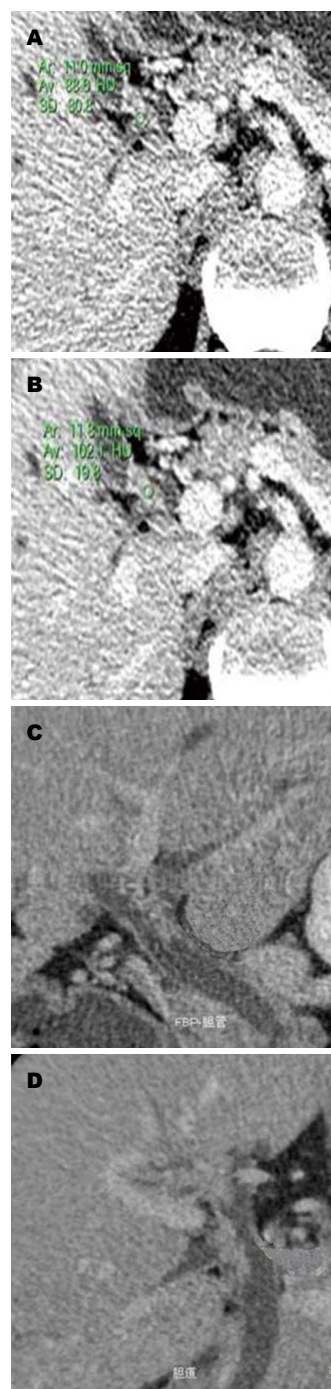


图 2 胆总管癌患者不同重建方式下轴位及CPR图像(男, 54岁, 体质量指数 = 25.56 kg/m²). A: 100 kV条件下FBP重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 30.8; B: 100 kV条件下iDose⁴重建后轴位(1 mm), 病变处的SD值 = 19.8; C: FBP重建图像经CPR重建胆管, 胆总管上段管壁局限性增厚; D: iDose⁴重建图像经CPR重建胆管, 病变较C图对比度更高, 边界更清晰. FBP: 滤波反投影技术; CPR: 多曲面重建.

管与胆囊管汇合处至壶腹部, 目前胆总管占位的早期诊断仍是难点, 主要原因有^[8]: (1)早期临床表现缺乏特异性; (2)无较特异的实验室检查指标; (3)缺乏典型的影像学表现. 胆总管占位性病变的诊断主要依靠影像学检查, 其中CT

表 4 不同重建方式下图像质量评分

分组	低对比度分辨	病灶边缘锐利度	图像失真	诊断信心
FBP(100 kV)	2.1	1.9	4.1	2.2
iDose ⁴ (100 kV)	3.9	3.6	4.4	4.1
FBP(120 kV)	4.1	3.9	4.5	4.5

FBP: 滤波反投影技术.

在明确肿瘤病变范围及有无转移等方面得到了广泛的应用^[9].

由于胆道走行弯曲, 且占位性病变与周围组织密度较为接近, 容易造成病变的漏诊. 多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)^[10]技术是最常规的重建技术, 但研究表明多曲面重建(curved multi-plan reconstruction, CPR)对胆总管病变的诊断符合率高于MPR^[11], 本研究中为了更好地显示病变, 均用1 mm的薄层对胆管进行了CPR重建. CPR重建可使扭曲的、折叠的胆管正中处于一条直线上, 并通过变换角度, 将胆管显示在一个层面, 客观而又完整地显示扩张的胆管壁及管腔情况, 使病变显示更为直观, 且有助于提高诊断效能. 但是位于肝门区的胆总管上段病变易漏诊, 下段病变位于壶腹周围, 与胰头癌及十二指肠球部癌难以鉴别^[12], 这也是本研究中分别选取肝脏组织和壶腹部软组织作为参照物计算CNR的原因. 当病变较小时, 为了避免误诊需要观察薄层图像, 本研究中分别测量了1 mm和5 mm层厚的图像, 但是薄层图像的噪声较厚层明显升高.

本研究显示, 应用iDose⁴迭代重建的图像, 观察者在主观评价上具有较好的一致性, 在低管电压条件下, 低剂量iDose⁴迭代重建图像噪声值较低剂量FBP重建图像噪声明显降低, 表明迭代重建算法可以较好地降低噪声水平. 除此之外, 低剂量iDose⁴迭代重建图像质量评分较常规FBP重建低, 而与常规剂量FBP重建评分差异无明显统计学意义. 此结果与以往的研究结果^[13-16]一致, 证明迭代重建可以显著降低噪声水平, 从而提高CNR.

总之, 胆总管占位性病变的CT诊断具有一定的限制性, 在低管电压条件下经iDose⁴重建后的图像可提高胆总管与周围组织的对比度, 从而满足诊断的要求. 但是本研究中存在一定的限制性, 首先本研究的样本量过少, 且未将

所有的胆总管占位性病变进行细化分组; 另外管电压的设置只有100kV, 80KV及更低管电压条件下联合iDose⁴重建算法所得图像是否能够适合临床实际诊断需求有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 吴涛. 多层螺旋CT多平面重建(MPR)及曲面重建(CPR)技术诊断胆道梗阻性疾病的价值分析. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 186-187
- 2 麻增林, 贺丽英, 闫玉昌, 张斌, 吕秀华, 苑文洁, 曹保信. 多层螺旋CT重建技术在胆道梗阻中的应用价值. 中国医学影像学杂志 2009; 17: 431-435
- 3 Nakaura T, Kidoh M, Sakaino N, Utsunomiya D, Oda S, Kawahara T, Harada K, Yamashita Y. Low contrast- and low radiation dose protocol for cardiac CT of thin adults at 256-row CT: usefulness of low tube voltage scans and the hybrid iterative reconstruction algorithm. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 913-923 [PMID: 23160977 DOI: 10.1007/s10554-012-0153-y]
- 4 Shrimpton PC, Hillier MC, Lewis MA, Dunn M. National survey of doses from CT in the UK: 2003. *Br J Radiol* 2006; 79: 968-980 [PMID: 17213302]
- 5 郭森林, 牛延涛. 迭代算法在鼻窦多层CT中的应用. 中华放射医学与防护杂志 2014; 34: 390-393
- 6 赵君, 孙小丽, 王仁贵, 温廷国, 杨磊, 段永利, 傅岩. 不同级别迭代重建技术在肝脏CT扫描中的应用. 中国医学影像技术 2013; 29: 809-812
- 7 Niu YT, Mehta D, Zhang ZR, Zhang YX, Liu YF, Kang TL, Xian JF, Wang ZC. Radiation dose reduction in temporal bone CT with iterative reconstruction technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1020-1026 [PMID: 22322608 DOI: 10.3174/ajnr.A2941]
- 8 李百文, 李玉霞. 胆管癌的诊断困境及内镜下诊断方法进展. 中华全科医师杂志 2015; 14: 404-407
- 9 Ajiki T, Fukumoto T, Ueno K, Okazaki T, Matsumoto I, Ku Y. Three-dimensional computed tomographic cholangiography as a novel diagnostic tool for evaluation of bile duct invasion of perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1833-1838 [PMID: 24719915]
- 10 梁萍, 方华盛, 陈更瑞, 邓琳. 多层螺旋CT最小密度投影联合曲面重组胆道成像对肝门部胆管癌的应用价值. 中国医学影像学杂志 2013; 21: 648-651
- 11 施剑斐. CT增强联合胆道重建技术在胆总管癌术前评估中的价值. 医学影像学杂志 2015; 25: 1616-1618
- 12 熊建国, 杜勇. 64排螺旋CT在胆总管下端恶性梗阻诊断中的作用. 医学影像学杂志 2015; 25: 364-366

■名词解释

iDose迭代重建: 是飞利浦公司研发的第四代重建技术, 是一种全新的迭代重建方式, 可对投影中的错误进行识别和修正. 该算法具有双空间、多噪声模型和解剖模型等特点, 在精确处理的同时, 采取解剖模型加速重建过程, 可提高图像分辨率.

■同行评价

本文学术价值好, 思路清晰, 表格与图例准确, 讨论完备.

- 13 来晓春, 郝亮, 杜芳. iDose重建低剂量CT扫描在儿童鼻窦成像中的应用. 浙江实用医学 2014; 19: 420-421
- 14 曾苗雨, 梁长虹, 赵振军, 张金娥, 李景雷. 迭代重建算法(iDose4)胸部低剂量扫描的初步应用. 放射学实践 2013; 28: 1262-1266
- 15 侯阳, 于兵, 郭启勇, 王玉科, 余美. 迭代重建对前置门控冠状动脉CT图像质量及辐射剂量的影响. 中华放射学杂志 2013; 47: 305-309
- 16 钟朝辉, 贺文, 陈疆红. 迭代重建技术(iDose~4)在肺部低剂量筛查中的应用. 中国医学影像技术 2012; 28: 2248-2251

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*l*n-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

胆囊肉瘤样癌临床分析12例

苒新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家晗

苒新伟, 马秀现, 李健, 乔振涛, 万家晗, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

申红霞, 郑州大学第一附属医院护理部 河南省郑州市 450052

苒新伟, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由苒新伟与马秀现设计; 研究过程由马秀现与李健指导; 病例选择、临床资料整理及数据分析由苒新伟、申红霞、万家晗及乔振涛共同完成; 论文写作由苒新伟与马秀现完成; 马秀现审校。

通讯作者: 马秀现, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科。
maxiuxian2013@163.com
电话: 0371-67967127

收稿日期: 2016-02-26

修回日期: 2016-03-24

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-08

Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Jian Li, Hong-Xia Shen, Zhen-Tao Qiao, Jia-Han Wan

Xin-Wei Chang, Xiu-Xian Ma, Jian Li, Zhen-Tao Qiao, Jia-Han Wan, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Hong-Xia Shen, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiu-Xian Ma, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. maxiuxian2013@163.com

Received: 2016-02-26

Revised: 2016-03-24

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder.

METHODS: The clinical data of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 1994 to December 2014 were retrospectively analyzed and compared with the data of 216 patients with gallbladder adenocarcinoma.

RESULTS: The ratio of male to female was 1 : 3, and the mean age was 61.3 years \pm 9.6 years. Of the 12 patients, the cases with abnormally high serum carbohydrate antigen 199 (CA-199), carbohydrate antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA) levels were 9, 7 and 1, respectively. Immunohistochemical examinations showed that the positive rates of cytokeratin (CK), cytokeratin 19 (CK19), AE1/AE3 and Vimentin were all 100% (12/12), and the positive rates of cytokeratin 20 (CK20) and S-100 protein were 66.7% (8/12) and 50% (6/12), respectively. Eight (66.7%) patients had low-differentiation tumors, ten (83.3%) patients had lymphatic metastases, and nine (75%) patients had TNM stage IV, which were significantly higher than the percentages (26.4%, 34.3%, 23.1%) in

背景资料

胆囊肉瘤样癌 (sarcomatoid carcinoma, SC) 在临床中极为罕见, 目前文献中大多为病例报道, 其临床特点、治疗方法仍处于探索阶段。研究胆囊 SC 的临床病理特征对临床正确的诊断和治疗至关重要。

同行评议者

侯纯升, 主任医师, 北京大学第三医院普通外科

■ 研究前沿

胆囊SC是临床中极其罕见的恶性肿瘤, 许多问题仍有待研究. 本文通过探讨胆囊SC的临床病理特征, 为临床胆囊SC患者的诊治提供参考依据.

patients with gallbladder adenocarcinoma, respectively ($P < 0.05$ for all). Three patients were treated by radical resection, while the other nine patients were treated by palliative surgery. The 1- and 2-year survival rates for the patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder were 9.7% and less than 1%, respectively. The median survival time was 155 days. In contrast, the 1-, 2-, and 3- year survival rates for the 216 patients with gallbladder adenocarcinoma were 48.5%, 35.4% and 24.9%, respectively, and the median survival time was 320 d.

CONCLUSION: Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder occurs mainly in aged females. The clinical presentations are often non-specific, and the definite diagnosis depends on pathological and immunohistochemical examinations. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder is characterized by high malignant potential, early lymphatic metastasis and rapid progression. The prognosis of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder is poorer than gallbladder adenocarcinoma, while surgical resection combined with radiotherapy and chemotherapy can prolong the survival time of these patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sarcomatoid carcinoma; Gallbladder; Surgical treatment; Prognosis

Chang XW, Ma XX, Li J, Shen HX, Qiao ZT, Wan JH. Clinical analysis of 12 patients with sarcomatoid carcinoma of the gallbladder. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2063-2069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2063>

摘要

目的: 探讨胆囊肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)的临床特征及诊治经验.

方法: 回顾性分析郑州大学第一附属医院1994-01/2014-12收治的12例胆囊SC患者的临床资料, 进行随访, 并与同期216例胆囊腺癌比较.

结果: 12例胆囊SC患者男女之比1:3, 平均年龄61.3岁±9.6岁. 12例患者9例糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA-199)异常, 7例糖类抗原125(carbohydrate antigen 125,

CA-125)异常, 1例癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)异常. 免疫组织化学检查细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、波形蛋白(vimentin)阳性率均为100%(12/12), 细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20)为66.7%(8/12), S-100蛋白为50%(6/12). 12例患者低分化肿瘤达66.7%(8/12), 淋巴结转移达83.3%(10/12), TNM分期Ⅳ期达75%(9/12), 分别高于同期胆囊腺癌的26.4%、34.3%、23.1%, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$). 3例行根治性切除手术, 9例行姑息性手术. 12例胆囊SC患者1年生存率为9.7%, 2年生存率<1%, 中位生存时间为155 d. 同期胆囊腺癌患者1年、2年、3年生存率分别为48.5%、35.4%、24.9%, 中位生存时间为320 d.

结论: 胆囊SC多见于老年女性, 临床表现无特异性, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查. 该类型肿瘤恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 预后较胆囊腺癌差. 手术治疗为主要的治疗方法, 联合放化疗等多种治疗手段有助于延长患者生存时间.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肉瘤样癌; 胆囊; 外科治疗; 预后

核心提示: 胆囊肉瘤样癌是一种极为罕见的恶性肿瘤, 临床表现无特异性, 确诊有赖于病理及免疫组织化学检查. 该类型肿瘤恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 手术治疗为主要的治疗方法, 联合放化疗等多种治疗手段有助于延长患者生存时间.

长新伟, 马秀现, 李健, 申红霞, 乔振涛, 万家喆. 胆囊肉瘤样癌临床分析12例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2063-2069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2063.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2063>

0 引言

肉瘤样癌(sarcomatoid carcinoma, SC)是一种起源于全能间质干细胞, 形态学和免疫组织化学显示上皮样和间叶样两种成分的恶性肿瘤, 此类肿瘤较为罕见, 可发生于全身多个器官, 但以子宫、肺、食道、肾脏和胰腺多见^[1-4]. 胆囊SC是一种极为罕见的恶性肿瘤, 目前文献中大多为病例报道, 其临床特点、治疗方法仍处于探

索阶段. 本文回顾性分析经病理证实的12例胆囊SC患者临床资料, 观察其临床特点, 并探讨治疗方法及预后, 旨在进一步指导临床实践.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院1994-01/2014-12资料完整的诊断为胆囊SC的患者12例, 其中男性3例、女性9例, 年龄49-77岁, 同期胆囊腺癌患者216例, 男性42例、女性174例, 年龄33-86岁.

1.2 方法

1.2.1 辅助检查: 影像学检查包括腹部B超及增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 血清肿瘤标志物检查包括糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA-125)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA-199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)测定.

1.2.2 手术方式: 根据术中探查情况, 包括肿瘤局部浸润范围、淋巴转移及远处转移情况, 选择根治性手术、扩大根治性手术或姑息性手术. 根治性手术包括胆囊切除、肝楔形切除、肝十二指肠韧带淋巴结骨骼化清扫.

1.2.3 病理检查: 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2010年公布的定义标准对胆囊SC患者进行诊断, 并根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版对患者进行分期. 免疫组织化学检查包括细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、广谱细胞角蛋白(AE1/AE3)、波形蛋白(vimentin)、S-100蛋白、增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)等.

1.2.4 临床资料分析: 分析患者的一般资料、临床表现、影像学检查、实验室检查、病理检查、手术方式及生存时间, 随访日期截止至2015-06.

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计分析. 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验. 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 生存分析使用Kaplan-Meier法, 采用Log-rank检验比较生存率. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 胆囊SC患者男女比例为1:3, 同

期胆囊腺癌患者男女比例为1:4.1, 两者性别构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.01$, $P = 0.922$); 胆囊SC患者平均年龄61.3岁 \pm 9.6岁, 中位年龄62.5岁, 胆囊腺癌患者平均年龄62.5岁 \pm 11.1岁, 中位年龄64.0岁, 两者年龄构成分布差异无统计学意义($t = 0.365$, $P = 0.715$). 临床表现: 胆囊SC患者上腹疼痛不适9例(75%)、黄疸4例(33.3%), 上腹包块4例(33.3%)、纳差2例(16.7%)、便血1例(8.3%), 临床表现与常见的胆囊腺癌无明显差异.

2.2 辅助检查 影像学检查: 12例患者行B超检查, 11例行CT检查, 均发现胆囊占位. 影像学表现与常见胆囊腺癌无明显差异. 实验室检查: 12例患者均行各类血清肿瘤标志物检查. CA-199异常为9例(75.0%), CA-125为7例(58.3%), CEA为1例(8.3%).

2.3 治疗方式 12例患者均经手术治疗. 其中3例行根治性切除手术, 9例行姑息性手术(表1). 2例患者(例1和例6)于术后接受静脉化疗, 化疗方案为吉西他滨加顺铂(GEM 1000 mg/m², d1, d 8+DDP 70 mg/m², d1). 例7于术后发生肝内多发转移灶, 给予经肝动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)治疗. 例12术后行三维放射治疗.

2.4 病理学检查及肿瘤分期 解剖标本见胆囊壁不同程度增厚, 肿块位于胆囊底部或体部, 呈弥漫型、结节型或隆起型. 组织学以异型增生的梭形细胞为主, 4例合并腺癌. 8例患者为低分化, 3例为中分化, 1例为高分化. 免疫组织化学检查阳性率CK、CK19、AE1/AE3、vimentin均为100%(12/12), CK 20为66.7%(8/12), S-100为50%(6/12), Ki-67均为阳性, Ki-67指数为40%-80%(图1).

12例胆囊SC患者中, 伴有淋巴结转移者达10例(83.3%), 同期胆囊腺癌患者中淋巴结转移者为74例(34.3%), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 9.752$, $P<0.05$). 胆囊SC患者TNM分期IV期患者为9例(75%), 同期腺癌患者中IV期患者为50例(23.1%), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 13.347$, $P<0.05$). 在肿瘤分化方面, 胆囊SC患者低分化为8例(66.7%), 同期腺癌患者低分化为57例(26.4%), 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 7.181$, $P<0.05$). 胆囊SC临床病理特征与同期胆囊腺癌比较(表2), 胆囊SC具有分化差、淋巴结转移较早和进展迅速的特点.

■ 相关报道

有学者指出SC的发生与上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关. EMT途径的激活在上皮成分转化成肉瘤或肉瘤样细胞的过程中起到了重要的作用.

■ 创新盘点

本研究通过将胆囊SC与常见的胆囊腺癌对比,发现其具有恶性程度高、易于淋巴转移和进展迅速的特征。在有条件的情况下建议尽早实行根治性切除术,延长患者生存时间。

表 1 12例胆囊肉瘤样癌患者手术方法及随访情况

例号	性别	年龄(岁)	分期				手术方法	切除情况	生存时间(d)
			T	N	M	TNM			
1	男	64	2	0	0	II	胆囊切除+肝楔形切除+肝十二指肠韧带淋	R0	820
2	女	53	4	1	0	IVA	巴结骨骺化清扫术 胆囊切除+肝外胆管切除+肝十二指肠韧带	R1	180
3	男	64	3	2	0	IVA	淋巴结骨骺化清扫+胆肠内引流术 胆囊癌姑息性切除+肝楔形切除+结肠部分切	R2	120
4	女	50	4	2	1	IVB	除术 剖腹探查取活检术	R2	30
5	女	77	3	1	1	IVB	剖腹探查+胆囊造瘘术	R2	60
6	女	49	2	1	0	IIIB	胆囊切除+肝楔形切除+肝十二指肠韧带淋	R0	212
7	女	77	3	0	0	IIIA	巴结骨骺化清扫术 胆囊切除+肝楔形切除+肝十二指肠韧带淋	R0	360
8	男	58	4	1	0	IVA	巴结骨骺化清扫术+TACE 胆囊切除+肝总管T管外引流+胃空肠吻合术	R2	180
9	女	61	2	2	0	IVB	胆囊造瘘并腹腔活检术	R2	95
10	女	67	3	2	0	IVB	胆囊切除+T管引流术	R2	155
11	女	64	3	1	1	IVB	胆囊癌姑息性切除+肝左叶切除+胃部分切	R2	110
12	女	51	3	1	1	IVB	除+胃肠吻合术 胆囊切除+胆肠吻合术	R2	90

表 2 胆囊肉瘤样癌患者与同期腺癌患者临床病理特征比较

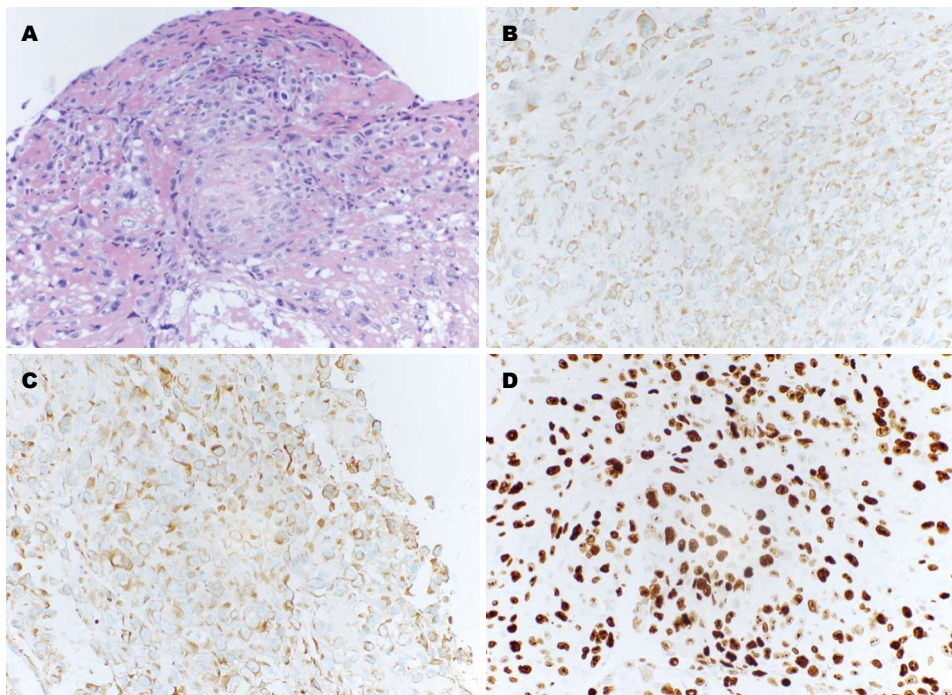
项目	肉瘤样癌(n = 12)	腺癌(n = 216)	χ ² 值	P值
T			2.741	>0.05
1-2	3	107		
3-4	9	109		
N			9.752	<0.05
0	2	142		
1-2	10	74		
M			0.879	>0.05
0	8	177		
1	4	39		
AJCC分期			13.347	<0.05
I-III期	3	166		
IV期	9	50		
病理分级			7.181	<0.05
低分化	8	57		
中高分化	4	159		

2.5 随访结果 12例胆囊SC患者均取得有效随访,生存时间为30-820 d,中位生存时间为155 d,1年生存率为9.7%,2年生存率<1%。同期胆囊腺癌患者取得有效随访188例,有效随访率为87%,生存时间为25-4105 d,中位生存时间为320 d,1年、2年、3年生存率分别为48.5%、35.4%、24.9%。根据随访结果及病理类型以Kaplan-Meier法绘制生存曲线(图

2),两组之间差异有统计学意义(χ² = 9.014, P<0.05)。

3 讨论

胆囊SC是一种临床极其罕见的恶性肿瘤,由1907年Landsteiner首次报道^[5]。其男女发病约为1:2.5,患病中位年龄约为66岁^[6]。本组报道的12例患者中,9例为女性,中位年龄约为62.5



应用要点
本研究分析胆囊SC的临床病理特征, 提出其确诊有赖于病理及免疫组织化学检查, 明确诊断后应尽早采取根治性手术, 术后采用化疗和放疗等辅助治疗有助于为患者带来生存获益。

图1 胆囊肉瘤样癌病理学及免疫组织化学检查结果($\times 200$)。A: HE染色可见癌细胞呈梭形, 细胞异型性明显; B: vimentin染色癌细胞阳性表达; C: CK染色癌细胞阳性表达; D: Ki-67染色癌细胞阳性表达, Ki-67指数为80%。

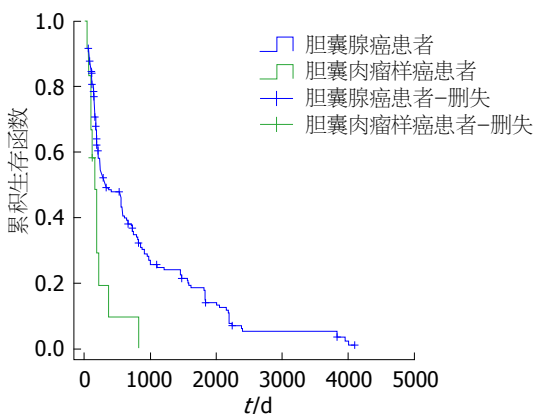


图2 胆囊肉瘤样癌与胆囊腺癌患者生存曲线比较。

岁, 与文献报道相符。

胆囊SC与一般的胆囊癌一样发病原因尚不明确, 可能与胆囊结石、胆囊息肉、雌激素等相关^[7]。有研究^[8-10]报道, 85%的胆囊癌患者与胆囊结石的存在有关, 长期的胆囊结石刺激增加患胆囊癌的风险。流行病学调查显示, 女性胆囊癌发病率是男性的2-3倍, 雌激素可能在胆囊癌的发病中发挥着重要作用^[11]。SC属上皮细胞源性, 包括上皮样和肉瘤样两种成分, 其发生机制目前还处于探索阶段。有研究表明SC的发生与上皮间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)密切相关。EMT

途径的激活在上皮成分转化成肉瘤或肉瘤样细胞的过程中起到了重要的作用^[12]。

胆囊SC的临床表现与腺癌相似, 患者一般会出现腹部疼痛、黄疸、恶心、纳差、腹部包块和体质量减轻等, 部分可同时伴有胆囊结石及慢性胆囊炎病史^[1,3]。腹部B超、CT、MRI是诊断胆囊SC重要的影像学检查, 可显示肿瘤的位置、大小及性质。其中, B超作为最方便和有意义的诊断方法, 应该作为首选。但由于胆囊SC与腺癌特点相似, 很难通过影像学检查将两者区分开。血清肿瘤标志物中, CA-199、CA-125具有较高的辅助诊断价值。本组中有9例CA-199异常, 7例CA-125异常, 患者CA-199与CA-125值异常升高, 结合临床术前诊断为胆囊癌并于术后证实。

胆囊SC的诊断有赖于手术后病理及免疫组织化学检查。胆囊SC属上皮源性肿瘤, 本质上属于分化差的癌, 肿瘤的部分区域由于细胞分化程度低而呈梭形或多形性, 细胞异型性明显。SC上皮样恶性细胞与肉瘤样恶性细胞之间有过渡现象; 免疫组织化学显示其肉瘤样成分表达上皮性标志物细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、角蛋白(keratin)、上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)等, 同时表达vimentin等间叶或神经组织标志物; 电镜下其肉瘤样成

■名词解释

SC: 本质上属于分化差的癌, 是一种起源于全能间质干细胞, 形态学和免疫组织化学显示上皮样和间叶样两种成分的恶性肿瘤。

分具有桥粒连接, 胞质内有张力微丝等上皮细胞的超微结构特征, 并可清晰显示两种成分的移行形态^[13,14]。本组的12例胆囊SC, 镜下特点与文献报道一致, 同时免疫组织化学上皮标记细胞角蛋白AE1/AE3或细胞角蛋白CK、CK19阳性, 间叶标记vimentin均阳性, 而增殖指数均较高。SC需和肉瘤、癌肉瘤相鉴别, 在光镜下, SC的瘤细胞呈梭形或多形性排列, 易被误诊为肉瘤, 但其肉瘤样成分具有上皮性和间叶性两种标志物, 而肉瘤瘤细胞的免疫组织化学仅表达间叶成分标记; 癌肉瘤上皮与间叶成份两者分界清楚无过渡现象, 免疫组织化学结果显示上皮性肿瘤区表达上皮细胞标记, 间质肉瘤区表达间叶成分的标记。

胆囊SC患者低分化肿瘤、淋巴结转移比例以及IV期比例均明显高于同期腺癌患者($P<0.05$), 体现出其恶性程度高、易于淋巴转移和进展迅速的特征。手术切除是胆囊SC患者首选的、主要的治疗方式^[15,16]。对0、I期患者可行单纯胆囊切除术; 对II、III期患者应积极行根治性切除术, 必要时行扩大根治术; 对IV期患者, 可根据情况合理选择姑息性治疗, 如姑息性胆囊切除术、胆道外引流术、胆肠吻合内引流术等^[15]。Hu等^[6]研究发现, 接受根治性手术患者的生存时间明显长于姑息性手术的患者, 认为在有条件的情况下应尽早实行根治性切除术。本组12例胆囊SC患者中位生存时间为155 d, 1年生存率为9.7%, 2年生存率<1%。与同期腺癌患者进行比较, 胆囊SC患者的生存时间明显低于同期腺癌患者, Log-rank检验二者预后差异有统计学意义($P<0.05$), 提示胆囊SC患者的预后较胆囊腺癌患者更差。这可能与其恶性程度高、淋巴结转移比例高、晚期患者多有关。

胆囊SC是一种恶性程度高、侵袭性强、预后极差的肿瘤, 明确诊断后应尽早采取根治性手术, 术后采用化疗和放疗等辅助治疗可能对胆囊SC患者有效, 化疗应选用针对浸润癌的方案, 而不应采用针对肉瘤的方案。Sugano等^[16]研究发现, 采用吉西他滨联合卡铂对SC患者有效。本组4例联合多种治疗方式的患者中位生存时间为212 d, 而8例仅接受手术治疗患者的中位生存时间为110 d。Log-rank检验显示二者之间差异无统计学意义, 可能与病例数量不足有关。在相关的研究报道中, 使用吉西他滨联合多

西他赛使患者获得了较长的生存时间^[15]。结合本组资料, 我们认为放疗与化疗作为胆囊SC患者的辅助治疗能一定程度为患者带来生存获益。但是, 由于现有报道数量较少, 尚未有针对胆囊SC治疗的标准放化疗方案, 其价值还有待进一步的研究。

总之, 胆囊SC为一种特殊类型的胆囊癌, 临床极其罕见。本组12例胆囊SC资料表明, 该类型的胆囊癌并无特异的临床表现, 最终确诊有赖于病理及免疫组织化学检查。其恶性程度高, 淋巴转移较早, 进展迅速, 短期内易于复发, 预后较腺癌更差。手术治疗为首选、主要的治疗方法。联合放化疗等多种治疗手段可能有助于延长患者生存时间。由于该肿瘤为少发肿瘤, 缺乏大批量的数据分析, 目前尚无标准的放化疗治疗方案。

4 参考文献

- 1 Kataria K, Yadav R, Seenu V. Sarcomatoid carcinoma of the gall bladder. *J Surg Case Rep* 2012; 2012: 5 [PMID: 24960781 DOI: 10.1093/jscr/2012.2.5]
- 2 Zhu CC, Li MR, Lin TL, Zhao G. Sarcomatoid carcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2015; 10: 1385-1389 [PMID: 26622678 DOI: 10.3892/ol.2015.3460]
- 3 Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, Shiga J. Sarcomatoid carcinoma with components of small cell carcinoma and undifferentiated carcinoma of the gallbladder. *Pathol Int* 2004; 54: 866-871 [PMID: 15533231 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01771.x]
- 4 Lee S, Kim SY, Hong SK. Sarcomatoid Carcinoma of the Gallbladder with Pure Squamous Cell Carcinoma - A Brief Case Report. *Korean Journal of Pathology* 2011; 45: 209-211 [DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2011.45.2.209]
- 5 Doval DC, Azam S, Mehta A, Pruthi A, Batra U, Choudhury KD, Kumar K. A report of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder treated with palliative deocetaxel and gemcitabine chemotherapy. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45 Suppl 1: 270-274 [PMID: 25326734 DOI: 10.1007/s12029-014-9654-3]
- 6 Hu ZH, Li ZW, Shen L, Zhang M, Zheng SS. Surgical therapy and prognosis of sarcomatoid carcinoma of the gallbladder. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 175-179 [PMID: 20382590]
- 7 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]
- 8 Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-226 [PMID: 25392833 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.03]

- 9 Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, Bhartiya VK, Chaudhuri S, Debakshi S, Baig SJ, Pal NK. Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5613-5617 [PMID: 23317226 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.11.5613]
- 10 尚延生, 邹忠平, 黄加国. 胆囊结石与胆囊癌局部浸润的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 990-993
- 11 Zhang LQ, Zhang XD, Xu J, Wan Y, Qu K, Zhang JY, Wang ZX, Wei JC, Meng FD, Tai MH, Zhou L, Liu C. Potential therapeutic targets for the primary gallbladder carcinoma: estrogen receptors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2185-2190 [PMID: 23725110 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.4.2185]
- 12 Gotzmann J, Mikula M, Eger A, Schulte-Hermann R, Foisner R, Beug H, Mikulits W. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis. *Mutat Res* 2004; 566: 9-20 [PMID: 14706509 DOI: 10.1016/S1383-5742(03)00033-4]
- 13 李柏峰, 刘永锋, 石蕊, 刘作良. 胆囊癌肉瘤的临床病理学特征分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4008-4011
- 14 张哉根, 叶明福, 谢青, 王亚丽, 汤金梁. 肉瘤样癌的病理诊断与鉴别诊断研究. *第三军医大学学报* 2002; 24: 958-960
- 15 李静静, 刘卫, 曲强, 洪涛, 徐协群, 李秉璐, 王莹, 何小东. 胆囊癌患者151例新版TNM分期的临床评估. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 507-510
- 16 Sugano T, Mori M, Namba Y, Uenami T, Kagami S, Yokota S. [A case of sarcomatoid carcinoma of the lung successfully treated with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49: 304-308 [PMID: 21591461]

同行评价

本文总结临床上极其罕见的胆囊SC12例, 与常见的胆囊腺癌对比, 分析胆囊SC的临床病理特点, 具有较高的临床和科研指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

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

运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华

背景资料

PDCA循环是管理学中的一个通用模型, 是已运用到医院评审工作中, 但目前将PDCA循环应用到急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因诊断的管理中还未见报道。本文拟运用PDCA循环法提高AP病因诊断率。

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

朱亮, 主治医师, 主要从事胆胰疾病的临床和基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81302152
江西省卫生厅基金资助项目, No. 20155207

作者贡献分布: 本课题由朱亮负责; 吕农华指导; 文献检索、实验设计由朱亮完成; 研究过程由朱亮、何文华、夏亮、祝荫、朱勇、曾皓及刘丕完成; 数据整理和分析由何文华完成; 本论文写作由朱亮完成。

通讯作者: 吕农华, 教授, 博士生导师, 330006, 南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。lunonghua@163.com

收稿日期: 2016-02-27
修回日期: 2016-03-24
接受日期: 2016-04-01
在线出版日期: 2016-05-08

Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle

Liang Zhu, Wen-Hua He, Liang Xia, Yin Zhu, Yong Zhu, Hao Zeng, Pi Liu, Nong-Hua Lv

Liang Zhu, Wen-Hua He, Liang Xia, Yin Zhu, Yong Zhu, Hao Zeng, Pi Liu, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302152; Foundation of Jiangxi Health Committee, No. 20155207

Correspondence to: Nong-Hua Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2016-02-27

Revised: 2016-03-24
Accepted: 2016-04-01
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To explore whether the PDCA cycle method is helpful to improve the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis.

METHODS: The existing etiological diagnosis data of acute pancreatitis were analyzed from 2005 to 2008 according to the database of acute pancreatitis in our department. The PDCA cycle method was applied to analyze the reason of low etiological diagnosis rate, and then improvement plan was formulated and executed, and the effect was assessed. The etiological diagnosis rate for each year from 2009 to 2014 was calculated and analyzed.

RESULTS: The process of etiological diagnosis was standardized by means of PDCA cycle. The ratio of idiopathic acute pancreatitis (IAP) was on a generally downward trend, from 26.8% in 2008 to 6.1% in 2014. Accordingly, the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis was on a generally upward trend, from 73.2% in 2008 to 93.9% in 2014.

CONCLUSION: PDCA cycle method is helpful to improve the etiological diagnosis rate of acute pancreatitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PDCA cycle; Acute pancreatitis; Etiological diagnosis

同行评议者

王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科; 丁震, 副主任医师, 武汉协和医院消化内科

Zhu L, He WH, Xia L, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Lv NH. Etiological diagnosis rate of acute pancreatitis can be improved by means of PDCA cycle. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2070-2076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2070>

摘要

目的: 探讨运用PDCA循环是否有助于提高急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因诊断率。

方法: 利用AP数据库对南昌大学第一附属医院消化内科2005-2008年的AP病因诊断数据进行分析。运用PDCA循环法对南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率低进行原因分析, 并制定改进计划、实施执行、检查以及效果总结, 统计2009-2014年时间段内每年AP的病因诊断率并进行对比分析。

结果: 运用PDCA循环法, 南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断流程进一步规范, 特发性胰腺炎所占比例呈下降的趋势, 由2008年的26.8%降为2014年的6.1%, 相应地, AP病因诊断率呈上升的趋势, 由73.2%上升到93.9%。

结论: 运用PDCA循环法有助于提高AP的病因诊断率。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: PDCA循环; 急性胰腺炎; 病因诊断

核心提示: 运用PDCA循环法有助于提高急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的病因诊断率, PDCA循环法是管理AP病因诊断的有效方法。

朱亮, 何文华, 夏亮, 祝荫, 朱勇, 曾皓, 刘丕, 吕农华. 运用PDCA循环法提高急性胰腺炎病因的诊断率. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2070-2076 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2070>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见急症之一, 发病率逐年提高, 重症胰腺炎病死率居高不下^[1]。根据文献报道^[2], AP的病例中有10%-30%病因不明, 称为特发性急性胰腺炎(idiopathic acute pancreatitis, IAP), 因仅以对症治疗, 具有反复发作的倾向。因此, 明确胰腺

炎病因并给予早期对因治疗, 对提高胰腺炎疗效、预防并发症以及降低其复发率具有重要意义。从这点来看, AP病因的诊断率是反映医疗单位AP诊疗水平的重要标准之一。

PDCA循环是管理学中的一个通用模型, 是全面质量管理应遵循的科学程序, 是质量计划的制订和组织实现并不停顿地周而复始地运转的循环过程, 包括四个步骤: P(Plan)-计划、D(Do)-执行、C(check)-检查、A(Act)-结果处理和总结^[3]。如果从选题开始考虑划分阶段, 可以将PDCA中的“计划(P)”部分进一步细分为发现问题(F)、成立小组(O)、明确现状(C)、分析原因(U)、选择方案(S)、计划(P), 总共9个小阶段就通常所说的“FOCUS-PDCA”^[4]。PDCA循环已运用到医院评审工作中, 他既适用于解决医院整体的问题, 也适用于解决各科室的问题^[4,5]。本文拟运用PDCA循环法提高AP病因诊断率, 从而提高AP的疗效, 降低复发率。

1 材料和方法

1.1 材料 从南昌大学第一附属医院消化内科自主建立的AP数据库中调取2005-01/2008-12的AP病例进行病因学分析^[6]。严格按照PDCA循环法的4个步骤9个阶段对AP的病因诊断过程进行优化, 并将PDCA循环过程(2009-2014年)中的所有病例数据(包括病因)输入数据库, 通过对比前后IAP的占比了解AP病因诊断率的变化。PDCA具体实施方法如下。

1.2 方法

1.2.1 发现问题(F阶段): 南昌大学第一附属医院消化内科自主建立的胰腺炎数据库资料分析, 南昌大学第一附属医院消化内科2005-2008年间特发性AP平均诊断率为25%左右, 即明确病因比例约为75%。跟国际相比, 南昌大学第一附属医院AP的病因诊断处于落后水平^[2](图1)。

1.2.2 成立持续质量改进小组(O阶段): 由院领导为小组组长, 南昌大学第一附属医院消化科胰腺病区的高级职称医师为小组核心成员, 讨论提高病因诊断率的可行措施、监督各个时间节点的改进措施执行情况以及执行过程中的意见反馈。由该病区的主治医师及住院医师负责措施的具体实施以及数据库的录入和统计。

1.2.3 明确现行流程和规范(C阶段): 任何一个

■ 研究前沿

在AP中, 瀑布式的炎症级联反应是主要的致病机制, 而持续的病因存在可以加重胰腺的损伤, 使病情进一步加重。尽可能地寻找病因, 根据病因进行针对性的治疗是治疗AP的重要措施之一, 但目前仍有10%-30%的AP无法明确病因。如何提高AP的病因诊断率是提高AP疗效以及降低复发率的关键。

相关报道

PDCA循环作为一种成熟的管理方法已经广泛应用于医院和疾病管理中, 但将其应用到AP病因诊断的管理还未见报道。

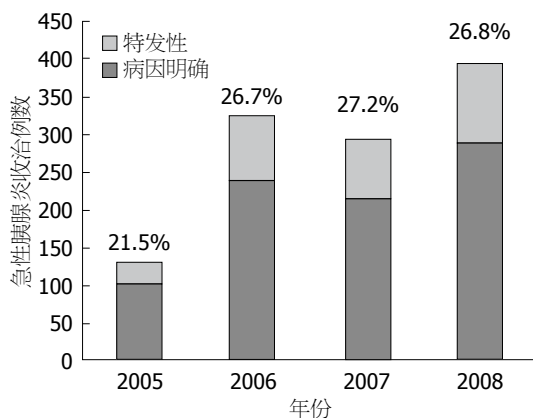


图1 2005–2008年南昌大学第一附属医院消化科特发性急性胰腺炎占比。

疾病的诊断与治疗好坏, 流程和规范起着举足轻重的作用, 因此, 针对南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率低的事实, 我们仔细分析了现有的AP诊断流程, 存在病史询问不详细, 缺乏病因诊断意识不强、诊断技术有限等不足, 具体流程如图2。

1.2.4 分析原因(U阶段): 进一步剖析AP病因诊断率低的原因, 主要包括管理流程的方面、医务人员方面、硬件条件方面及患者方面; 管理与流程方面包括缺乏病因诊断的奖惩机制、检查监督力度不足、缺乏合理的诊断流程、疾病诊断编码不完善, 某些病因诊断无法正常输入等; 医务人员方面包括对病因诊断缺乏足够的重视、相关的专业知识匮乏、内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)等相关技术水平不足等; 硬件条件方面包括ERCP设备条件落后、缺乏IgG4检测及基因诊断仪器、科室病床数少需加快周转, 无法满足病因诊断所需时间。患者方面则包括对疾病病因诊断不重视、经济条件有限无法满足病因诊断所需费用、部分患者隐瞒病史等(图3)。

1.2.5 制订改进措施(S阶段): (1)科室管理与流程方面: 制定AP病因诊断的奖惩机制, 对于已明确病因, 但在诊断中未标明的医师给予一定惩罚, 对于病因诊断率高的医师给予一定奖励; 对于少见病因诊断率高的医师给予更多奖励; 加强监督管理, 对于每个AP的病例, 本组负责医师负责病因诊断, 包括病程、入院、出院小结、首页对病因的诊断均应监督, 确保明确病因的病例均已注明病因, 新病例输入胰腺炎病例系统中, 输入病例的医务人员再次核对病因

诊断的情况; 建立完善合理的诊断流程, 确保不遗漏相关检查, 提高病因诊断率; 规范和完善ICD10疾病诊断编码; (2)硬件条件方面: 引进一定数量的ERCP及EUS设备, 提高AP诊断的内镜条件; 引进IgG4检测设备; 建立胰腺亚专科, 增加胰腺炎组的病床数, 组建胰腺炎专业诊疗团队; (3)医务人员方面: 定期进行AP业务学习, 学习最新指南, 提高对病因诊断的重视程度; 不定期邀请全国乃至国外学者讲座, 加强学术交流; 定期派本科室医师到长海医院或国外进行进修深造, 提高胰腺炎相关知识的深度以及ERCP及EUS技术水平; 深化三级医师制度, 明确各级医师职责, 提高工作效率; (4)患者方面: 对患者进行健康宣教, 告知胰腺炎病因诊断对于治疗成功及有效预防复发的重要性。

1.2.6 计划阶段(P阶段): 为了将PDCA循环持续改进方案有效的执行下去, 小组成员运用甘特图制定了工作计划, 分为现有问题陈述、组织人员、分析病因、制定整改措施、实施、检查、持续改进等内容。在PDCA过程中, 实施、检查和持续改进采用循环方式, 即在实施过程中随时检查, 对流程存在的不足进行再改进, 并运用到实施过程中, 从而达到持续改进的目标(表1)。

1.2.7 实施阶段(D阶段): 采用各自分工、责任到人的方案: (1)首诊医师: 详细询问患者病史, 包括个人史、家族史等, 并如实记录; 如确诊胰腺炎则按照胰腺炎的诊治流程安排第1天各项检查; (2)本组住院医师: 核对病史及检查项目是否有遗漏, 并按照流程开展第2天及以后的检查项目和治疗; 患者出院时负责书写出院小结和首页中的病因诊断; 负责胰腺炎数据库数据输入中胰腺炎的病因诊断; (3)本组主治医师: 监督询问患者AP病因, 对于常规检查病因仍不明确的患者提出进一步检查的建议。负责患者的健康宣教, 负责检查监督出院诊断、首页及胰腺炎数据库中的病因诊断, 对于确实找不到病因的特发性AP应做好登记, 并记录患者的联系方式, 定期随访; (4)本组上级医师: 指导明确患者AP的病因, 负责确认患者出院时的最终病因诊断, 指导患者随访的注意事项, 在门诊坐诊时做好随访工作; (5)学科带头人: 定期开展例会讨论, 通报上一阶段病因诊断率; (6)科主任: 定期安排本院医师到省外及国外先进

表 1 提高急性胰腺炎病因诊断率改进计划拟定表(甘特图)

需改进的项目	2009年				2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
	1月	2月	3月	4-12月	1-12月	1-12月	1-12月	1-12月	1-12月
现有问题陈述								
组织人员								
分析原因								
制定整改措施								
实施								
检查								
持续改进								

应用要点

通过PDCA循环法不断完善诊断流程, AP病因诊断率得到不断提高, 方法可靠, 值得推广。

虚线表示需改进项目拟定完成的时间区间。

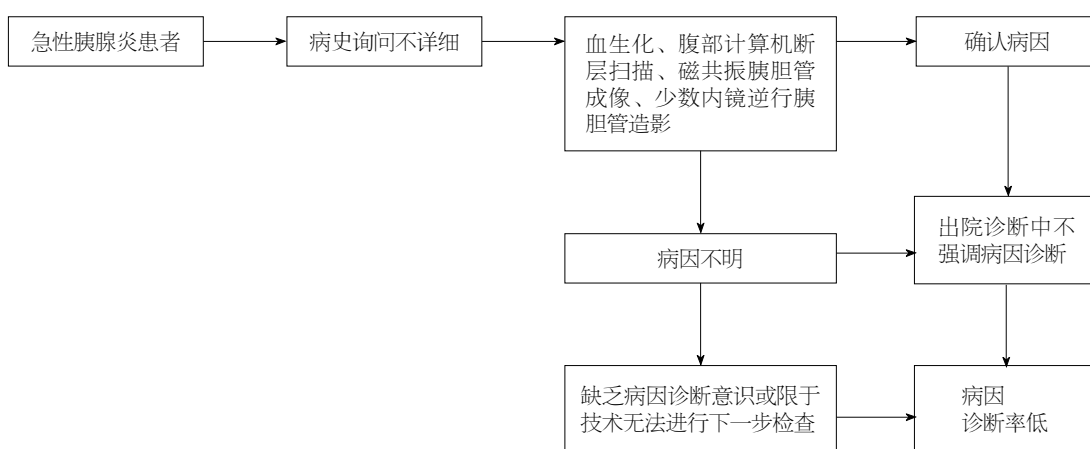


图 2 急性胰腺炎病因诊断原流程。

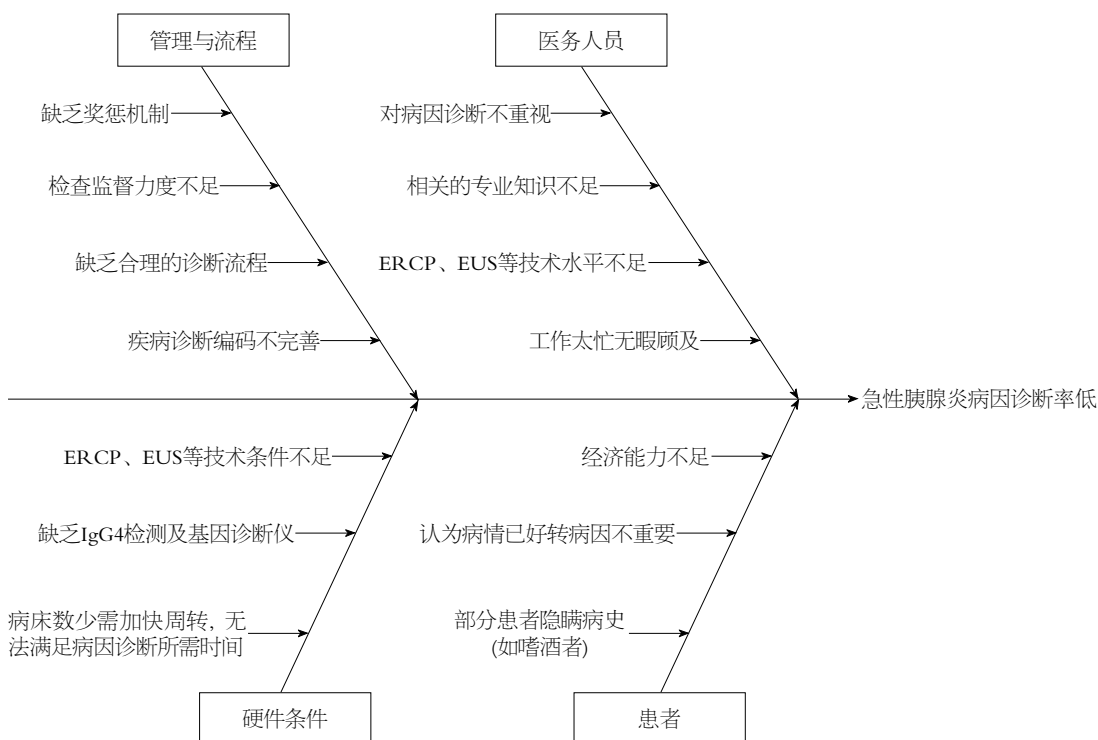


图 3 急性胰腺炎病因诊断率低原因分析的鱼骨图。

■名词解释

PDCA循环: 是管理学中的一个通用模型, 是全面质量管理应遵循的科学程序, 是质量计划的制订和组织实现并不停顿地周而复始地运转的循环过程, 包括四个步骤: P(Plan)-计划、D(Do)-执行、C(check)-检查、A(Act)-结果处理和总结; 特发性急性胰腺炎: 指经病史、临床表现、实验室及影像学检查(包括腹部超声、计算机断层扫描、磁共振胰胆管造影等)仍不能明确病因的胰腺炎。

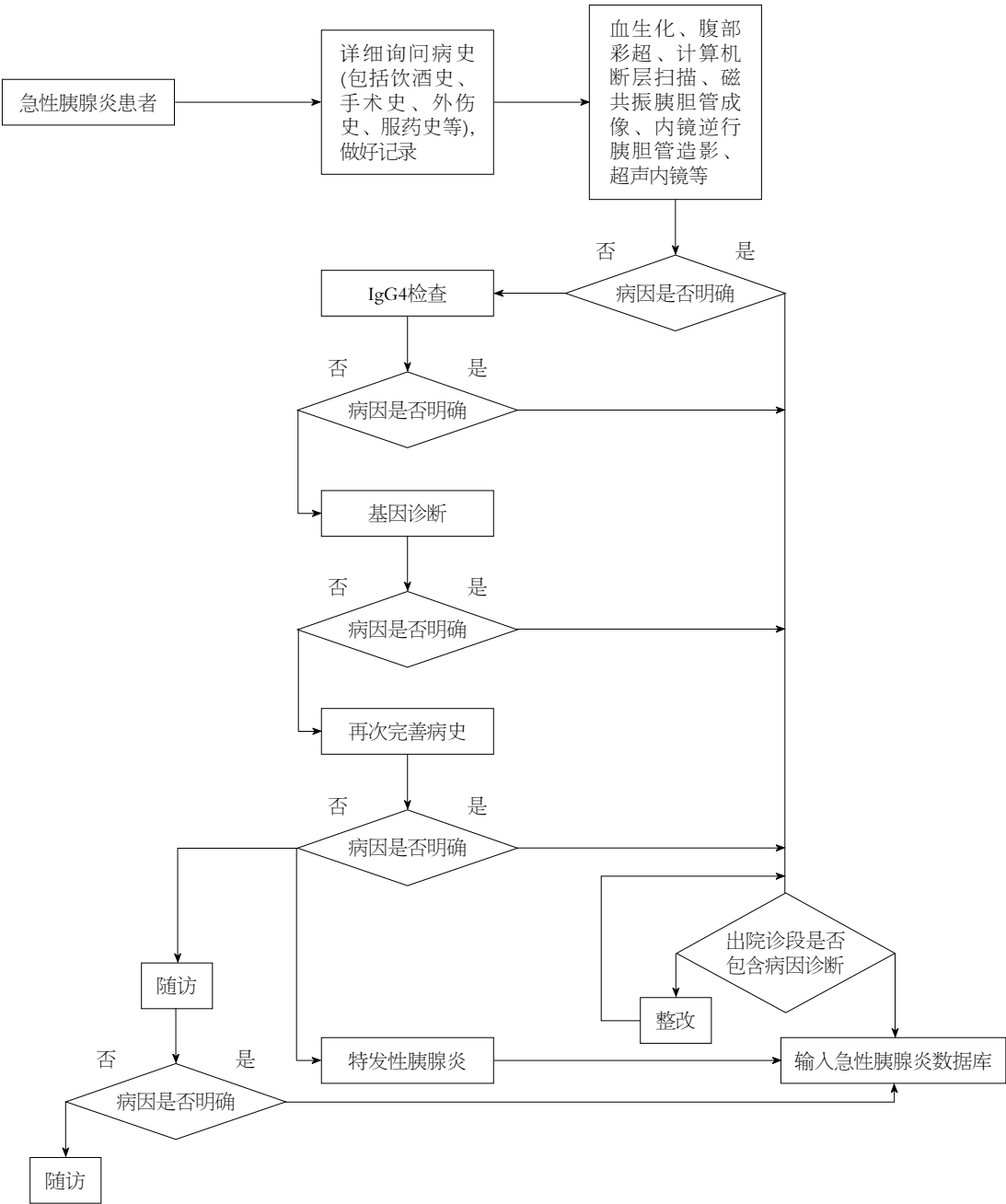


图 4 急性胰腺炎病因诊断改进后流程

单位学习AP最新进展及内镜操作技术, 制定南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断奖惩办法; (7)器械科: 负责协调引进内镜相关设备; (8)试剂科: 引进IgG4检测试剂盒; (9)质控科: 规范和完善ICD10编码, 每月统计南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率, 汇总反馈到胰腺炎亚专业组; (10)主管院长: 制定胰腺炎亚专业建设的指导意见。

1.2.8 检查阶段(C阶段): 制订《急性胰腺炎病因诊断检查表》, 首诊医师、住院医师、主治医师分别做出病因诊断并记录, 由高级职称医

师确认最终诊断, 对于诊断不明的病例, 持续改进小组进行讨论, 如确为不明病因, 记录为IAP。

1.2.9 处理阶段(A阶段): 处理阶段是指根据计划、实施阶段的执行情况及检查阶段的检查结果进行总结的过程。经过质量持续改进小组的讨论, 结合实施阶段执行过程中的反馈意见, 制定改进后的胰腺炎病因诊断流程(图4)。

统计学处理 使用SPSS19.0对AP数据库中的胰腺炎病因诊断进行分类描述性统计, 逐年计算IAP占有所有AP病例的比例, 进而计算出明

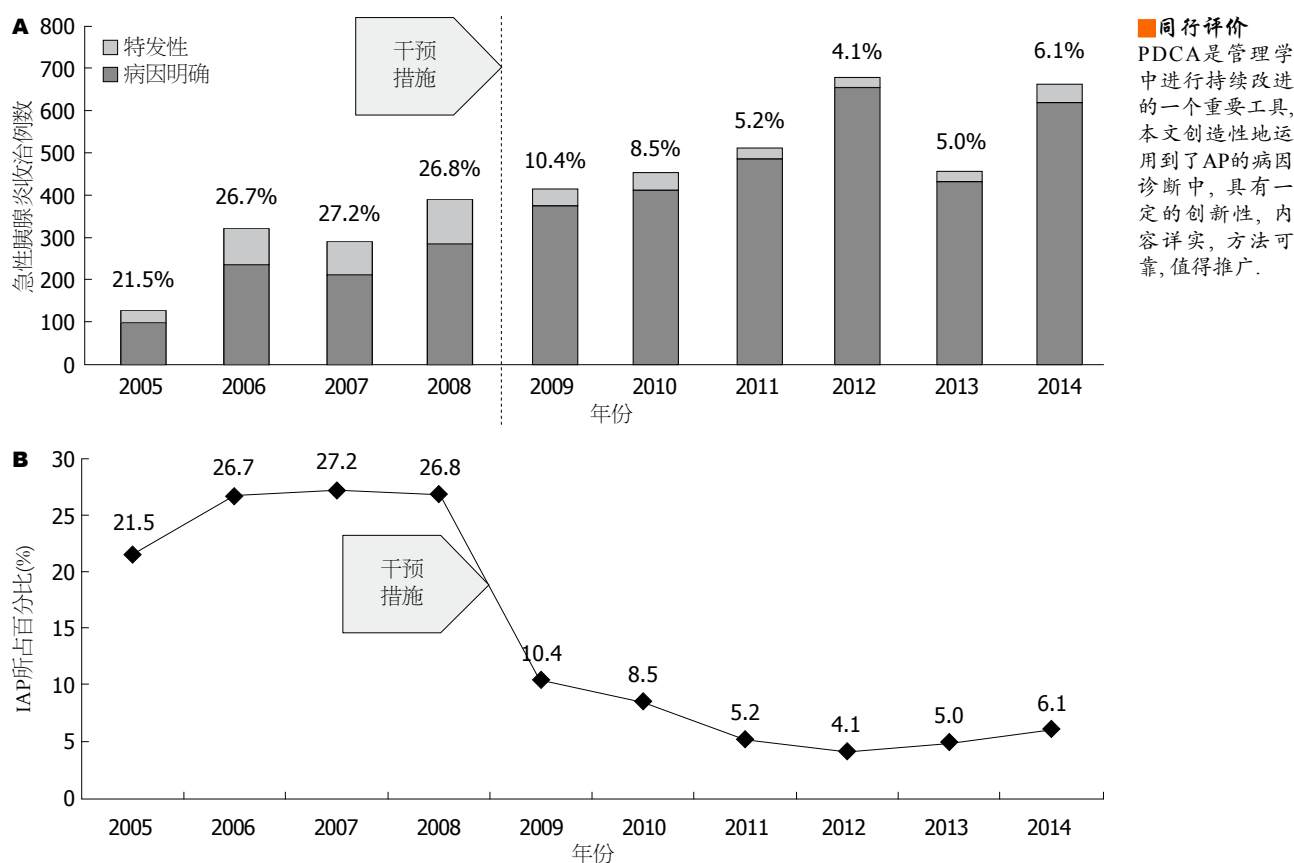


图5 运用PDCA前后特发性急性胰腺炎占比变化图。A: 病例数变化图; B: IAP所占比例变化图。IAP: 特发性急性胰腺炎。

确病因的AP比例(1-IAP占比), 绘制构成比随时间变化的柱状图。

2 结果

实施PDCA循环法以来, 南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断流程进一步规范, IAP所占比例呈逐渐下降的趋势, 相应地, AP病因诊断率呈逐年上升的趋势。对比PDCA循环法运用前后的统计数据, IAP所占比例由2008年的26.8%降为2014年6.1%, 即明确病因的AP比例由73.2%上升到93.9%(图5)。

3 讨论

有资料表明, 尽早明确并解除病因有助于缩短AP病程、预防重症AP(severe acute pancreatitis, SAP)及避免日后的复发^[7]。另一方面, AP病因复杂, 大样本的流行病学报道显示不同国家和地区的胰腺炎病因存在差异性^[8], 如在西方国家, 胆源性和酒精性为两种最常见的AP病因^[9], 而在我国胆石症及胆道感染是AP的主要病因^[10]。有研究^[11]表明, 我国部分地区高脂血症性AP所占比例有上升趋势, 而基于南昌大学第一附属医

院消化内科自主研发的AP数据库分析表明江西省高脂血症性胰腺炎病因排序由2007-2009年的第3位升至2010-2012年的第2位^[12], 这提示AP的病因构成可能随时间而改变。除上述之外, AP的其他病因还包括十二指肠憩室、手术及创伤、药物、感染、血栓、自身免疫、遗传等^[13]。IAP是指经病史、临床表现、实验室及影像学检查(包括腹部超声、计算机断层扫描、磁共振胰胆管造影等)仍不能明确病因的胰腺炎^[14]。尽管目前检查手段不断丰富和完善, IAP所占比例仍在10%以上, 而分析我们前期数据库中的数据发现, 2008年前南昌大学第一附属医院消化内科AP中IAP所占比例达25%以上, 即病因诊断率在75%以下, 病因诊断水平相对落后。

PDCA作为一种成熟的管理方法已经广泛应用于医院和疾病管理中^[15,16], 但将其应用到AP病因诊断的管理中还未见报道。为了提高AP病因诊断率, 进一步提高南昌大学第一附属医院消化内科AP的救治水平, 从2009年起南昌大学第一附属医院消化内科首次运用PDCA循环法管理AP的病因诊断, 通过“各自分工、责

任到人”的方案,制定科学的疾病诊断流程和查对方案,南昌大学第一附属医院消化内科AP的病因诊断率得到了显著提高,表现为特发性AP占比有显著下降。分析病因诊断率提高的原因,主要可归纳如下:(1)通过最新指南和国内外文献的学习,南昌大学第一附属医院消化内科医务人员对AP病因诊断的重要性认识明显提高;(2)南昌大学第一附属医院消化内科制定了严格的AP诊断流程和查对制度,并给予适当的奖惩,从流程和制度上保证了病因诊断的合格率;(3)通过引进设备、外派学习等方式,南昌大学第一附属医院消化内科内镜诊疗技术如ERCP、超声内镜诊疗水平有了较大提高,先前一些少见的病因,如胆道微结石、Oddi括约肌功能异常、胰腺分裂等解剖异常目前得以确诊;(4)通过加强对患者的健康辅导,使患者认识到病因诊断在疾病治疗中的重要作用,让患者主动加入到病因诊断的过程中。

总之,通过PDCA循环法,南昌大学第一附属医院消化内科AP病因诊断率有显著提高,这标志着南昌大学第一附属医院消化内科AP的诊治水平进一步提升,也为日后的科研和教学提供了可靠的参考资料。我们的实践经验证明PDCA循环法是管理AP病因诊断的有效方法。当然,使用PDCA循环法的宗旨是要持续改进,在以后的实践过程中我们还会根据实践反馈不断改进方案,以期进一步提高AP病因诊断率。

4 参考文献

- 1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 2 张亚历. 实用消化病学: 图解诊断与治疗方法. 北京: 清华大学出版社, 2009; 520
- 3 刘盈, 黄丹, 赵越. 连续PDCA循环模式提高医院电子病历质量. *中国卫生事业管理* 2014; 31: 659-662
- 4 张宗久. 中国医院评审实务. 北京: 人民军医出版社, 2013; 328-329
- 5 夏磊, 丁晶宏, 张欣, 马丽春. 以医院评审为契机构建基于PDCA循环的医院质量管理体系. *中国卫生质量管理* 2013; 20: 35-37
- 6 何文华, 刘丕, 朱勇, 曾皓, 祝荫, 夏亮, 陈幼祥, 吕农华. 应用Epi Info7软件建立具有自动评分和自动诊断功能的急性胰腺炎数据库. *中华胰腺病学* 2013; 13: 289-293
- 7 葛俊波, 徐永健. 内科学(第八版). 北京: 人民卫生出版社, 2013; 442
- 8 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
- 9 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]
- 10 Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3180654d20]
- 11 黄开红, 林萍, 聂胜利, 刘建化, 王凌云, 陈其奎, 朱兆华. 广东地区近20年急性胰腺炎的发病率及病因分析. *胰腺病学* 2007; 7: 140-143
- 12 朱亮, 祝荫, 何文华, 吕农华. 江西省2625例急性胰腺炎临床特征分析. *中华消化杂志* 2014; 34: 531-534
- 13 Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361: 1447-1455 [PMID: 12727412 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13139-X]
- 14 van Brummelen SE, Venneman NG, van Erpecum KJ, VanBerge-Henegouwen GP. Acute idiopathic pancreatitis: does it really exist or is it a myth? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 117-122 [PMID: 14743894 DOI: 10.1080/008559203100027]
- 15 胡晴霞, 陆培华, 苗傲霜, 郑锡萍, 张慧芬, 丁蓓. 应用PDCA循环法改进灭菌器物理监测质量的研究. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 711-713
- 16 高娟, 刘梦辉, 刘翰桥. PDCA循环管理对哺乳期急性乳腺炎的影响. *中国医药导报* 2016; 13: 165-168

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响

王雪飞, 王国祥, 蒋英

王雪飞, 王国祥, 蒋英, 浙江省台州市立医院内镜中心 浙江省台州市 318000

王雪飞, 主管护师, 主要从事消化内科护理相关课题的研究。

作者贡献分布: 课题的设计由王雪飞负责; 研究过程由蒋英组织实施; 数据分析与文章写作由王国祥完成。

通讯作者: 王雪飞, 主管护师, 318000, 浙江省台州市中山路381号, 浙江省台州市立医院内镜中心。
weihong9810@163.com

收稿日期: 2016-03-10

修回日期: 2016-03-25

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-08

Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy

Xue-Fei Wang, Guo-Xiang Wang, Ying Jiang

Xue-Fei Wang, Guo-Xiang Wang, Ying Jiang, Endoscopy Center, Zhejiang Province Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-Fei Wang, Nurse-in-Charge, Endoscopy Center, Zhejiang Province Taizhou Hospital, 381 Zhongshan East Road, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. weihong9810@163.com

Received: 2016-03-10

Revised: 2016-03-25

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To investigate the impact of nursing care program on psychological stress reaction in

patients undergoing digestive endoscopy.

METHODS: Eighty patients who would undergo gastrointestinal endoscopy at our hospital from March 2014 to March 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group, with 40 cases in each group. The control group received routine psychological intervention, and the observation group received specialized psychological intervention based on a comprehensive assessment of patients' psychological stress reactions. Prior to the implementation of gastrointestinal endoscopy, a homemade general information questionnaire, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and the Self-rating Depression Scale (SDS) were administered to obtain the patients' general information and psychological status. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) levels were recorded.

RESULTS: In the observation group, three cases had mild anxiety and one case had severe anxiety, while the corresponding figures in the control group were eight and two. There was a statistically significant difference in the number of cases of mild anxiety and severe anxiety between the two groups ($P < 0.05$). The SAS score and SDS score were significantly lower in the observation group than in the control group (SAS score: 51.45 ± 9.55 vs 58.37 ± 15.02 ; SDS score: 49.91 ± 10.63 vs 54.58 ± 14.37 , $P < 0.05$). In the control group, MAP and HR were increased significantly, while the observation group had no significant changes.

CONCLUSION: Patients undergoing digestive endoscopy patients are prone to

背景资料

借助消化道内镜诊疗是治疗消化道疾病常用的医疗措施, 但患者在进行消化内镜检查时, 常易产生各种不良心理应激反应, 因此研究医护人员通过心理干预措施对患者心里不良反应的影响, 可以完善护理方案, 进一步帮助患者。

同行评议者

龙晓英, 主任护师, 遵义医学院附属医院内镜中心; 方英, 副主任护师, 浙江大学附属第一医院内镜中心

■ 研发前沿

现代消化内镜已经成为消化系统疾病诊断、治疗最重要的手段之一, 他的医疗水平也在不断提高, 并且其应用越来越广泛, 但患者在诊治时对消化内镜的了解不充分, 患者在治疗时会产生一定程度的恐惧心理。

varying degrees of psychological stress, and psychological nursing care could significantly reduce the psychological side effects in patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive endoscopy; Psychological stress reaction; Nursing strategy

Wang XF, Wang GX, Jiang Y. Impact of nursing care program on psychological stress reaction in patients undergoing digestive endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2077-2080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2077>

摘要

目的: 探讨不同护理方案对消化内镜检查患者心理应激反应作用的效果。

方法: 选取浙江省台州市立医院自2014-03/2015-03收治的进行消化内镜检查的患者80例, 按随机数表的方法随机分为观察组和对照组, 每组40例。对照组给予基础的心理干预措施, 观察组则进行专门的记录及统计分析, 综合评定患者心理应激反应情况, 在了解观察组患者基本资料 and 进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查。在两组患者预约进行和实施消化内镜检查之前分别进行问卷调查, 采用自制一般资料调查问卷和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对患者的基础情况和心理应激反应进行调查。在上述时间点分别记录患者平均动脉压(mean artery pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)的水平。

结果: 观察组发生轻度焦虑3例, 重度焦虑1例, 而对照组分别发生8例轻度焦虑和2例重度焦虑, 差异具统计学意义($P<0.05$); 实施检查前, 观察组和对照组SAS评分为51.45分±9.55分和58.37分±15.02分, SDS评分为49.91分±10.63分和54.58分±14.37分, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 对照组MAP和HR值都上升明显, 观察组不显著。

结论: 患者在进行消化内镜诊疗时, 易发生不同程度的心理应激反应, 医护人员通过心

理干预措施, 能显著减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化内镜; 心理应激反应; 护理对策

核心提示: 消化道内镜诊疗技术是一种实用且高效的消化道检查措施, 但多数患者在进行消化道内镜检查时, 易产生紧张、恐惧和焦虑等各种不良心理应激反应。

王雪飞, 王国祥, 蒋英. 消化内镜检查患者心理应激反应对调整护理方案的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2077-2080 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2077.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2077>

0 引言

借助消化道内镜诊疗是治疗消化道疾病常用的医疗措施^[1], 但患者在进行消化内镜检查时, 常易产生各种不良心理应激反应^[2]. 本文通过研究医护人员心理干预措施对消化内镜检查患者的心理应激反应的影响, 进而探讨其护理方案, 目的在于寻找适合医护人员的心理干预措施, 帮助减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查。

1 材料和方法

1.1 材料 选取浙江省台州市立医院自2014-03/2015-03住院进行手术治疗的80例接受消化内镜诊疗的患者。按照随机数表法随机分为观察组和对照组, 每组40例。观察组中男性患者18例, 所占比例为45.0%, 女性患者22例, 所占比例为55.0%, 观察组平均年龄50.0岁±5.9岁; 对照组男性患者23例, 所占比例为57.5%, 女性患者17例, 所占比例为43.5%, 对照组平均年龄47.3岁±6.0岁。实施实验前告知研究方法和目的并取得患者同意, 两组患者的基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 常规心理干预护理: 使用Olympus260主机电子消化道胃镜进行所有患者的消化内镜检查。对照组给予基础的心理干预措施, 观察组则进行专门的心理干预, 具体干预措施如下。安排专业医护人员进入病房, 针对患者存在各种心理问题进行辅导安慰。

1.2.2 访谈式心理干预: (1)术前访视: 术前了

■ 相关报道

有文献报道消化内镜诊断是高效检查消化道的方 法, 但是患者在治疗时易产生紧张、恐惧和焦虑等各种不良心理应激反应。确实, 消化内镜诊治在医学界占有重要位置, 在临床诊治时出现的各种问题需要详细研究并调整医护方案。

解患者情况, 记录及统计分析, 综合评定患者心理应激反应情况, 在了解观察组患者基本资料并进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流; (2)术中护理: 随手术观察评定患者身心状态, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查; (3)术后随访: 结束手术后定期对患者进行随访, 仔细回答患者及其家属在术后护理方面面临的问题, 耐心解答. 在两组患者预约进行和实施消化内镜检查之前分别进行问卷调查, 采用自制一般资料调查问卷和焦虑自评量表对患者的基础情况和心理应激反应进行调查, 在资料问卷中加入与研究有关的诸如对消化内镜检查了解程度等与研究有关的相关内容. 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对患者的心理状态进行评价, 量表在患者完全了解的调查内容情况下独立自评. 在上述时间点同时测量患者平均动脉压(mean artery pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)值.

1.2.3 观察指标: 采用Zuang编制的SAS评估患者焦虑程度. SAS分界值为50, >50分为有焦虑性心理障碍, <50分为有好转. 评分标准为50-59分为轻度焦虑; 60-69分为中度焦虑; 70及70分以上为重度焦虑. 采用SDS评估患者抑郁状态. 包含情感症状、躯体障碍、运动障碍和心理障碍等4个条目, 得分>50分为有抑郁性心理障碍, <50则正常. MAP的测量采用脉象仪记录脉搏图, 通过脉搏压力刺激电路产生应变电压描绘脉搏曲线, 进而得出脉压值; 心率使用心率仪测量得出.

统计学处理 本次研究数据采用SPSS16.0软件进行统计分析, 使用 t 检验计量资料, 并且用卡方检验计数资料, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者SAS和SDS得分比较 两组患者焦虑评价的比较结果显示, 观察组在焦虑的各个程度方面, 都比对照组比例较少, 差异具统计学意义($P<0.05$). 观察组患者整体有轻微的焦虑, 但抑郁状况不明显; 对照组患者相对于观察组患者SAS和SDS评分都更高, 差异明显具

有统计学意义($P<0.05$), 心理应激反应更明显(表1).

2.2 两组患者的MAP和HR变化情况 对照组MAP和HR浓度检查前较预约时有显著升高($P<0.05$), 观察组两项指标较预约时稍微增加, 但不明显($P>0.05$). 组间的比较显示, MAP水平在检查前对照组比观察组明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

消化道内镜诊疗技术是目前应用于消化道疾病方面非常实用且安全可靠的治疗手段^[3]. 在全球科学技术进步的大环境下, 现代医学科学技术的发展与日俱进^[4]. 我国当前已有很多医院和医学研究机构开展了消化内镜操作^[5], 通过不断的时间与探索, 国内消化内镜的发展日新月异, 其中许多的技术在国际上处于领先水平^[6]. 在当今21世纪微创医学成为医学的主流和趋势的背景下, 现代消化内镜的水平, 在微创医学的核心技术中, 发展已经属于的最为全面和成熟的一类^[7], 其已经成为消化系统疾病诊断、治疗最重要的手段之一^[8], 且有逐渐推广的趋势^[9], 业已积累了丰富的临床经验^[10]. 在消化内镜的发展过程中, 随着新的诊疗技术的持续更新以及对其他相关消化道疾病认识不断加深^[11], 消化内镜诊疗已经不仅仅是一种诊断工具, 而成为更重要的集诊断与治疗为一体的现代化医疗措施^[12].

虽然消化道内镜诊疗技术是一种实用且高效的消化道检查措施^[13], 但多数患者在进行消化道内镜检查时, 因为对消化内镜操作的不了解或其他原因^[14], 易产生紧张、恐惧和焦虑等的各种不良心理应激反应^[15].

本研究通过设计对照试验, 在了解观察组患者基本资料并进行专项调查之后, 合理安排专业医护人员进行沟通与疏导, 增进护患交流, 及时地对患者产生的各种不良心理状态采取应对措施, 逐步消除病患的紧张焦虑情绪, 助其完成检查. 研究的结果显示, 进行了专门心理干预的患者焦虑程度显著低于对照组($P<0.05$).

总之, 患者在进行消化内镜诊疗时, 易发生不同程度的心理应激反应, 医护人员通过心理干预措施, 能显著减轻患者的心理不良反应, 助其顺利完成检查.

■创新亮点

本文采用术前访视、术中护理、术后随访三部分结合起来的对比研究, 对患者诊断前中后进行了详细的观察及研究, 并有患者自我感觉的焦虑自评表和仪器测定的患者体内表示焦虑的物质, 既从主观方面又从客观方面进行评价, 详细而真实, 这是创新之处.

■应用要点

本文通过对照实验, 合理安排医护人员对患者进行安慰, 减轻了患者的不良心理应激反应. 这在以后的临床诊治中有很大的借鉴作用, 医护人员可以经常与患者进行沟通, 这样对患者的病情和医生的诊治都有很大帮助.

■名词解释

心理应激反应: 指机体突然受到强烈有害的心理刺激时, 通过下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高, 糖皮质激素大量分泌现象;
微创医学: “以人为本、以患者为主体”的医学体系; 不仅包括成熟的微创技术, 也包括传统西药药物与开刀、传统中医药、心身、康复、物能等所有对患者有益的技术方法。

表 1 两组患者检查前的焦虑自评量表的统计情况及评分情况表 (n = 40)

项目	观察组	对照组	χ^2 /t值	P值
正常[n(%)]	36(90.0)	17(42.5)	10.863	0.003
轻度焦虑[n(%)]	3(7.5)	12(30.0)	9.824	0.004
中度焦虑[n(%)]	1(2.5)	8(20.0)	8.347	0.004
重度焦虑[n(%)]	0(0.0)	3(7.5)	9.135	0.004
SAS(分)	51.45 ± 9.55	58.37 ± 15.02	2.163	0.031
SDS(分)	49.91 ± 10.63	54.58 ± 14.37	2.093	0.044

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 2 治疗后两组数据比较表

分组	MAP(mmHg)	HR(次/min)
观察组		
预约检查	79.8 ± 11.2	74.7 ± 15.4
检查前	82.0 ± 6.8 ^{ac}	79.9 ± 8.9 ^a
对照组		
预约检查	81.9 ± 11.1	85.0 ± 18.6
检查前	86.4 ± 8.6	88.7 ± 9.3

^aP<0.05 vs 观察组预约检查; ^cP<0.05 vs 对照组检查前。MAP: 平均动脉压; HR: 心率。

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙). 胃肠病学 2014; 34: 433-448
2 李兴华. 盐酸达克罗宁胶浆应用于上消化道内镜检查前期准备的效果观察. 实用临床医药杂志 2012; 16: 102-104
3 赵丽萍, 阮树莉, 韩玉芳. 上消化道内镜围检查期的护理进展. 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 300-302
4 高辉, 齐晓娜, 任远征. 达克罗宁制剂的制备及临床应用进展. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 1706-1707
5 李兆申, 邓小明, 孙涛, 杜奕奇, 李金宝. 中国消化内镜诊疗镇静麻醉专家共识意见. 中国实用内科杂志 2014; 34: 756-764

6 宗文静, 张华敏, 唐丹丽. 中医药对细胞自噬认识及实验研究进展. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 1593-1595
7 田倪妮, 魏玲, 李宏键, 陈黔, 陈韦强, 王欢, 倪茂娥. 心肌热休克蛋白70在慢性心力衰竭患者中的表达. 心脏杂志 2015; 27: 314-317
8 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度. 中国心理卫生杂志 2012; 26: 676-679
9 熊丽娜, 金燕飞, 金昌德. 阿尔茨海默病患者家属心理干预研究现状. 中国护理管理 2015; (2): 250-253
10 黄静. 人性化护理对产妇产褥期抑郁及焦虑情绪的影响分析. 中国计划生育学杂志 2015; 23: 418-420
11 杨才朵. 74例胃镜检查过程中的舒适护理体会. 健康研究 2015; 35: 360-360
12 施黎敏, 余桂萍, 王褚梅. 健康教育对哮喘患者健康行为的影响. 健康研究 2014; 34: 608-609
13 王芳, 袁丽, 李饶, 熊真真. 住院2型糖尿病患者焦虑抑郁状况及影响因素分析. 护理学报 2015; 14: 28-31
14 Chiu PW, Teoh AY, To KF, Wong SK, Liu SY, Lam CC, Yung MY, Chan FK, Lau JY, Ng EK. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study. Surg Endosc 2012; 26: 3584-3591 [PMID: 22678176 DOI: 10.1007/s00464-012-2371-8]
15 Yamamoto S, Nishida T, Kato M, Inoue T, Hayashi Y, Kondo J, Akasaka T, Yamada T, Shinzaki S, Iijima H, Tsujii M, Takehara T. Evaluation of endoscopic ultrasound image quality is necessary in endosonographic assessment of early gastric cancer invasion depth. Gastroenterol Res Pract 2012; 2012: 194530 [PMID: 23024651]

■同行评价

本文命题正确, 摘要清晰, 研究数据采纳方法正确, 结果真实可信, 符合伦理学要求, 结论具有临床实用指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南, 浙江省嘉善县第一人民医院消化科内镜中心 浙江省嘉兴市 314100

江永平, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床诊治及研究。

浙江省第一批基层卫生适宜技术示范基地(嘉善县基地)基金资助子项目

2015年嘉兴市第一批科技计划基金资助项目(自主设计研发专项), No. 2015C23035

2014年嘉善县科技局科技计划基金资助项目, No. 2014A45

作者贡献分布: 此课题由江永平与蒋宁设计; 研究过程由蒋宁、张勇、李明娟及杨佐南操作完成; 数据分析由江永平与李明娟完成; 本论文写作由江永平、蒋宁及张勇完成。

通讯作者: 江永平, 副主任医师, 314100, 浙江省嘉善县体育南路1218号, 浙江省嘉善县第一人民医院消化科内镜中心。
13625869611@139.com
电话: 0573-84289726

收稿日期: 2016-02-23

修回日期: 2016-03-23

接受日期: 2016-03-28

在线出版日期: 2016-05-08

Value of standardized treatment mode for peptic ulcer

Yong-Ping Jiang, Ning Jiang, Yong Zhang, Ming-Juan Li, Zuo-Nan Yang

Yong-Ping Jiang, Ning Jiang, Yong Zhang, Ming-Juan Li, Zuo-Nan Yang, Digestive Endoscopy Centre, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

Supported by: Sub-Project of the First Group Demonstration Base of Healthcare Techniques at Grass-Roots Unit of Zhejiang Province; the First Group Science and Technology Supporting Project of Jiaxing 2015 (Project of Independent Design And Development), No. 2015C23035; Research Project of Science and Technology Bureau of Jiashan 2014, No. 2014A45

Correspondence to: Yong-Ping Jiang, Associate Chief

Physician, Digestive Endoscopy Centre, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, 1218 Tiyu South Street, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China. 13625869611@139.com

Received: 2016-02-23

Revised: 2016-03-23

Accepted: 2016-03-28

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the effect of standardized treatment mode for peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eighty-nine patients with peptic ulcer were divided into a standardized treatment group ($n = 96$) and a control group ($n = 93$). The standardized treatment group received standardized treatment regimen, and the control group was treated with conventional therapy. After treatment, the two groups were compared regarding *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, ulcer healing, ulcer recurrence, patient compliance, satisfaction score, and rate of disease knowledge awareness.

RESULTS: The *H. pylori* eradication rate and ulcer cure rate were significantly higher in the standardized treatment group than in the control group (84.21% vs 58.89%, 42.11% vs 28.89%, $P < 0.05$). The rate of ulcer recurrence did not differ significantly between the standardized treatment group and the control group (12.63% vs 17.78%, $P > 0.05$). Average score of therapeutic compliance in the 185 patients was 6.69 ± 1.35 , among which the score was significantly lower in the standardized treatment group than in the control group ($7.22 \pm$

背景资料

消化性溃疡病情轻重差异较大, 治疗药物种类虽多, 但临床实践中就如何选择相关药物、治疗疗程、结果判断以及减少复发率等方面存在不够规范的问题, 从而影响了疗效。

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■ 研发前沿

随着医学实践发展和专家共识指南完善, 溃疡规范化治疗已被多数医生所接受。但如何真正应用好共识指南使溃疡病得到有效规范化治疗仍有待改进, 通过转变治疗理念, 推广规范化治疗模式是当前消化性溃疡防治的有效策略之一。

1.34 vs 6.17 ± 1.37, $P < 0.05$). The satisfaction degree was also significantly higher in the standardized treatment group than in the control group (4.31 ± 0.99 vs 3.06 ± 1.26 , $P < 0.05$). The standardized treatment group presented higher rate of disease knowledge awareness than the control group (70.53% vs 46.67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The standardized treatment mode for peptic ulcer could effectively increase the eradication rate of *H. pylori*, ulcer healing rate, patient's knowledge about the disease, medication compliance and patient treatment satisfaction, representing an effective strategy for prevention and treatment of peptic ulcer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer; Standardized treatment; Therapeutic modality

Jiang YP, Jiang N, Zhang Y, Li MJ, Yang ZN. Value of standardized treatment mode for peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2081-2086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2081>

摘要

目的: 评价消化性溃疡规范化治疗模式效果。

方法: 将消化性溃疡患者189例分成规范组($n = 96$)与对照组($n = 93$), 规范组实施规范化治疗模式, 对照组接受既往常规诊疗模式, 比较两组患者治疗后幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除、溃疡愈合、溃疡复发情况和患者依从性、满意度评分、疾病知识知晓率等指标的差异。

结果: 规范组*H. pylori*根除率和溃疡愈合率分别高于对照组(84.21% vs 58.89%)、(42.11% vs 28.89%), 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 规范组溃疡复发率低于对照组(12.63% vs 17.78%), 但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。185例患者的总体服药依从性平均得分6.69分 ± 1.35分, 其中规范组得分高于对照组得分(7.22分 ± 1.34分 vs 6.17分 ± 1.37分), 规范组满意度评分高于对照组满意度评分(4.31分 ± 0.99分 vs 3.06分 ± 1.26分), 规范组疾病知识知晓率明显高于对照组(70.53% vs 46.67%), 规范组患者依从性、满意度和疾病知识知晓率均高于对照组, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 消化性溃疡实施规范化治疗模式能有效提高患者*H. pylori*根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度, 是当前消化性溃疡防治的有效策略, 适宜在临床工作中推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 消化性溃疡; 规范化治疗; 治疗模式

核心提示: 本文借鉴慢性病的管理模式, 改变以往重治疗轻管理的理念, 对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染消化性溃疡实施规范化治疗模式, 能有效提高*H. pylori*根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度。

江永平, 蒋宁, 张勇, 李明娟, 杨佐南. 消化性溃疡规范化治疗模式的应用和价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2081-2086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2081>

0 引言

消化性溃疡是消化系最常见的一种慢性疾病, 估计约10%的人在其一生中患过此病, 具有病因复杂、病程长、自然缓解及反复发作的特点, 给患者带来躯体、精神、经济上的多重损害^[1,2], 降低了患者的生活质量, 增加了患者的经济和心理压力^[3]。因此, 针对消化性溃疡具有慢性非传染性疾病的部分特点, 本研究借鉴慢性非传染性疾病的模式^[4], 探索对消化性溃疡患者应用规范化治疗模式并对其依从性、满意度进行评价, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-07/2015-08在江省嘉善县第一人民医院消化内科接受治疗随访的消化性溃疡患者189例, 均根据病史、症状、体征、生化和内镜检查结果确诊为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染消化性溃疡患者, 诊断符合葛均波等^[1]主编《内科学》的诊断标准, 189例患者中男126例, 女63例, 平均年龄47.28岁 ± 15.76岁。所有病例均有内镜检查等较完整的病历资料, 为本地区常住人口, 能采集到调查表中相关信息者, 均无精神心理疾病, 均自愿参加并能较好的配合完成本研究。排除标准: (1)继发性溃疡病例, 如胃泌素瘤、

■ 相关报道

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的致病机制及如何有效地根除*H. pylori*一直是研究热点之一。有报道研究发现消化性溃疡患者*H. pylori* γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)的活力明显高于非溃疡组, 提示*H. pylori* GGT诱导生成的H₂O₂是介导*H. pylori*相关白介素-8(interleukin-8, IL-8)产生的一个新的机制。

肝硬化、门脉高压病变等所致的溃疡; (2) 溃疡发生在食管下段、胃空肠吻合口周围的病例; (3) 病理检查证实为恶性溃疡的病例; (4) 胃、十二指肠手术史病例; (5) 妊娠妇女或哺乳期女性患者; (6) 精神性疾病、无自制力、不能明确表达者。入选患者被平行单盲分成2组, 一组接受消化性溃疡规范化治疗模式即规范组(96例), 另一组接受非规范化治疗即对照组(93例), 两组患者在年龄、性别、文化程度、职业、经济状况、医疗付费方式、合并基础疾病(高血压病、糖尿病等)、溃疡部位、溃疡大小等一般资料进行比较, 差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 在获得医院伦理委员会的准许后, 规范组患者接受消化性溃疡规范化治疗模式, 包括消化性溃疡药物治疗、*H. pylori*根除治疗均足量足疗程和部分慢性非传染性疾病管理模式(如健康教育等), 其中*H. pylori*根除治疗采用国内2012年第四次全国*H. pylori*感染共识^[5]推荐铋剂四联2 wk疗程方案(即标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+阿莫西林胶囊+克拉霉素胶囊; 或标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+阿莫西林胶囊+左氧氟沙星片; 或标准剂量质子泵抑制剂+标准剂量铋剂+左氧氟沙星片+克拉霉素胶囊), 根除*H. pylori* 2 wk疗程重叠在8 wk的抑酸药物疗程内。对照组患者接受既往常规诊疗模式(非共识指南建议的治疗措施和指导)。所有患者均在疗程(疗程均为8 wk)结束1 mo后和随访期结束前1 mo各复查1次胃镜并行常规活检, 详细记录治疗过程及疗效, 随访2年。应用1964年日本崎田隆夫的分期法, 对消化性溃疡进行分期; 应用胃黏膜组织切片染色镜检法或¹⁴C呼气试验检测评估*H. pylori*根除情况。

1.2.2 测量工具: 两组患者均应用中文版8条目Morisky用药依从性问卷对患者进行调查研究, 计分方法: 条目1-4、6-7“是”计0分, “否”计1分; 条目5反向计分; 条目8采用Likert 5级评分法计分。各条目评分之和为总分。8分为依从性高; 6-8分为依从性中等, 6分以下为依从性低。对所有患者进行治疗的满意度评分调查(采用Likert 5分法, 1-5分分别对应非常不满意、比较不满意、一般、比较满意、非常满意)。另外同时评价分析患者疾病相关知识知

晓率、*H. pylori*根除情况等。在获得医院伦理委员会的准许后, 由经统一培训后的工作人员实施调查并收集资料。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件, 所有计量资料采用mean±SD描述, 首先用Kolmogorov-Smirnov方法作正态性检验和方差齐性检验, 组间的比较采用*t*检验, 率的检验采用卡方检验, 非参数检验采用Mann-Whitney *U*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况 共有189例消化性溃疡患者纳入本研究, 其中规范组96例(50.79%), 对照组93例(49.21%), 4例患者因药物不良反应、失访和拒绝参与研究等原因先后退出研究(其中规范组1例, 对照组3例), 共185例完成疗程的患者接受依从性调查和满意度评分调查, 获得有效问卷185例, 其中规范组95例(51.35%), 对照组90例(48.65%)。规范组和对照组的患者在性别、年龄、文化程度、职业、经济状况、医疗付费方式、合并基础疾病(高血压病、糖尿病)、溃疡部位、溃疡大小等方面进行比较, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患者具有可比性(表1)。

2.2 两组患者治疗后*H. pylori*根除、溃疡愈合和溃疡复发情况 规范组患者*H. pylori*根除率、溃疡愈合率高于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 规范组溃疡复发率低于对照组, 但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者接受依从性、满意度评分和疾病知识知晓率调查及随访情况

2.3.1 患者服药依从性调查: 调查问卷的克朗巴哈 α 系数为0.63($P < 0.05$)。185例患者的总体服药依从性平均得分为6.69分±1.35分, 其中规范组得分为7.22分±1.34分, 对照组得分为6.17分±1.37分, 组间得分差异有统计学意义($t = -5.802$, $P = 0.000$)。服药依从性由高至低者依次是55例(29.73%)、83例(44.86%)和47例(25.41%)。经非参数检验(Mann-Whitney *U*检验), 两组患者服药依从性高低的差异有统计学意义($Z = -6.004$, $P = 0.000$), 规范组患者服药依从性高于对照组(表3)。

2.3.2 患者满意度: 规范组满意度评分为4.31分±0.99分, 其中13例非常满意, 76例满意, 6例比较满意, 0例一般, 0例不满意; 对照组患

■创新盘点

对临床溃疡药物治疗实践中存在不够规范的问题进行选题, 借鉴并应用慢性非传染性疾病的部分管理模式于溃疡规范化治疗, 改变了以往重治疗轻管理的理念。

应用要点

消化性溃疡规范化治疗模式可规范诊疗行为, 减少了诊疗的随意性和盲目性, 有助于提高科学用药的疗效, 有助于改变疾病管理理念, 加强了对患者的管理, 能有效提高健康教育效果。

表 1 两组患者资料及溃疡情况比较

因素	规范组(n = 95)	对照组(n = 90)	χ^2 /t/Z值	P值
性别			2.171	0.153
男	62	61		
女	33	29		
年龄(岁)	46.76 ± 14.41	47.07 ± 15.35	1.461	0.167
文化程度			4.401	0.353
小学	39	40		
中学	49	47		
大专及以上	7	3		
职业			2.814	0.092
非农民	31	28		
农民	64	72		
经济状况			1.872	0.394
较差	29	24		
一般	41	44		
较好	25	22		
医疗付费方式			0.749	0.384
非自费	73	72		
自费	22	18		
合并基础疾病情况				
高血压病	16	17	0.031	0.892
糖尿病	6	9	0.718	0.402
溃疡分类[n(%)]			4.061	1.128
十二指肠溃疡	61(64.21)	64(71.11)		
胃溃疡	27(28.42)	21(23.33)		
复合性溃疡	7(7.37)	5(5.56)		
溃疡大小[n(%), cm]			6.067	0.104
≤0.5	19(20.00)	23(25.56)		
>0.5且≤1.0	70(73.68)	63(70.00)		
>1.0	6(6.32)	4(4.44)		

表 2 两组H. pylori根除、溃疡愈合和溃疡复发情况比较 n(%)

项目	规范组(n = 95)	对照组(n = 90)	χ^2 值	P值
H. pylori根除率	80(84.21)	53(58.89)	4.863	0.019
溃疡愈合率	40(42.11)	26(28.89)	4.491	0.031
溃疡复发率	12(12.63)	16(17.78)	1.267	0.294

H. pylori: 幽门螺杆菌。

者满意度评分为3.06分±1.26分, 其中0例非常满意, 36例满意, 7例比较满意, 29例一般, 18例不满意。规范组患者满意度评分明显高于对照组, 组间异常有统计学意义($t = -5.805, P = 0.000$)($P < 0.01$); 经非参数检验(Mann-Whitney U检验), 两组患者对治疗满意度情况的差异有统计学意义($Z = -7.419, P = 0.000$)(表3)。

2.3.3 患者疾病知识知晓: 规范组患者疾病知识

知晓率明显高于对照组, 组间异常有统计学意义($\chi^2 = 209.48, P = 0.000, P < 0.01$)(表3)。

3 讨论

消化性溃疡发病率高达约10%^[6], 其病因和发病机制非常复杂。目前对溃疡病发病、治疗理念有以下几项共识^[7,8]: (1)消化性溃疡是多种病因所致的异质性疾病群; (2)胃酸在溃疡病发生中

表 3 两组患者服药依从性、满意度、知识知晓情况比较

项目	规范组(<i>n</i> = 95)	对照组(<i>n</i> = 90)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
依从性评分(分)	7.22 ± 1.34	6.17 ± 1.37	-5.802	0.000
依从性情况[<i>n</i> (%)]			-6.004	0.000
高	41(43.16)	14(15.56)		
中	36(37.89)	47(52.22)		
低	18(18.95)	29(32.22)		
满意度评分(分)	4.31 ± 0.99	3.06 ± 1.26	-5.805	0.000
满意度情况[<i>n</i> (%)]			-7.419	0.000
非常满意	13(13.68)	0(0.00)		
满意	76(80.00)	36(40.00)		
比较满意	6(6.32)	7(7.78)		
一般	0(0.00)	29(32.22)		
不满意	0(0.00)	18(20.00)		
疾病知识知晓情况[<i>n</i> (%)]			209.480	0.000
知晓	67(70.53)	42(46.67)		
未完全知晓	28(29.47)	48(53.33)		

■名词解释
慢性非传染性疾病：主要包括恶性肿瘤、心脑血管病、心脏病、高血压、糖尿病、精神病等一系列不能传染且长期不能自愈的疾病。也有专家认为，慢病主要是随着生活水平的提高，人们生活方式发生很大变化，导致机体的不适应，所以慢病又被称为生活方式病。

起主导作用，抗酸药和抑酸药对溃疡治疗有效；(3)根除*H. pylori*可以防止或显著降低溃疡复发率。故降低胃酸、根除*H. pylori*、保护胃及十二指肠黏膜是消化性溃疡治疗联合用药主导的三方面，同时祛除病因和损伤因素，应尽量避免饮酒、吸烟、精神紧张、刺激性食物、过劳、受冻等，改善，保持良好的生活习惯、心理状态是治愈和防止溃疡复发的重要手段^[9,10]。当前消化性溃疡的治疗存在药物不良反应、治疗不完善等问题，因此，如何使黏膜保护、溃疡愈合更趋完善、简单易行和治疗更安全有效显得尤为重要。

3.1 消化性溃疡规范化治疗模式可规范诊疗行为，减少了诊疗的随意性和盲目性，有助于提高科学用药的疗效。药物治疗是当前主要的干预措施，根据国内消化性溃疡诊治共识指南选择有效、经济、合理和不良反应少的药物给予规范治疗(如铋剂四联*H. pylori*根除方案)，减少了诊疗的随意性和盲目性，避免了过度医疗(如乱开药物)等现象发生，可提高*H. pylori*根除率，同时尽量减少*H. pylori*耐药菌株产生。本研究显示规范组患者*H. pylori*根除率、溃疡愈合率高于对照组，疾病转归较好，与既往相关研究^[11-13]报道相一致。因此，药物治疗是治疗疾病的重要手段，根据抑酸、根除*H. pylori*、保护胃黏膜治疗理念进行科学合理用药不仅能够有效地控制疾病的发展，而且能够减少费用，亦节约了宝贵的医疗资源，有助于合理配置、

使用医疗资源。

3.2 消化性溃疡规范化治疗模式有助于改变疾病管理理念，加强了对患者的管理，能有效提高健康教育效果。本调查研究发现，部分患者自我保健意识不强，吸烟、辛辣膳食和长期熬夜等不良生活方式比较突出，对消化性溃疡并发症及危险因素认识不足，对消化性溃疡治疗和管理缺乏了解，错误地认为，出血、腹痛等消化道症状缓解后即可自行停药，或者治疗后不及时复查胃镜，以致溃疡治疗效果不佳或不明确，疾病知识知晓率和治疗依从性偏低。消化性溃疡临床治疗的局限性和部分危险因素的可预防性，使得预防疾病发生、发展显得尤为重要。为加强消化性溃疡防治，需合理规范用药和及时行内窥镜检查，亦需提高社区人群相关疾病知识知晓率、治疗率，并对患者进行积极有效的管理。因此，根据消化性溃疡具有慢病的部分特点，本研究借鉴慢性非传染性疾病的管理模式，对规范组患者采取包括药物治疗、健康教育、随访管理等综合干预措施。本研究结果表明，规范组患者依从性、满意度评分和疾病知识知晓率等均好于对照组，对生活方式的干预是可行而有效的。由于生活方式干预、疾病知识普及是健康教育的重要内容和重点^[14,15]，将有助于提高患者对疾病危险因素的认识，使患者由被动变为主动学会自我管理，同时使患者掌握更多疾病相关知识，自觉改变不利于健康的不良生活行为和方式。对患

同行评价

针对临床实践中就如何选择相关药物、治疗疗程、结果判断以及减少复发率等方面存在不够规范的问题进行研究观察, 推荐“规范化治疗模式”, 通过不复杂的临床观察, 研究结果有助于提高医师对于规范临床治疗的认识。行文较流畅, 结果可信。

者进行随访管理并提供健康饮食指导(包括均衡清淡膳食、戒烟限酒和心理疏导等在内的非药物干预措施), 可提高患者的治疗依从性, 有助于对消化性溃疡的危险因素、并发症和临床疾患进行有效干预, 亦有助于对患者的生活行为方式和心理进行干预, 以尽可能实现疾病治愈, 延缓疾病进一步发展, 降低疾病并发症风险。

总之, 消化性溃疡实施规范化治疗模式改变了以往重治疗轻管理的理念, 将疾病知识以通俗易形式向患者传播权威的医学知识和健康生活理念, 将严谨、科学和新颖的信息传达给患者, 提高了患者的健康素养, 能有效提高患者 *H. pylori* 根除成功率、溃疡愈合率、疾病知识知晓率、用药依从性和患者的治疗满意度, 是当前消化性溃疡防治的有效策略, 适宜在临床工作中推广。

参考文献

- 葛均波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369
- Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I, Bišćanin A, Bratanić A, Pavić T, Nikolić M, Hrabar D, Supanc V. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3195-3204 [PMID: 22736015 DOI: 10.1007/s10620-012-2273-6]
- Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai

- SH, Wu CH, Tam KW. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013; 182: 219-226 [PMID: 23158404 DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.046]
- 杜兆辉, 黄倩, 蔡丞俊, 潘志刚, 杨秉辉. 全科医学与慢性病管理. *医学与哲学* 2015; 36: 1-2
- 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *胃肠病学* 2012; 17: 618-623
- Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet* 2002; 360: 933-941 [PMID: 12354485]
- 胡伏莲. 幽门螺杆菌相关性溃疡再认识. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 171-173
- 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年, 深圳). *中华消化杂志* 2014; 34: 73-76
- 尹江燕, 陈道荣. 消化性溃疡药物治疗的进展. *医学综述* 2013; 19: 2000-2002
- 彭永剑, 王云滨, 汪芳裕. 消化性溃疡复发影响因素调查分析. *中国现代医生* 2013; 51: 18-20
- 王冬英, 周利民, 童火木. 2型糖尿病患者消化性溃疡幽门螺杆菌感染与根除效果分析. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 2191-2193
- 聂军, 袁晓梅, 吴伟民. 含铋剂四联疗法根除消化性溃疡幽门螺杆菌感染的疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2346-2350
- 肖玲. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效观察. *中国现代医生* 2013; 51: 152-153
- 袁华, 李文涛, 彭歆, 张萍, 安力彬. 我国社区高血压健康教育评价研究现状. *中国全科医学* 2013; 16: 4190-4193
- 李莹, 吴嘉伟, 安伟峰, 杨俊伟, 周刚, 朱宝玉. 健康生活方式干预次数对干预效果的影响. *中国慢性病预防与控制* 2014; 22: 380-381

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双, 青岛大学附属医院
院崂山院区消化内科 山东省青岛市 266003

张凌云, 主管护师, 医学硕士, 主要从事消化内镜诊治的护理
与配合研究。

作者贡献分布: 张凌云完成论文的大部分设计及撰写; 姜永梅
完成论文的小部分设计; 纪风芝完成患者的随访; 刘佳完成收
集患者的一般资料; 刘希双完成论文的整体指导与修改。

通讯作者: 刘希双, 主任医师, 博士生导师, 266003, 山东省
青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院崂山院区消化内科。
liuxishuang1@sina.com
电话: 0532-82913535

收稿日期: 2016-03-04
修回日期: 2016-03-21
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-05-08

Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications

Ling-Yun Zhang, Yong-Mei Jiang, Feng-Zhi Ji,
Jia Liu, Xi-Shuang Liu

Ling-Yun Zhang, Yong-Mei Jiang, Feng-Zhi Ji, Jia
Liu, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology,
Laoshan Branch, the Affiliated Hospital of Qingdao
University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, Laoshan Branch, the
Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road,
Qingdao 266003, Shandong Province,
China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2016-03-04
Revised: 2016-03-21
Accepted: 2016-03-29

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To explore the necessity of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps by evaluating the effect of all preventive measures on the incidence of complications.

METHODS: Clinical data for 1280 patients who underwent therapeutic colonoscopy at the Affiliated Hospital of Qingdao University were analyzed retrospectively.

RESULTS: Of all the 1280 patients, 1273 (99.45%) recovered well and had no discomfort, 5 (0.39%) had hemorrhage of different degrees and 2 (0.16%) had post-polypectomy coagulation syndrome.

CONCLUSION: Adopting preventive measures in patients who undergo colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps can prevent the occurrence of complications such as hemorrhage and/or perforation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Colonoscopy; High-frequency electroresection; Complications

Zhang LY, Jiang YM, Ji FZ, Liu J, Liu XS. Effect of preventive measures after colonoscopic high-frequency electroresection for colorectal polyps on complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2087-2092
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2087.asp>

■背景资料

结肠镜下大肠息肉高频电切治疗术是一项技术成熟且安全微创的方法。但术后出血和穿孔仍时有发生,一旦发生,不仅增加患者痛苦和医疗费用,而且还增加平均住院日,如何降低术后出血和穿孔值得关注和研究。

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

■ 研发前沿

本文探讨大肠息肉高频电切除术后出血和穿孔原因及采取的针对性措施进行经验介绍, 以降低大肠息肉高频电切除术后出血和穿孔的发生率, 本研究术后并发症较少。

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2087>

摘要

目的: 总结和探讨大肠息肉高频电切除术后结肠镜下处理措施的必要性, 通过随访对术前、术中及术后所采取不同措施预防并发症的效果进行评价。

方法: 回顾性分析青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的结肠镜检查及治疗中符合本研究的1280例大肠息肉行高频电切术患者, 对所收集资料进行整理、汇总, 结合随访结果, 做相关分析。

结果: 1280例大肠息肉行高频电切术的患者中1273例恢复良好, 无明显不适, 占99.45%; 5例有不同程度术后出血, 占0.39%; 2例出现息肉电凝切除术后综合征, 占0.16%。

结论: 结肠镜下高频电切除息肉的患者需要进行预防性止血和或穿孔处理, 强调术后饮食控制及休息对预防并发症是极其重要的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠息肉; 结肠镜; 高频电切术; 并发症

核心提示: 回顾性分析和回访了1280例大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对并发症的影响, 重点关注及时止血、预防出血及穿孔的各种措施(如黏膜下注射术、钛夹置放术、尼龙绳结扎术)、内镜医师的经验技术、内镜助手的完美配合、患者术后饮食控制与卧床休息对术后并发症的影响。

张凌云, 姜永梅, 纪风芝, 刘佳, 刘希双. 大肠息肉结肠镜下高频电切除术后处理措施对术后并发症的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2087-2092 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2087.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2087>

0 引言

结肠镜下高频电切除肠息肉是一种手术损伤小、痛苦轻、花费少、术后恢复快、安全简便、效果肯定的方法^[1-4]。苏俊等^[5]研究表明高频电切治疗大肠息肉安全性高, 创伤小, 适合各类型大肠息肉的治疗, 治疗效果不受大肠息肉病理类型限制。但大肠息肉电切术后出血仍有较高的发生频率, 有报道高达13%-18%^[6], 是

息肉高频电切术后最常见的并发症, 术后出血可以发生在术后即刻、数秒后、数小时甚至术后29 d; 穿孔是第二常见并发症, 发生率为0.02%-2.14%^[7]。如何有效预防和治疗术后出血和穿孔是一个值得探讨的问题。本文对青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的大肠息肉高频电切除术1280例患者进行了回顾性分析, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 结肠镜下确诊为大肠息肉, 在内镜下行息肉高频电切除术的患者纳入本研究, 仅行结肠镜检查未实施息肉高频电切除术的患者予以排除。青岛大学附属医院崂山院区内镜室在2013-08/2015-09进行的结肠镜检查及治疗的患者5335例, 其中符合标准的1280例大肠息肉行高频电切术的患者纳入本研究进行回顾性分析, 其他患者予以排除。其中男性1056例, 女性224例, 年龄26-85岁, 平均52.32岁±3.45岁。患者主诉症状包括便秘、腹痛、腹泻、便血或黏液便。内镜检查发现: 息肉直径0.2-4.0 cm, 每例患者息肉个数从1枚至数十枚不等, 息肉形态有无蒂、亚蒂、长蒂及侧向发育型。9.3%的患者有结肠癌手术史, 42.1%的患者有结肠息肉高频电切除术病史, 1.2%患者有糖尿病史, 13.4%患者有冠状动脉供血不足病史。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均进行血常规、心电图检查, 停用抗凝类药物(阿司匹林、波立维、华法林等)至少1 wk, 术前24 h流质饮食、术前4-6 h常规口服和爽137.15 g(溶于2 L温水中)、术前3-4 h常规口服西甲硅油15 mL。

1.2.2 手术过程: 结肠镜下, 医生根据息肉大小、电切过程及自身经验技术进行预防出血、穿孔及止血处理, 对于直径在<0.3 cm的小息肉使用氩气刀烧灼法, 对于直径在0.3-0.6 cm的息肉使用高频电热活检钳术, 对于直径>0.6 cm的息肉使用黏膜下注射术加高频电热活检钳或圈套器术, 所有创面根据即时情况及经验给予即时止血和或预防出血穿孔的处理措施具体包括8%正肾素生理盐水喷洒止血、1:10000副肾素生理盐水黏膜下注射止血、高频电凝止血、氩气烧灼止血、钛夹置放止血和或预防

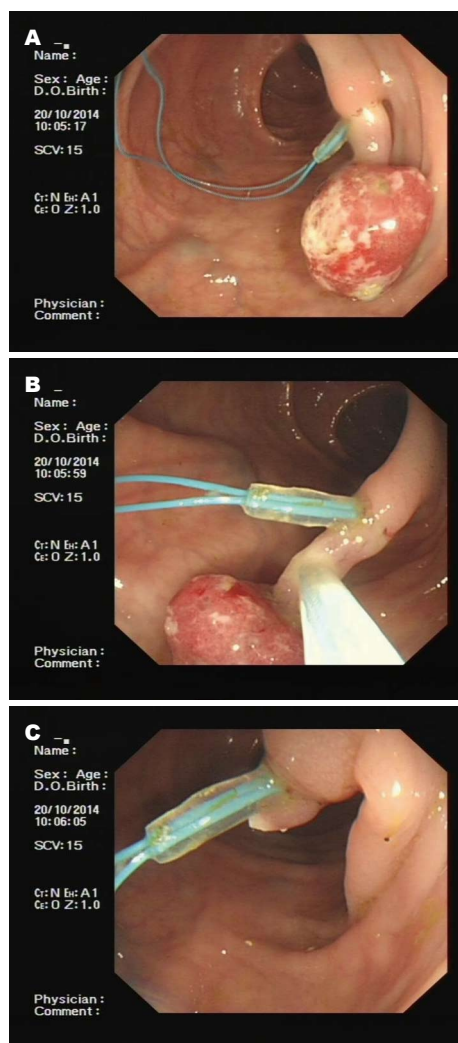


图1 长蒂息肉切除前置放尼龙绳结扎装置。A: 在 >1 cm长蒂息肉根部预先行尼龙绳结扎; B: 息肉头端与尼龙绳结扎处之间放置圈套器圈套; C: 息肉高频电切除术后创面干净, 未见出血。

出血及穿孔、尼龙绳结扎装置止血和或预防出血、带推送器的一次性使用止血夹止血或封闭创面、钛夹联合尼龙绳结扎装置止血或封闭创面。

1.2.3 资料分析: 对所收集的结肠镜下息肉高频电切手术资料进行整理、汇总, 结合随访结果, 做相关分析。

2 结果

2.1 结肠镜下为预防手术并发症所采取的措施 1280例结肠镜下息肉高频电切除术患者中440例(34.38%)应用了奥林巴斯钛夹, 148例(11.56%)局部喷洒去甲肾上腺素生理盐水, 35例(2.73%)应用奥林巴斯尼龙绳结扎装置, 26例(2.03%)氩气喷洒止血, 15例(1.17%)应用奥

林巴斯尼龙绳结扎装置联合钛夹置放术, 15例(1.17%)黏膜下注射肾上腺素生理盐水, 10例(0.78%)应用波士顿带推送器的一次性使用止血夹。

2.2 结肠镜下息肉高频电切除术后效果 随访1280例大肠息肉内镜下高频电切除术患者, 其中1273例恢复良好, 无明显不适, 占99.45%; 5例有不同程度术后出血, 占0.39%; 2例出现了息肉电凝切除术后综合征, 占0.16%。

2.3 部分息肉结肠镜下高频电切除术前及术后处理情况 结肠长蒂息肉一般血运较丰富, 易出血, 为预防出血, 万无一失, 在行高频电切除术前进行尼龙绳结扎, 然后高频电切除术, 可直接电切省去先电凝(图1); 结肠亚蒂息肉时, 尼龙绳结扎有困难时, 内镜医师可选择圈套器高频电凝切方式切除息肉, 切除后一定要进行预防出血处理(图2); 广基扁平直径 >0.6 cm息肉, 先行息肉黏膜下注射术, 然后高频电凝电切术, 如有出血, 常规置放钛夹, 有时因为位置、操作医师、内镜助手等多种因素影响, 钛夹置放止血不彻底但是没有空间放置钛夹, 此时可以联合尼龙绳结扎装置(图3)。

3 讨论

结肠镜下高频电切除术是目前治疗大肠息肉最常用的方法, 术前严格评估患者的营养状况、评价心肺功能、检查血凝常规及血型等, 经验丰富的内镜医师根据术中结肠镜下息肉大小、数目、形态、部位等选择相应的内镜下治疗技术, 如热活检钳高频电切除术、圈套器高频电切除术、机械切除术、内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等联合预防手术并发症的内镜技术, 如去甲肾上腺素局部喷洒术、肾上腺素黏膜下注射术、钛夹置放术、尼龙绳结扎术、氩气喷洒术等, 进行即时止血、预防出血或穿孔, 将术后并发症降到最低点, 术后向患者解释控制饮食与避免剧烈活动的重要性, 以确保患者安全。

3.1 预防术后并发症应是内镜医师必须考虑重视的环节 结肠镜下息肉摘除手术方式多种多样, 主要根据息肉的形态、大小不同而定, 包括镜下机械钳除、氩气刀灼除、高频电切除、EMR、ESD等, 其中高频电切除术

■ 相关报道

有关大肠息肉高频电切除术后并发症有较多报道, 有金属夹高频电序贯治疗宽蒂巨大肠息肉的疗效, 有专门报道息肉电凝切除术后综合征的诊断、治疗及经验体会等, 参考了大样本、多中心的研究。

创新盘点

回访了大肠息肉患者行高频电切除术的效果, 对出现的并发症进行分析, 找出原因, 提出解决措施; 图文并茂的讲述了内镜下止血几个典型案例, 达到经验、教训及技术共享; 重点提出了营养状况与休息的重要意义。

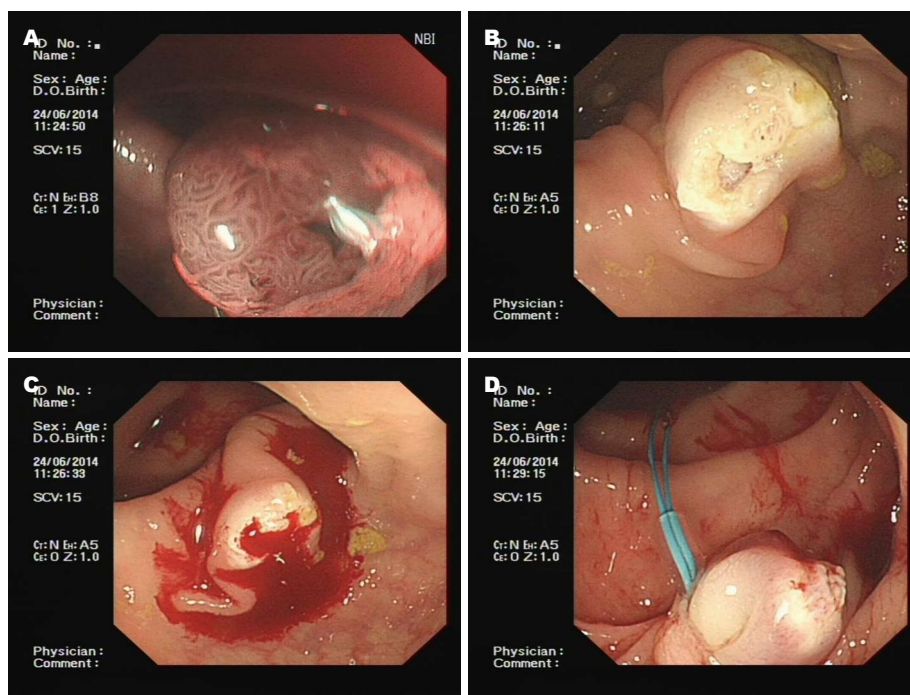


图 2 长蒂息肉切除后置放尼龙绳结扎装置。A: 结肠镜下见一1.5 cm × 1.5 cm短蒂息肉; B: 高频电圈套器切除息肉瞬间创面干净, 未见出血; C: 高频电圈套器切除息肉2~3 s创面见活动性出血; D: 尼龙绳结扎, 生理盐水冲洗后创面干净。

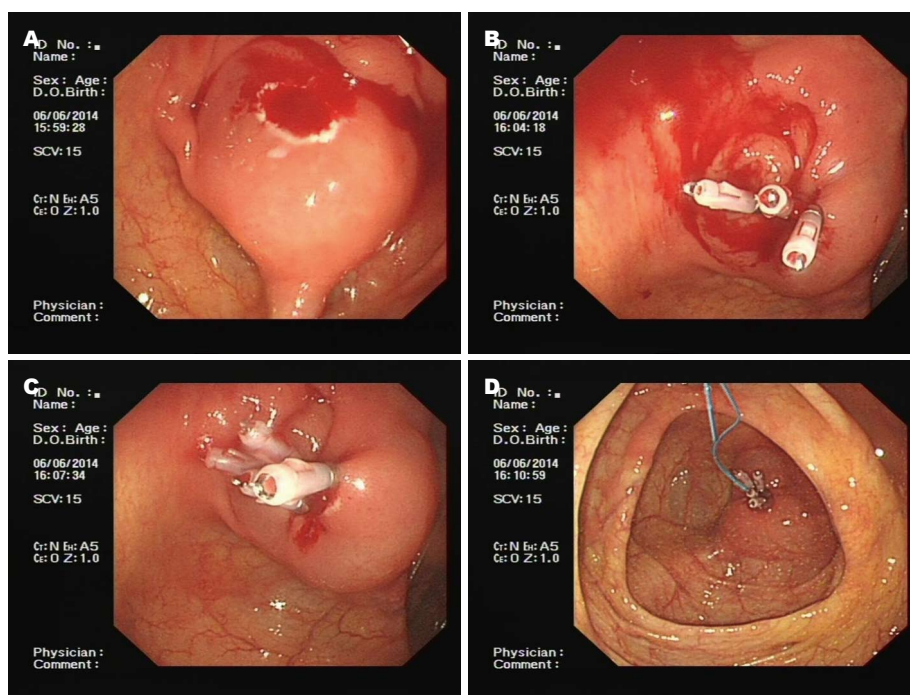


图 3 广基息肉黏膜下注射切除后置放钛夹联合尼龙绳结扎装置止血。A: 直径1.0 cm左右扁平大肠息肉黏膜下注射后圈套器高频电切除后创面出血; B: 创面置放3枚钛夹止血; C: 生理盐水冲洗创面见活动性渗血; D: 尼龙绳结扎装置联合钛夹创面渗血停止。

是目前应用最为广泛的方法^[8]。治疗大肠息肉应以完整切除病变、彻底止血和不发生并发症为原则^[9]。一般结肠息肉切除术的出血率约0.3%-6.1%, 出血可在息肉切除术中发生, 也

可在切除术后数小时、数天甚至1 mo左右发生^[10-12], 各相关报道出血率有所不同。还有报道大肠息肉的形态(有蒂或无蒂)对内镜下高频电切除术后并发症无明显影响^[13]。对内镜下

高频电切除大肠息肉应保持高度警惕, 预防并发症应贯穿于治疗始终^[9]: (1)术前应仔细检查器械, 设置适当的高频电功率, 评估患者的心肺功能, 确认患者已停用抗凝药物1 wk以上等; (2)内镜医师与助手配合默契, 人员搭配应相对固定, 内镜助手需要对圈套器、奥林巴斯结扎装置、钛夹等使用熟练, 松弛有度, 收缩过快、过慢对息肉电切的影响极大, 过快容易机械切割出血, 过慢容易损伤过大, 组织渗出过多, 增加息肉电凝切除术后综合征的发生机率, 所以内镜助手配合工作到位非常重要, 内镜助手抓住时机不但可以节约时间, 还可以减少各类并发症的发生; (3)术后尽量抽尽肠内积气, 嘱咐患者注意休息, 避免剧烈活动, 低渣饮食1 wk. 对于粗蒂大息肉由于生长时间长, 根部血管较粗, 结肠镜下行高频电切除术时其中心部分可能电凝不充分, 或者术后肠蠕动过快致过早脱痂等因素影响, 术中或术后出血几率高; 直肠近肛门部位病变黏膜下血管丛较丰富, 病变切除时也较容易出血; 青岛大学附属医院崂山院区消化内科内镜医师根据息肉根蒂的长短、粗细及生长部位, 分别采用切除前、后进行结扎装置或钛夹置放以阻断血流, 预防出血. 对于广基无蒂的息肉必须采用黏膜下注射术, 以预防穿孔和减少出血, 电凝时不要过快过猛, 切除完毕一定进行预防性止血和创口的闭合术, 以免出现并发症. 本研究中大肠息肉高频电切除术后出血的发生率为0.39%, 明显低于相关报道, 其中3例术后出血患者均进行了再次结肠镜检查, 发现是最初未被重视的小息肉发生的活动性出血, 重点关注的大息肉反而并未出血, 术后出血不仅与息肉的形态、大小等有关, 与手术技法和预防措施是绝对分不开的.

3.2 术后饮食和休息对结肠息肉电切术后患者出血的影响 本研究2例术后出血患者中1例患者由于进食了较多螃蟹, 另外1例术后活动频繁缺乏适当的休息, 经过控制饮食和卧床休息后均自发停止出血, 无进一步治疗措施, 由此得出的教训是切除息肉治疗术后的饮食控制和休息是非常重要的, 尤其是年轻患者, 医嘱依从性较差, 术后医嘱执行不到位, 活动较频繁且剧烈, 导致肠蠕动增快, 血运增加, 钛夹异位或提前脱落而引发术后出血, 因此大肠息肉患者行高频电切除术后饮食控制、卧床休

息都是非常重要的措施.

3.3 营养状况等对息肉电凝切除术后综合征的影响 高频电切除术后尤其是EMR或ESD 术后出现的暂时性的炎症反应如发热、腹痛伴或不伴有腹膜炎症状的现象被称为息肉电凝切除术后综合征, 既往报道发生率大概1%^[14]. 与息肉大小、高频电凝时间、内镜医师的经验技术、患者的营养状态等有关, 最新研究报道该并发症发生的独立因素有: 过度紧张、息肉较大以及非腺瘤性息肉病^[15]. 该并发症预后好, 经禁饮食、补液、抗感染、静脉营养支持可较快好转. 本研究中2例患者出现了息肉电凝切除术后综合征(患者有腹痛、低热、腹部透视膈肌下无游离气体), 回顾患者生化检验结果, 其中1例前白蛋白数值较正常偏低150 g/L, 前白蛋白数值偏低的患者切除息肉创面均置放了奥林巴斯钛夹, 确定没有穿孔. 患者营养状况偏差时手术切口或伤口均因蛋白质供应不足而影响了组织的修复, 组织渗出增多, 容易发生息肉电凝切除术后综合征. 另外1例生化结果正常, 生化结果正常患者因为体质好及镜下观察息肉较小且高频电切除术后无异常, 内镜医师根据经验未予置放钛夹. 大肠息肉高频电切术后不放置钛夹装置预防出血或穿孔存在潜在风险, 可能因为钳夹的组织偏多或电凝时间偏长等因素患者不能完全排除肠道微小穿孔可能, 所以高频电切除术后置放钛夹是很有必要的. 本研究中有2例常规给予禁饮食、静脉营养和抗感染治疗, 2 d后腹痛和发热症状消失, 患者出院, 由此可见患者营养状况和预防措施是不容忽视的.

3.4 不同的内镜下止血方法各有优缺点 内镜医师应根据病变性质、患者心肺功能、营养等健康状况及其经济条件等选择最佳止血方法. 一般来说钛夹止血方法可靠、安全, 对于直径0.5 cm以内的创面止血封闭效果好; 尼龙绳结扎装置对于直径在 ≥ 0.5 cm且 ≤ 3.0 cm的长蒂大息肉可以在切除前或后予以置放, 可以避免即时和或迟发型出血; 波士顿带推送器的一次性使用止血夹适合视野不佳不能准确定位的出血点, 此止血夹的特点是可以反复张开和夹闭, 准确定位, 然后释放, 避免浪费有利的止血位置点及有限的空间; 另外对于创面直径在0.8 cm以上、经济条件又很好的患者可选择创面闭合术, 确保安全; 去肾上腺素生理盐水喷

同行评价

本文研究符合伦理学要求, 具有新颖性, 为临床研究提供了充足的意义信息.

酒可以短暂清晰视野, 节约时间, 更好的把握时机, 适用范围广, 无明显不良反应; 肾上腺素生理盐水黏膜下注射术适用于无心肺疾患的患者, 可以局部收缩及压迫血管, 可短暂止血或降低出血速度, 争取止血时间; 放置钛夹的创面与尼龙绳结扎装置联合应用时适用于出血未停止但是已无空余位置放置钛夹(图3)。另外尼龙绳联合钛夹还可以做伤口荷包缝合, 封闭手术创面预防出血和闭合穿孔等, 或可根据需要, 联合应用各种止血技术。

总之, 大肠息肉内镜下高频电切除术后并发症可通过采取一些必要措施显著降低发生率, 同时内镜医师的经验技术与内镜助手的完美配合是不可或缺的。

4 参考文献

- 1 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕. 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1227-1229
- 2 苏鲁. 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 252-257
- 3 王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3075-3085
- 4 Rex DK. Real-time endoscopic pathology assessment of colorectal polyps. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 354 [PMID: 24122246 DOI: 10.1007/s11894-013-0354-0]
- 5 苏俊, 吴会超, 刘菲菲, 魏建国, 付俊国. 内镜下高频电切术治疗不同类型大肠息肉的安全性及可行性分析. 中国内镜杂志 2014; 7: 759-762
- 6 张轶群, 姚礼庆, 徐美东, 周平红, 高卫东. 结直肠大息肉的内镜下治疗. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 63-65
- 7 Lohsiriwat V. Colonoscopic perforation: incidence, risk factors, management and outcome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 425-430 [PMID: 20101766 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.425]
- 8 韩冰, 徐建华, 张其胜, 姚忆蓉. 肠息肉内镜治疗术后并发症回顾性分析. 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 1128-1131
- 9 窦伟. 内镜下治疗老年结肠大息肉78例临床分析. 中国内镜杂志 2011; 17: 318-319
- 10 许志杰, 余其林. 大肠息肉内镜下高频电凝切除术446例. 南华大学学报(医学版) 2010; 38: 546-547
- 11 周杰, 周勇. 肠镜下大肠息肉切除的临床观察. 现代预防医学 2011; 38: 794-795
- 12 徐存美, 王秀莲, 栗鹏. 内镜治疗大肠息肉临床疗效观察. 中国医药指南 2011; 16: 180-181
- 13 Choo WK, Subhani J. Complication rates of colonic polypectomy in relation to polyp characteristics and techniques: a district hospital experience. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2: 8-11 [PMID: 22586542]
- 14 Lee H, Cheoi KS, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Clinical features and predictive factors of coagulation syndrome after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm. *Gastric Cancer* 2012; 15: 83-90 [PMID: 21761134]
- 15 Cha JM, Lim KS, Lee SH, Joo YE, Hong SP, Kim TI, Kim HG, Park DI, Kim SE, Yang DH, Shin JE. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: a multicenter, retrospective, case-control study. *Endoscopy* 2013; 45: 202-207 [PMID: 23381948]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价

章志丹, 李鑫, 鲁翀

章志丹, 李鑫, 中国医科大学附属第一医院重症医学科 辽宁省沈阳市 110001

鲁翀, 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科 辽宁省沈阳市 110001

章志丹, 副教授, 主要从事脓毒症多器官功能障碍综合征方面的研究。

辽宁省自然科学基金优秀青年人才培养课题基金资助项目, No. 2014021078

作者贡献分布: 章志丹负责选题设计, 研究过程和数据分析和写作; 李鑫负责文献检索及数据分析处理参考文献; 鲁翀审校。

通讯作者: 鲁翀, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市南京街155号, 中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科。
13998318999@163.com

收稿日期: 2016-02-19

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-08

Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis

Zhi-Dan Zhang, Xin Li, Chong Lu

Zhi-Dan Zhang, Xin Li, Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Chong Lu, Department of Oncologic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: Outstanding Young Talent Cultivation Project of Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 2014021078

Correspondence to: Chong Lu, Associate Professor, Department of Oncologic Surgery, the First Affiliated

Hospital of China Medical University, 155 Nanjing Street, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. 13998318999@163.com

Received: 2016-02-19

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the association between prognosis and C-reactive protein (CRP) in patients with colorectal cancer.

METHODS: We systematically searched the relevant studies assessing prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer in PubMed and Embase database (up to May 2015). This meta-analysis was completed with hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) as effect measures, using Stata12.0 software. Subgroup and sensitivity analyses were also performed.

RESULTS: Twenty-one eligible studies were included in the present meta-analysis, including 4242 patients with colorectal cancer. Our results showed that elevated CRP was associated with poor survival in patients with colorectal cancer (overall survival: HR = 1.89, 95%CI: 1.52-2.35, $P < 0.001$; cancer-specific survival: HR = 2.08, 95%CI: 1.42-3.04, $P < 0.001$; disease-free survival: HR = 1.44, 95%CI: 1.25-1.67, $P < 0.001$). The subgroup analyses based on the sampling time, sample size and study region obtained similar results. Moreover, sensitivity analyses confirmed the stability of our results.

CONCLUSION: Our meta-analysis indicates that CRP is significantly associated with a poor

背景资料

结直肠癌是当今世界第三大常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关的致死率中位居第4位。目前, 结直肠癌的主要治疗手段是以手术为主, 辅以术前、术后放化疗的多科学综合治疗。但是, 结直肠癌的转移率和复发率仍然是影响患者预后的主要不良因素。

同行评议者

丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■ 研发前沿

近年来, 研究发现机体对肿瘤细胞的炎症反应与各类恶性肿瘤的预后相关, 如粒细胞-淋巴细胞比、血清白蛋白和格拉斯哥预后评分等。肿瘤相关炎症的研究有助于阐明炎症与肿瘤的关系和指导肿瘤的个体化临床治疗。

prognosis for patients with colorectal cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: C-reactive protein; Colorectal cancer; Prognosis

Zhang ZD, Li X, Lu C. Prognostic value of C-reactive protein in patients with colorectal cancer: Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2093-2101
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2093.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2093>

摘要

目的: 系统评价结直肠癌血中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对预后的影响。

方法: 在PubMed和Embase数据库中系统检索关于血中CRP和结直肠癌预后关系的文献, 文献检索日期截止至2015-05。使用Stata12.0统计软件对数据进行Meta分析, 以风险比(hazard risk, HR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)作为效应量。同时进行亚组和敏感性分析。

结果: 本研究共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者。我们的结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异。总生存率: HR = 1.89, 95%CI: 1.52-2.35($P < 0.001$); 肿瘤特异性生存率: HR = 2.08, 95%CI: 1.42-3.04($P < 0.001$); 无病生存率: HR = 1.44, 95%CI: 1.25-1.67($P < 0.001$)。基于取样时间、样本量和研究区域的亚组分析也得到相似的结果。此外, 敏感性分析证实了我们结果的稳定性、准确性和可靠性。

结论: 我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关。因此, CRP可以作为结直肠癌患者预后的重要指标。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: C反应蛋白; 结直肠癌; 预后

核心提示: 本文研究目的在于系统评价结直肠癌血中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对预后的影响。共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者。结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异, 基于取样时间、样本量和研究区域的亚组分析也得到相似的结果。

此外, 敏感性分析证实了结果的稳定性、准确性和可靠性。

章志丹, 李鑫, 鲁翀. 结直肠癌患者血中C反应蛋白对预后影响的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2093-2101
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2093.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2093>

0 引言

结直肠癌是当今世界第三大常见的恶性肿瘤, 在肿瘤相关的致死率中位居第4位^[1]。目前, 结直肠癌的主要治疗手段是以手术为主, 辅以术前、术后放化疗的多科学综合治疗。但是, 结直肠癌的转移率和复发率仍然是影响患者预后的主要不良因素。近年来, 研究发现机体对肿瘤细胞的炎症反应与各类恶性肿瘤的预后相关, 如粒细胞-淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血清白蛋白和格拉斯哥预后评分(glasgow prognostic score, GPS)等^[2-6]。肿瘤相关炎症的研究有助于阐明炎症与肿瘤的关系和指导肿瘤的个体化临床治疗。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一类被用于评价机体炎症反应的急性蛋白^[7]。在肝癌、肺癌等恶性肿瘤的研究中认为血中CRP水平可以作为预后指标^[8-11]。但是在结直肠癌中的意义尚有争议。有研究^[12,13]表明认为术前CRP不能预测结直肠癌患者预后。但与此同时也有研究^[14,15]表明术前CRP水平与预后相关。本研究通过Meta分析系统评价结直肠癌患者血中CRP和预后关系。

1 材料和方法

1.1 材料 对PubMed数据库和Embase数据库进行系统的电子检索, 检索日期截止至2015-05。检索语种限定为英文, 主要的检索词为: c-reactive protein、C reactive protein、CRP、colorectal cancer、colon cancer和rectal cancer。通过仔细筛选, 在检索出的所有文献中选出合格的文献。此外, 我们对相关文献的参考文献进行手动检索, 确认并获得上述检索策略未发现的相关文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: 纳入的文献应符合以下纳入标准: (1)文献的研究对象均为结、直肠癌患者; (2)研究类型为队列研究、病例对照研究或随机对照研究; (3)血液中CRP与结直肠癌

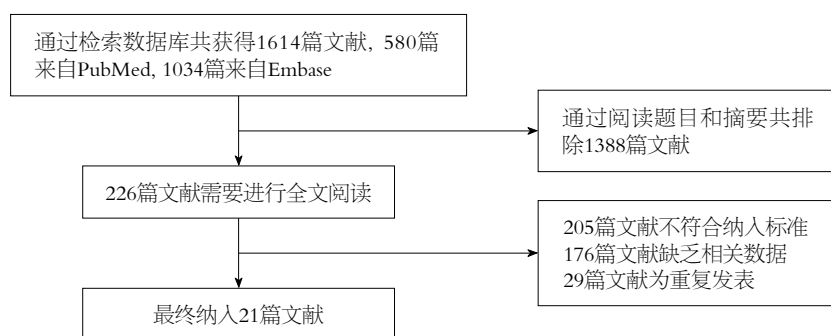


图1 文献筛选图.

■ 相关报道

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一类被用于评价机体炎症反应的急性蛋白. 在肝癌、肺癌等恶性肿瘤的研究中认为血中CRP水平可以作为预后指标. 但是在结直肠癌中的意义尚有争议.

患者预后的关系; (4)文献有明确的预后结局指标: 总生存率(overall survival, OS)、肿瘤特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)或无病生存率(disease-free survival, DFS); (5)文献的预后分析资料完整, 并提供相关原始数据; (6)如果多篇文献来自于同一团队和机构, 只纳入最近发表的文献.

1.2.2 排除标准: 若文献符合以下条件之一, 则不能纳入本研究: (1)文献的纳入患者包含非结直肠癌; (2)检测CRP的样本不是来自于血液; (3)文献未提供本研究所需的原始数据; (4)病例报告、综述、会议摘要及相关单臂研究; (5)来自于同一团队和机构的重复文章.

1.2.3 数据的提取: 每篇纳入文献的原始数据均由两位作者独立提取. 提取的数据包括: 文献第一作者、发表国家及年份、研究对象的性别、人数及年龄、检测样本的取样时间、CRP的截点值、CRP阳性率、随访时间和预后数据(OS、CSS或DFS). 对于时间-事件(time-event)性质的预后结局采用风险比(hazard risk, HR)及95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示. 对于未直接提取相关预后数据的文献, 我们采用Tierney设计的方法间接计算^[16]. 使用Cochran Q 检验和 I^2 统计量评价文献间的异质性^[17]. 若在校对两位作者所提取数据时发现有不一致的地方, 2位作者再次仔细阅读全文并讨论解决. 如果研究存在明显的发表偏倚, 我们另外采用剪补法评价发表偏倚对结果的影响. 根据取样时间、发表区域和样本量进行亚组分析. 此外, 使用分别除取每篇文献的敏感性分析评价结果的准确性和稳健性.

统计学处理 本研究所采用统计分析方法均使用Stata12.0统计软件(Stata Corporation,

College Station, TX, USA). $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义. Q 检验的 $P < 0.10$ 或者 $I^2 \geq 50\%$ 时认为研究间存在明显的异质性. 当研究间存在明显异质性时我们使用随机效应模型对数据进行分析, 否则使用固定模型对数据分析^[18]. 我们使用Begg's检验和Egger's检验方法评价发表偏倚.

2 结果

2.1 纳入文献的基线特点 通过检索策略共检索出相关文献1614篇, 阅读文献标题和摘要后共排除无关文献1388篇. 对剩余的文献进行全文阅读后, 排除205篇文献, 最终纳入21篇文献进行分析^[2,12-15,19-34](图1).

本研究共纳入21篇文献, 包含4242例结直肠癌患者. 文献样本量的平均数为202, 样本量的中位数为152(范围: 50-583). 纳入文献的发表时间分布在2003年至2015年之间. 文献分别来自于日本、意大利、加拿大、巴西、韩国、挪威、美国、瑞典、荷兰、希腊、英国. 根据取样时间, 14篇文献评价术前CRP水平与预后的关系, 1篇文献同时评价术前和术后CRP水平与预后的关系, 6篇未明确评价取样时间. 纳入文献的详细基线特征如表1.

2.2 CRP与结直肠癌总生存率的关系 在纳入的文献中, 共17篇文献^[2,12,13,15,19-21,24-29,31-34]评价CRP与结直肠癌总生存率的关系. 由于各研究间存在明显异质性($I^2 = 89.8\%$), 故我们采用随机效应模型, 合成结果显示结直肠癌患者血中CRP与总生存率相关且具有统计学差异($HR = 1.89$, 95%CI: 1.52-2.35, $P < 0.001$, 图2), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图3. 其中有11篇文献评价术前血中CRP与总生存率的关系, 检验结果显示各研究间存在明显

■ 创新盘点

本文研究是第一次全面、系统、定量地评价了血中CRP水平和结直肠癌患者预后的关系。研究共纳入21篇合格的文献, 共计4242例结直肠癌患者。结果显示结直肠癌患者血中CRP高水平与不良的总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异。

表 1 纳入文献的基线特点

作者	发表国家	样本量(男/女)	年龄(岁)	取样时间	CRP高水平率	结局变量
Shibutani等 ^[21] 2015	日本	81/63	64.0(29.0–91.0)	术前	53/144	CSS, PFS, OS
Mori等 ^[14] 2015	日本	87/65	66.9(35.0–89.0)	术前	33/152	DFS
Lumachi等 ^[19] 2014	意大利	51/40	66.0(47.0–79.0)	术前	48/91	OS
Hamilton等 ^[15] 2014	加拿大	34/18	61.0(29.0–86.0)	术前	25/52	OS
Takasu等 ^[12] 2013	日本	99/68	41–93	术前	29/167	OS
Spencer等 ^[20] 2013	巴西	583	NR	NR	291/583	PFS, OS
Lin等 ^[21] 2013	中国	70/53	NR	术前	30/123	OS
Lee等 ^[22] 2013	韩国	44/33	64.4(43.0–79.0)	术前	12/77	DFS
Kersten等 ^[23] 2013	挪威	232/293	73.0(31.0–97.0)	术前	252/525	DFS, CSS
Fukuchi等 ^[24] 2013	日本	70/42	66.0(31.0–85.0)	NR	NR	OS
Cooney等 ^[25] 2013	美国	216/152	64.80 ± 11.20	NR	NR	OS, CSS
Ishizuka等 ^[26] 2013	日本	112/57	NR	NR	NR	OS
Byström等 ^[27] 2012	瑞典	67/39	60.0(37.0–75.0)	NR	NR	OS
van de Poll等 ^[28] 2011	荷兰	32/18	65.00 ± 10.00	术前	19/42	OS
Zacharakis等 ^[29] 2010	希腊	298/243	60.33 ± 7.35	无手术	136/541	OS
Kwon等 ^[13] 2010	韩国	79/53	62.0(26.0–83.0)	术前	NR	DFS, OS
Nozoe等 ^[31] 2008	日本	75/41	37–91	术前	47/116	OS
Shiu等 ^[30] 2008	中国	140/72	70.0(28.0–91.0)	术前	109/212	CSS
Crozier等 ^[33] 2007	英国	99/81	NR	术前; 术后	80/180	CSS, OS
Wong等 ^[32] 2007	英国	106/64	64.00 ± 9.86	术前	54/170	DFS, OS
Chung等 ^[34] 2003	中国	99/73	NR	术前	61/172	OS

CSS: 肿瘤特异性生存率; DFS: 无病生存率; NR: 未报告; OS: 总生存率; CRP: C反应蛋白。

表 2 亚组分析结果

项目	OS			CSS			DFS		
	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> ² (%)	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> ² (%)	<i>n</i>	95%CI	<i>I</i> ² (%)
总体分析	17	1.893[1.522–2.353]	89.80	5	2.079[1.423–3.038]	55.80	7	1.443[1.248–1.669]	0.00
时间									
术前	11	2.876[1.859–4.449]	71.60	4	2.458[1.397–4.324]	65.60	6	1.523[1.216–1.909]	0.00
区域									
亚组	8	1.445[1.138–1.835]	83.90	2	2.802[0.870–9.024]	57.10	5	1.505[1.155–1.960]	0.00
非亚组	9	2.291[1.621–3.238]	86.40	3	2.019[1.246–3.271]	68.30	2	1.417[1.190–1.686]	0.00
样本量									
≥150	8	1.627[1.158–2.286]	91.10	4	2.279[1.370–3.792]	66.90	4	1.446[1.234–1.695]	2.10
<150	9	2.556[1.633–4.000]	89.70	/			3	1.426[0.993–2.049]	0.00

CSS: 肿瘤特异性生存率; DFS: 无病生存率; OS: 总生存率。

异质性($I^2 = 71.6\%$), 使用随机效应模型合成的结果依然提示血中CRP高水平患者的总生存率明显低于CRP低水平患者的总生存率($HR = 2.88$, $95\%CI: 1.86-4.45$, $P < 0.001$)。为探索研究间的区域和纳入的样本量是否会对结果产生影响, 我们进行了亚组分析, 亚组分析的结果显示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变(亚洲组: $HR = 1.45$, $95\%CI: 1.14-1.84$, $P =$

0.003 ; 非亚洲组: $HR = 2.29$, $95\%CI: 1.62-3.24$, $P < 0.001$); 样本量 ≥ 150 : ($HR = 1.63$, $95\%CI: 1.16-2.29$, $P = 0.005$); 样本量 < 150 : ($HR = 2.56$, $95\%CI: 1.63-4.00$, $P < 0.000$)(表2)。

2.3 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系 在纳入的文献中, 共5篇文献^[2,23,25,30,33]评价CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系。由于各研究间存在明显异质性($I^2 = 55.8\%$), 故我

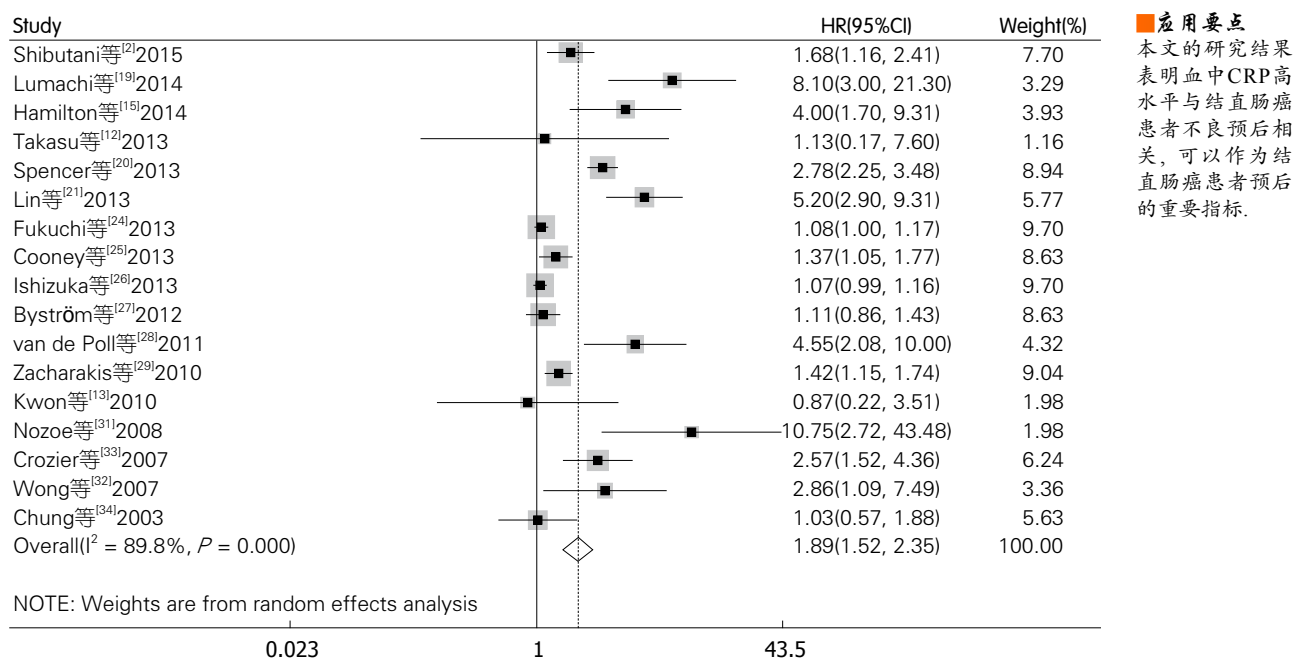


图2 CRP与结直肠癌总生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

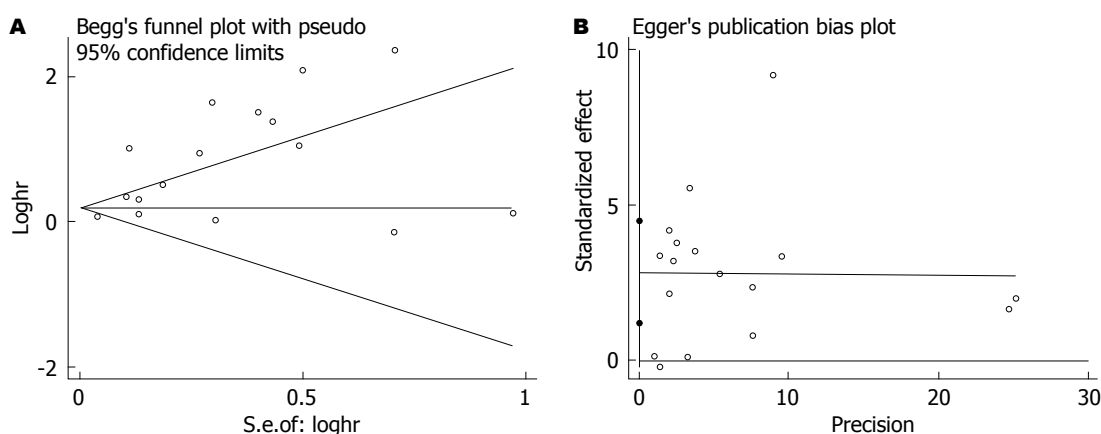


图3 CRP与结直肠癌总生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

们采用随机效应模型, 结果显示结直肠癌患者血中CRP与不良的肿瘤特异性生存率相关且具有统计学差异($HR = 2.08$, $95\%CI: 1.42-3.04$, $P < 0.001$, 图4), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图5. 其中有4篇文献评价术前血中CRP与肿瘤特异性生存率的关系, 检验结果显示各研究间存在明显异质性($I^2 = 65.6\%$), 结果提示血中CRP水平与患者的肿瘤特异性生存率相关($HR = 2.46$, $95\%CI: 1.40-4.32$, $P = 0.002$). 基于研究区域和样本量进行的亚组分析提示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变, 具体结果详如表2.

2.4 CRP与结直肠癌无病生存率的关系 在纳入的文献中, 共7篇文献^[2,12-14,20,22,32]评价CRP与

结直肠癌无病生存率的关系. 各研究间无明显异质性($I^2 = 0.00\%$), 故我们采用固定效应模型, 合成结果显示结直肠癌患者血中CRP与无病生存率相关且具有统计学差异($HR = 1.44$, $95\%CI: 1.25-1.67$, $P < 0.001$, 图6), 使用Begg's和Egger's评价发表偏倚的结果如图7. 其中有6篇文献评价术前血中CRP与无病生存率的关系, 结果显示CRP高水平患者的无病生存率明显低于CRP低水平患者的无病生存率($HR = 1.52$, $95\%CI: 1.22-1.91$, $P < 0.001$), 且各研究间无明显异质性. 基于研究区域和样本量, 我们进行了亚组分析. 亚组分析的结果显示研究区域和样本量对结果未产生实质性改变(亚洲组: $HR = 1.51$, $95\%CI: 1.16-1.96$, $P = 0.002$; 非亚洲组: $HR =$

■名词解释

CRP: 是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质(急性蛋白)。CRP可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用, 从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。

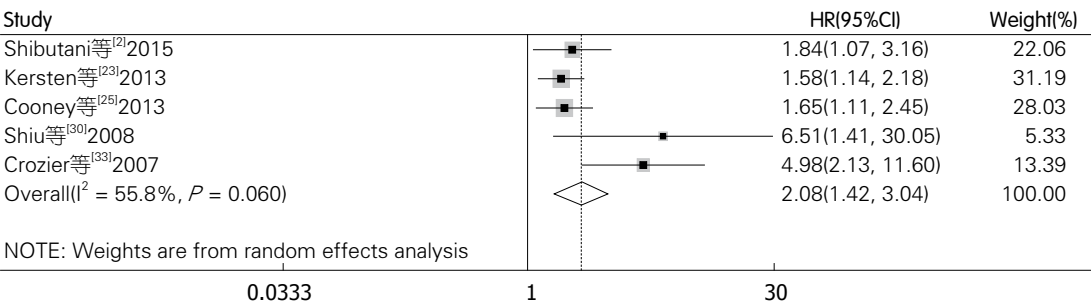


图 4 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

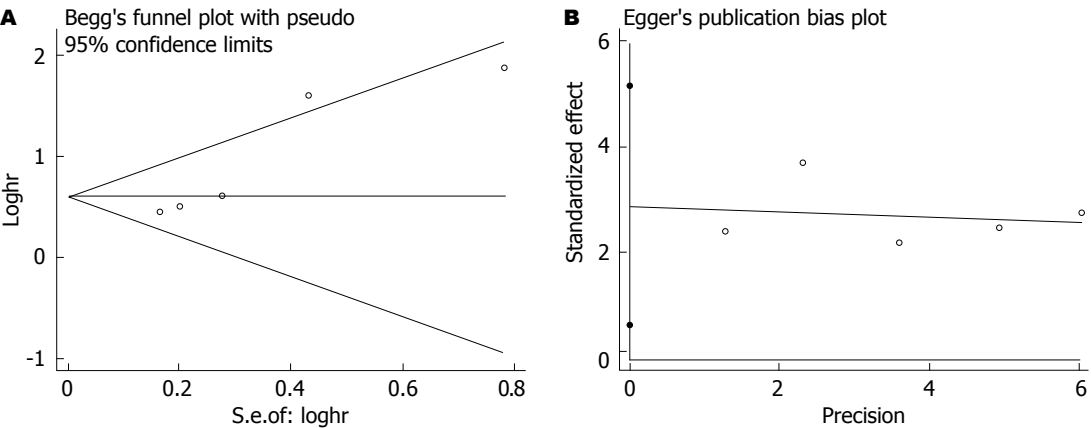


图 5 CRP与结直肠癌肿瘤特异性生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

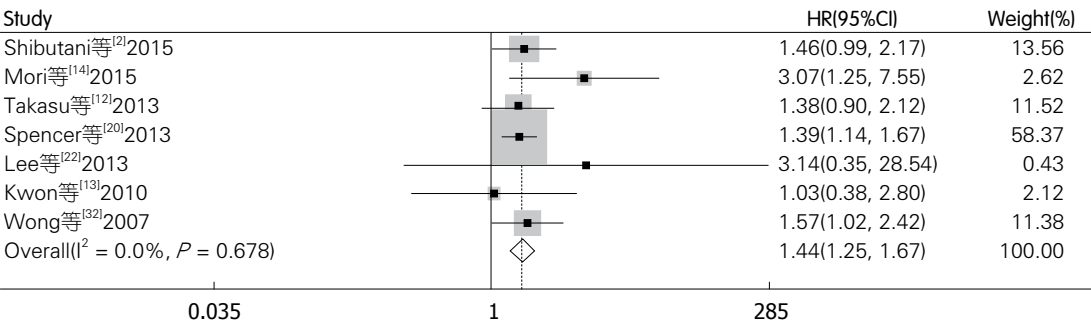


图 6 CRP与结直肠癌无病生存率的关系. CRP: C反应蛋白.

1.42, 95%CI: 1.19-1.69, $P<0.001$; 样本量 ≥ 150 : HR = 1.45, 95%CI: 1.23-1.70, $P<0.001$; 样本量 <150 : HR = 1.43, 95%CI: 0.99-2.05, $P = 0.055$), 具体结果详如表2.

2.5 敏感性分析 敏感性分析的结果显示各个文献未明显主导本研究的结果, 证实结果具有良好的稳定性、准确性和可靠性.

3 讨论

近年来, 多数研究表明肿瘤的发生和进展与机体炎症有着密切的关系, 而且表明炎症在肿瘤的预后中起到关键作用^[35,36]. 有研究认为血中

CRP水平可以作为肿瘤预后的评价指标. 但是CRP在结直肠癌患者中预后价值尚存争议并且结论未达成一致意见. 因此我们进行本次研究探索CRP与结直肠癌患者预后的关系.

本研究是第一次全面、系统、定量地评价了血中CRP水平和结直肠癌患者预后的关系. 研究共纳入21篇合格的文献, 共计4242例结直肠癌患者. 我们的结果显示结直肠癌患者血中CRP高水平与不良的总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异(总生存率: HR = 1.89, 95%CI: 1.52-2.35, $P<0.001$; 肿瘤特异性生存率: HR = 2.08, 95%CI:

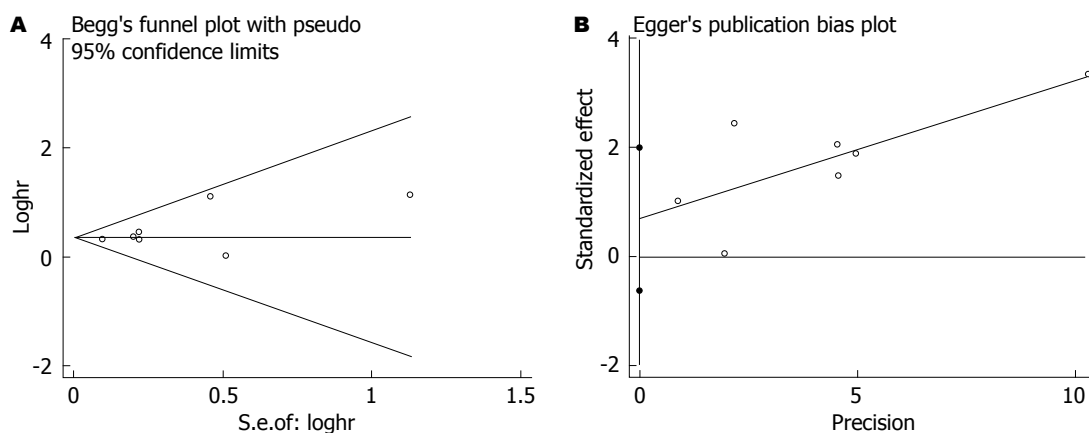


图7 CRP与结直肠癌无病生存率的偏倚评价. A: Begg's检验图; B: Egger's检验图. CRP: C反应蛋白.

同行评价

本文使用Meta分析的方法,系统评价结直肠癌患者血中CRP对预后的影响,共纳入21篇文献,包含4242例结直肠癌患者.结果显示结直肠癌患者血中CRP水平与总生存率、肿瘤特异性生存率和无病生存率相关且具有统计学差异.内容客观,分析方法成熟,观点真实,具有一定的科学意义.

1.42-3.04, $P < 0.001$; 无病生存率: $HR = 1.44$, 95%CI: 1.25-1.67, $P < 0.001$). 为探索取样时间、研究区域和纳入样本量是否会对结果产生影响,我们进行了亚组分析.亚组分析的结果均显示血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关.此外,敏感性分析证实了我们结果的稳健性.总之,我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关,可以作为结直肠癌患者预后的重要指标.

肿瘤的进展是个复杂的过程,不仅与肿瘤所处的内环境有关,还与肿瘤细胞与机体细胞间相互作用有关.近年来,研究^[37]表明肿瘤细胞引发的机体系统炎症与肿瘤预后相关.我们的结果也证实了作为炎症标志物的CRP与结直肠癌预后相关.但是关于CRP高水平与不良预后的深层机制仍然不清.可能的解释是肿瘤的进展能造成局部组织的损伤或坏死,该过程引起局部非特异性炎症进而引起CRP的升高.同时有研究^[38-40]表明CRP高水平往往预示机体存在着利于肿瘤转移、进展的内环境,如CRP与血管内皮生长因子、白介素1和白介素6等相关. CRP高水平还与结直肠癌淋巴结浸润、肿瘤大小相关^[23,30].此外,机体免疫在肿瘤进展中起到重要的抑制作用,而肿瘤淋巴细胞浸润却与CRP水平呈负相关关系^[41].因此,CRP的高水平能预测结直肠癌患者不良的预后. CRP对预后的具体机制及CRP是否可以作为结直肠癌患者预后的预测指标需要大样本、多中心的临床研究.针对以炎症引起的肿瘤不良预后,目前多项研究^[42,43]表明阻断炎症途径能有效提高结直肠癌患者的预后.

在我们的研究中存在着局限性: (1)我们纳

入的都是非随机对照试验,存在着混杂偏倚,即使我们进行了亚组分析探讨一些因素对结果的影响但是我们仍然无法消除所有潜在的混杂偏倚; (2)我们的纳入文献的研究间存在着一定的异质性,在各研究间,患者纳入的不一致性、CRP检测方法上及截点值设定的不一致都可能是本研究异质性的重要来源之一,即使我们进行了亚组分析,但是研究间的异质性仍不能完全消除; (3)由于各纳入文献检测CRP所使用的仪器不一致,对CRP的截点值未作明确的统一,而我们的研究也不能确定最佳的截点值用于判断结直肠癌患者的预后; (4)我们的研究是基于已发表的数据,而我们有些数据是通过有效的发表数据间接推算出来的,因此可能会对结果有一定影响.

总之,我们的研究结果表明血中CRP高水平与结直肠癌患者不良预后相关.因此,CRP可以作为结直肠癌患者预后的重要指标.

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative serum C-reactive protein level in patients with stage IV colorectal cancer. *Surg Today* 2015; 45: 315-321 [PMID: 24817059 DOI: 10.1007/s00595-014-0909-1]
- 3 Choi WJ, Cleghorn MC, Jiang H, Jackson TD, Okrainec A, Quereshy FA. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Better Prognostic Serum Biomarker than Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Resection for Nonmetastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 603-613 [PMID: 25900206 DOI: 10.1245/s10434-015-4571-7]

- 4 Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 1047-1051 [PMID: 18043109]
- 5 Choi KW, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B, Paik IW, Lee H. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 309-313 [PMID: 24949322 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181454171]
- 6 Sugimoto K, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. *Dig Surg* 2012; 29: 503-509 [PMID: 23392422 DOI: 10.1159/000346002]
- 7 Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C, Sorensen AC, Raeburn CD, Harken AH. Diagnostic implications of C-reactive protein. *Arch Surg* 2003; 138: 220-224 [PMID: 12578424 DOI: 10.1001/archsurg.138.2.220]
- 8 Zhao X, Luo J, Li B, Liu S, Li D. The association between preoperative serum C-reactive protein and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection--a retrospective study. *PLoS One* 2015; 10: e0116909 [PMID: 25602444 DOI: 10.1371/journal.pone.0116909]
- 9 Shin JH, Kim CJ, Jeon EJ, Sung CO, Shin HJ, Choi J, Yu E. Overexpression of C-reactive Protein as a Poor Prognostic Marker of Resectable Hepatocellular Carcinomas. *J Pathol Transl Med* 2015; 49: 105-111 [PMID: 25812732 DOI: 10.4132/jptm.2015.01.19]
- 10 Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ. Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 2012; 53: 111-117 [PMID: 22187240 DOI: 10.3349/ymj.2012.53.1.111]
- 11 Srimuninnimit V, Ariyapanya S, Nimmannit A, Wonglaksanapimon S, Akewanlop C, Soparattanapaisarn N. C-reactive protein as a monitor of chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (CML study). *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 2: S199-S207 [PMID: 22574550]
- 12 Takasu C, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Nishioka M, Morimoto S, Yoshikawa K, Miyatani T, Kashiwara H, Utsunomiya T. Impact of C-reactive protein on prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 507-511 [PMID: 23635436]
- 13 Kwon KA, Kim SH, Oh SY, Lee S, Han JY, Kim KH, Goh RY, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim HJ, Kwon HC, Lee JH. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 203 [PMID: 20465852 DOI: 10.1186/1471-2407-10-203]
- 14 Mori K, Toiyama Y, Saigusa S, Fujikawa H, Hiro J, Kobayashi M, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Tanaka K, Mohri Y, Kusunoki M. Systemic Analysis of Predictive Biomarkers for Recurrence in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Surgery. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2477-2487 [PMID: 25840921 DOI: 10.1007/s10620-015-3648-2]
- 15 Hamilton TD, Leugner D, Kopciuk K, Dixon E, Sutherland FR, Bathe OF. Identification of prognostic inflammatory factors in colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2014; 14: 542 [PMID: 25069793 DOI: 10.1186/1471-2407-14-542]
- 16 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16 [PMID: 17555582 DOI: 10.1186/1745-6215-8-16]
- 17 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560 [PMID: 12958120 DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557]
- 18 Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol* 2009; 62: 97-128 [PMID: 18001516 DOI: 10.1348/000711007X255327]
- 19 Lumachi F, Basso SM, Santeufemia DA, Ermani M, Lo Re G, Chiara GB. Preoperative serum C-reactive protein and its prognostic significance in patients with stage III-IV colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 7263-7266 [PMID: 25503158]
- 20 Spencer SK, Pommier AJ, Morgan SR, Barry ST, Robertson JD, Hoff PM, Jürgensmeier JM. Prognostic/predictive value of 207 serum factors in colorectal cancer treated with cediranib and/or chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 109: 2765-2773 [PMID: 24149180 DOI: 10.1038/bjc.2013.649]
- 21 Lin M, Huang J, Zhu J, Shen H. Elevated pre-treatment levels of high sensitivity C-reactive protein as a potential prognosticator in patients with colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1369-1374 [PMID: 24255664 DOI: 10.3892/etm.2013.1350]
- 22 Lee WS, Baek JH, You DH, Nam MJ. Prognostic value of circulating cytokines for stage III colon cancer. *J Surg Res* 2013; 182: 49-54 [PMID: 23010514 DOI: 10.1016/j.jss.2012.08.051]
- 23 Kersten C, Louhimo J, Ålgars A, Lahdesmaki A, Cvancerova M, Stenstedt K, Haglund C, Gunnarsson U. Increased C-reactive protein implies a poorer stage-specific prognosis in colon cancer. *Acta Oncol* 2013; 52: 1691-1698 [PMID: 24102179 DOI: 10.3109/0284186X.2013.835494]
- 24 Fukuchi M, Kuwabara K, Tsuji Y, Baba H, Ishibashi K, Chika N, Hatano S, Matsuzawa T, Kumamoto K, Kumagai Y, Mochiki E, Ishida H. C-reactive protein is a negative independent factor in patients with stage IV colorectal cancer undergoing oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 5051-5055 [PMID: 24222149]
- 25 Cooney RV, Chai W, Franke AA, Wilkens LR, Kolonel LN, Le Marchand L. C-reactive protein, lipid-soluble micronutrients, and survival in colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1278-1288 [PMID: 23677577 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0199]
- 26 Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical significance of

- tumor pathology for postoperative survival of patients undergoing surgery for stage IV colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3291-3297 [PMID: 22843904]
- 27 Byström P, Berglund Å, Nygren P, Wernroth L, Johansson B, Larsson A, Glimelius B. Evaluation of predictive markers for patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2012; 51: 849-859 [PMID: 22974092 DOI: 10.3109/0284186X.2012.705020]
 - 28 van de Poll MC, Klaver YL, Lemmens VE, Leenders BJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. C-reactive protein concentration is associated with prognosis in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1067-1073 [PMID: 21476028 DOI: 10.1007/s00384-011-1187-7]
 - 29 Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, Felekouras E, Antoniou E, Polyzos A, Sarantonis J, Syrios J, Zografos G, Papalambros A, Tsavaris N. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2010; 30: 653-660 [PMID: 20332485]
 - 30 Shiu YC, Lin JK, Huang CJ, Jiang JK, Wang LW, Huang HC, Yang SH. Is C-reactive protein a prognostic factor of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 443-449 [PMID: 18172726 DOI: 10.1007/s10350-007-9133-z]
 - 31 Nozoe T, Mori E, Takahashi I, Ezaki T. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator of colorectal carcinoma. *Surg Today* 2008; 38: 597-602 [PMID: 18612783 DOI: 10.1007/s00595-007-3680-8]
 - 32 Wong VK, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 96: 222-225 [PMID: 17211465 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603558]
 - 33 Crozier JE, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1028-1032 [PMID: 17437250 DOI: 10.1002/bjs.5706]
 - 34 Chung YC, Chang YF. Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 369-373 [PMID: 12655256 DOI: 10.1097/00042737-200304000-00006]
 - 35 Mariani F, Sena P, Roncucci L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9716-9731 [PMID: 25110410 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9716]
 - 36 Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-e503 [PMID: 25281468 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3]
 - 37 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]
 - 38 Miki C, Konishi N, Ojima E, Hatada T, Inoue Y, Kusunoki M. C-reactive protein as a prognostic variable that reflects uncontrolled up-regulation of the IL-1-IL-6 network system in colorectal carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 970-976 [PMID: 15309885 DOI: 10.1023/B:DDAS.0000034556.48527.6e]
 - 39 Vidal-Vanaclocha F, Fantuzzi G, Mendoza L, Fuentes AM, Anasagasti MJ, Martín J, Carrascal T, Walsh P, Reznikov LL, Kim SH, Novick D, Rubinstein M, Dinarello CA. IL-18 regulates IL-1beta-dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 734-739 [PMID: 10639148 DOI: 10.1073/pnas.97.2.734]
 - 40 Groblewska M, Mroczko B, Sosnowska D, Szmitkowski M. Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1583-1590 [PMID: 22609487 DOI: 10.1016/j.cca.2012.05.009]
 - 41 Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, McArdle CS. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 651-654 [PMID: 15700032 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602419]
 - 42 Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545 [PMID: 11229684 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0]
 - 43 Li P, Wu H, Zhang H, Shi Y, Xu J, Ye Y, Xia D, Yang J, Cai J, Wu Y. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1419-1425 [PMID: 25239119 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308260]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义

■背景资料

调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近些年来研究比较热门的一种T淋巴细胞亚群, 参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中, Treg细胞增多能激活免疫调节网络, 抑制机体的抗肿瘤免疫效应, 在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用, 从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活, 抑制效应性CD4⁺CD8⁺T细胞的活化增殖, 并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒, 使肿瘤细胞逃逸, 躲避免疫杀伤。所以Treg细胞在进展期直肠癌细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着极其重要的作用。

■同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

张毅勋, 江波, 刘海义, 山西省肿瘤医院结直肠外科 山西省太原市 030013

王海波, 山西省肿瘤医院放疗科 山西省太原市 030013

张毅勋, 主治医师, 主要从事大肠癌的诊断和治疗方面的研究。

作者贡献分布: 张毅勋参与课题设计、研究过程、试剂提供; 王海波参与课题设计与数据分析; 江波与刘海义参与课题设计。

通讯作者: 张毅勋, 主治医师, 030013, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院结直肠外科。
zhyixun_2001@163.com

收稿日期: 2016-03-17

修回日期: 2016-04-07

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-08

Effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery

Yi-Xun Zhang, Hai-Bo Wang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu

Yi-Xun Zhang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Hai-Bo Wang, Department of Radiotherapy, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yi-Xun Zhang, Attending Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, 3 Zhigongxin Street, Xinghualing District, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China. zhyixun_2001@163.com

Received: 2016-03-17

Revised: 2016-04-07

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To observe the effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells (Treg) and cellular immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery.

METHODS: Eighty-two patients with advanced rectal cancer before surgery at the Shanxi Cancer Hospital Colorectal Surgery from May 2014 to December 2015 were selected and randomized into either a Lienal polypeptide injection group (Group A, 42 cases) or a routine treatment group (Group B, 40 cases). Flow cytometry was used to analyze the proportions of Treg cells, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, natural killer (NK) cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the peripheral blood by indirect immunofluorescence before and after surgery.

RESULTS: Both groups of patients were suggested to have a weakened immune system before treatment. The differences in immune cell proportions between the two groups were not significant preoperatively ($P > 0.05$). Compared with preoperative values, the proportion of CD4⁺T cells significantly decreased while the proportion of CD8⁺T cells significantly increased in the two groups after treatment ($P < 0.05$). NK cells were not statistically different in the two groups between before and after surgery ($P > 0.05$). In group B, the proportion of Treg cells after surgery was

significantly lower than preoperative value ($7.38\% \pm 0.07\%$ vs $10.37\% \pm 0.54\%$, $P = 0.000$). The difference was also observed in group A ($6.3\% \pm 0.06\%$ vs $10.46\% \pm 0.92\%$, $P = 0.000$). In addition, the proportion of Treg cells in group B was significantly lower than that in group A postoperatively ($7.38\% \pm 0.07\%$ vs $6.3\% \pm 0.06\%$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: Lial polypeptide injection can improve the immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery and lower levels of Treg cells, suggesting that reducing Treg cells may be one of the mechanisms for Lial polypeptide injection to improve the immune function.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced rectal tumor; Immune function; Regulatory T cells

Zhang YX, Wang HB, Jiang B, Liu HY. Effect of Lial polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

摘要

目的: 观察脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的影响。

方法: 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院结直肠外科进展期直肠癌患者82例, 随机分配为脾多肽组(A组: 42例)和常规治疗组(B组: 40例), A组在常规治疗(B组)基础上术后给予脾多肽注射液治疗10 d。用间接免疫荧光法分别检测患者手术前3 d及手术后2 wk外周血中Treg细胞、 $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的比例, 以及 $CD4^+$ T细胞/ $CD8^+$ T细胞, 观察免疫细胞比例的变化。

结果: 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下, 各免疫细胞比例两组之间无统计学差异($P > 0.05$)。与手术前对比, 两组治疗后均出现 $CD4^+$ T细胞比例下降(A组: $t = 2.311$, $P = 0.026$; B组: $t = 4.909$, $P = 0.000$)、 $CD8^+$ T细胞比例升高(A组: $t = 2.415$, $P = 0.020$; B组: $t = 6.384$, $P = 0.000$), $CD4^+$ T细胞/ $CD8^+$ T细胞下

降(A组: $t = 3.267$, $P = 0.002$; B组: $t = 6.964$, $P = 0.000$), 而NK细胞无统计学差异(A组: $t = 1.002$, $P = 0.322$; B组: $t = 0.511$, $P = 0.612$)。术后2 wk患者两组之间 $CD4^+$ T细胞比例($t = 2.231$, $P = 0.029$)、 $CD8^+$ T细胞比例($t = 2.151$, $P = 0.035$), $CD4^+$ T细胞/ $CD8^+$ T细胞($t = 3.473$, $P = 0.001$)均有统计学差异, 而NK细胞($t = 0.220$, $P = 0.827$)无统计学差异。对于Treg细胞, 术前两组之间无统计学差异($t = 0.552$, $P = 0.583$), 术后两组均有统计学差异。A组($t = 69.408$, $P = 0.000$)与B组($t = 39.521$, $P = 0.000$)患者手术后Treg细胞较术前均明显下降, A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显($t = 68.977$, $P = 0.000$)。

结论: 脾多肽注射液能够提高进展期直肠癌患者术后免疫功能, 同时降低患者围术期Treg细胞水平, 这可能是脾多肽注射液提高患者免疫功能的途径之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 进展期直肠癌; 免疫功能; 调节性T细胞

核心提示: 本文旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响, 但在研究过程中发现, 脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时, 进一步降低术后患者调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)水平。尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调, 可能引发有效的抗肿瘤免疫反应。从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义. 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一。在我国, 直肠癌发病率超过大肠癌总数的50%。进展期直肠癌患者大多数细胞免疫功能低下, 而调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)可对机体免疫反应起负向调节作用^[1,2]。脾多肽注射液通过促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞, 触发和增强机体对感染的抵抗力, 对机体免疫功能有双向调节作用, 能够纠正机体免疫功能

■ 研究前沿

本文在研究中发现, 进展期直肠癌术后Treg细胞较术前明显增高, 可能与免疫功能下降有关, 而脾多肽注射液可以改善这一状况, 提示, 减少Treg细胞数量是脾多肽注射液提高免疫功能途径之一。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

■应用要点

本文发现可扩大样本含量继续研究,可能有助于研究脾多肽注射液提高免疫功能的作用机制。

紊乱,本研究旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响,但在研究中过程中,我们发现,脾多肽注射液可降低外周血Treg水平,可能成为脾多肽注射液改善进展期直肠癌细胞免疫功能的机制之一,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院收治的经组织病理学检查证实为进展期直肠腺癌的患者82例。纳入标准:(1)年龄<75岁;(2)经计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、腔内超声或正电子发射断层成像CT(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等检查并经术后病理明确诊断为进展期直肠癌;(3)术前患者细胞免疫功能低下;(4)围术期患者不使用或不同时使用其他免疫制剂。排除标准:(1)同时性多原发癌、家族性腺瘤性息肉病、炎性肠病或合并其他系统恶性疾病;(2)患有风湿性疾病,免疫功能缺陷或免疫系统疾病;(3)既往有服用激素类药物病史;(4)急性肠梗阻需急诊剖腹探查患者;(5)正在参加其他药物的临床试验者;(6)一般情况较差,严重营养不良患者;(7)有肝、肾功能障碍(肝肾功能指标高于正常值上限20%)。

1.2 方法 将82例术前细胞免疫功能低下的进展期直肠癌患者随机分配为脾多肽组(A组)和常规治疗组(B组),术前对两组患者年龄、性别、组织学分化程度、肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移及术前新辅助例数给予统计学分析,两组之间无统计学差异。B组给予常规术后治疗;A组除上述治疗外,在患者术后当日开始给予脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)10 mL溶入500 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉输注,1次/d,连续输注10 d。分别于手术前3 d和手术后2 wk采集患者清晨空腹抽取外周静脉全血标本2 mL,于15℃-25℃下保存。6 h内分别取待检静脉全血100 μL于4个上样管中,分别加入用不同荧光素标记的单抗组合(间接免疫荧光法):(1)抗CD3单抗-Per CP标记(CD3 Per CP-Cy5.5)和抗CD4单抗-FITC标记(CD4 FITC);(2)CD3 Per CP-Cy5.5和抗CD8单抗-PE标记(CD8 PE);

(3)抗CD3单抗-FITC标记(CD3 FITC)和抗CD16⁺56单抗-PE标记(CD16⁺56 PE);(4)CD4 FITC、抗CD25单抗-APC标记(CD25 APC)和抗CD127单抗-PE标记(CD127 PE)。震荡混匀后常温孵育20 min,加入红细胞裂解液850 μL裂解10 min,再以1500 r/min离心7 min,用PBS冲洗1次,然后,取200 μL PBS悬浮细胞上机检测,比较两组患者手术前后外周静脉血中Treg细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的百分比及CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞的变化。采用FACSDiva软件分析数据结果。

统计学处理 采用SPSS16.0软件包进行统计分析。所有计量资料均以mean±SD表示,两组间手术前或手术后同期比较采用成组t检验,组内手术前后的比较均采用配对t检验,构成比比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较 共纳入82例患者,其中A组患者42例, B组40例。两组患者手术治疗前临床病理特征的差异均无统计学意义(表1)。

2.2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例及Treg细胞的变化 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下,各免疫细胞比例两组之间无统计学差异($P>0.05$)。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4⁺ T细胞比例下降、CD8⁺ T细胞比例升高, CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞下降,均有统计学差异($P<0.05$),而NK细胞无统计学差异($P>0.05$)。术后2 wk患者两组之间CD4⁺ T细胞比例、CD8⁺ T细胞比例, CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞均有统计学差异($P<0.05$),而NK细胞无统计学差异($P>0.05$)。对于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异, A组与B组患者手术后Treg细胞均明显下降($P<0.05$), A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

进展期直肠癌患者因为术前新辅助放化疗、营养、手术创伤^[3],肿瘤消耗,患者精神压力等原因导致细胞免疫功能低下^[4],而患者的细胞免疫功能不仅与肿瘤的发生、发展密切相关,而且对判断治疗效果和评估疾病预后有

表 1 两组患者相关信息比较

临床病理特征	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	58.98 ± 16.05	59.25 ± 13.46	$t = -0.084$	0.933
性别			$\chi^2 = 0.447$	0.504
男	22	18		
女	20	22		
组织学分化			$\chi^2 = 1.946$	0.378
腺癌 I 级	10	8		
腺癌 II 级	24	19		
腺癌 III 级	8	13		
肿瘤大小(cm)	5.05 ± 0.61	5.03 ± 0.60	$t = 0.167$	0.868
浸润深度			$\chi^2 = 0.186$	0.666
T3	19	20		
T4	23	20		
N分期			$\chi^2 = 0.790$	0.374
N0	9	12		
N+	33	28		
新辅助情况			$\chi^2 = 0.006$	0.936
新辅助放化疗患者	28	27		
常规手术患者	14	13		

同行评价

本文研究内容有一定的实用性和新颖性,科学性和可读性较好。

重要的参考价值^[5]。改善进展期直肠癌患者围术期免疫功能是必要的。脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成的多肽、游离氨基酸、核酸、总糖组成的无菌水溶液,分子量<6000道尔顿,对机体免疫功能有双向调节作用,能够纠正机体免疫功能紊乱,提高淋巴细胞免疫功能,促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞;增强机体非特异性免疫功能,触发和增强机体对感染的抵抗力。此外,脾多肽还可以抑制细胞糖酵解,使肿瘤缺乏能量来源,造成肿瘤细胞代谢过程发生障碍,阻止G₀、G₁期肿瘤细胞不能向增殖、分裂期发展,从而达到抗癌效果。

进展期直肠癌患者由于上述种种原因,免疫功能低下,尤其是手术本身对患者的打击,将进一步降低患者的免疫功能。本课题对进展期直肠癌患者围术期给予脾多肽注射液,以期提高围术期患者免疫功能,利于疾病恢复。结果显示:两组患者治疗前细胞免疫功能均低下,但各免疫细胞比例的两组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4⁺ T细胞比例下降、CD8⁺ T细胞比例升高,CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞下降,差异均有统计学差异(均 $P<0.05$);术后2 wk患者上述指标两组之间有统计学差异(均 $P<0.05$)。结

果表明进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能较术前明显减低,脾多肽注射液可以提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能。在检测过程中,我们发现:关于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异,A组与B组患者手术后明显下降,A组患者较B组患者的Treg细胞比例明显下降($P<0.05$)。

Treg细胞是抑制机体对肿瘤的免疫应答^[6],导致肿瘤逃逸,促进肿瘤生长的T淋巴细胞的一个亚群,细胞表面分子CD25高水平表达、CD127低水平表达为主要特征^[7,8],即CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} Treg。有研究^[9]在小鼠组织中首先发现,他参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中,Treg细胞增多能激活免疫调节网络,抑制机体的抗肿瘤免疫效应,在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用,从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活,抑制效应性CD4⁺CD8⁺ T细胞的活化增殖^[10],并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒,使肿瘤细胞逃逸,躲避免疫杀伤^[11,12]。所以Treg细胞在肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着及其重要的作用。刘天舒等^[13]研究表明大肠癌患者外周血Treg细胞比例较正常人群显著增高,反应大肠癌患者免疫系统存在抑制状态。Betts等^[14]研究发现,术前结

表 2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例的比较

分组	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t值	P值
Treg细胞				
手术前	10.46 ± 0.92	10.37 ± 0.54	0.552	0.583
手术后	6.35 ± 0.06	7.38 ± 0.07	68.977	0.000
t值	69.408	39.521		
P值	0.000	0.000		
CD4 ⁺ T细胞				
手术前	32.72 ± 7.98	34.05 ± 7.79	0.763	0.448
手术后	29.71 ± 5.51	26.98 ± 5.60	2.231	0.029
t值	2.311	4.909		
P值	0.026	0.000		
CD8 ⁺ T细胞				
手术前	29.27 ± 10.34	26.38 ± 8.82	1.364	0.176
手术后	33.37 ± 8.11	36.69 ± 5.69	2.151	0.035
t值	2.415	6.384		
P值	0.020	0.000		
CD4 ⁺ T细胞/CD8 ⁺ T细胞				
手术前	1.29 ± 0.60	1.47 ± 0.60	1.306	0.195
手术后	0.99 ± 0.39	0.75 ± 0.18	3.473	0.001
t值	3.267	6.964		
P值	0.002	0.000		
NK细胞				
手术前	19.59 ± 11.21	18.59 ± 10.62	0.417	0.678
手术后	17.35 ± 8.80	17.74 ± 7.02	0.220	0.827
t值	1.002	0.511		
P值	0.322	0.612		

直肠癌患者外周血活性Treg细胞水平要显著高于正常对照组,而在手术解除肿瘤负荷后则有明显的下降,并于术后12 mo下降接近正常水平.此外,有研究发现,术前Treg细胞对机体抗肿瘤免疫反应的抑制作用与术后患者的肿瘤复发相关.发生局部淋巴结或远处转移患者与未转移结直肠癌患者相比,外周血中Treg细胞比例显著增高^[15,16].

本研究在总结脾多肽注射液提高进展期直肠癌患者术后免疫功能的同时发现,使用脾多肽注射液组患者Treg细胞较常规治疗组患者进一步下降,并且差异有统计学意义($P<0.05$).换言之,脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时,进一步降低术后患者Treg细胞水平.机体内尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调,可能引发有效的抗肿瘤免疫反应.从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据.但此种治疗是否可以降低患者复发率,提高生存期,还有待

于进一步临床观察.

4 参考文献

1 Formica V, Cereda V, Nardecchia A, Tesaro M, Roselli M. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12407-12419 [PMID: 25253941 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12407]

2 Darrasse-Jèze G, Podsypanina K. How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T-cells shape the early immunological events in tumor development. *Front Immunol* 2013; 4: 292 [PMID: 24133490]

3 Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, Bear HD, Takabe K. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery* 2013; 153: 771-778 [PMID: 23489938 DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.002]

4 Clark CE, Beatty GL, Vonderheide RH. Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer. *Cancer Lett* 2009; 279: 1-7 [PMID: 19013709 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.037]

5 Pernot S, Terme M, Voron T, Colussi O,

- Marcheteau E, Tartour E, Taieb J. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3738-3750 [PMID: 24833840 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3738]
- 6 Dai J, Liu B, Li Z. Regulatory T cells and Toll-like receptors: what is the missing link? *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 528-533 [PMID: 19539562 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.027]
- 7 Klein S, Kretz CC, Krammer PH, Kuhn A. CD127(low/-) and FoxP3(+) expression levels characterize different regulatory T-cell populations in human peripheral blood. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 492-499 [PMID: 19940860 DOI: 10.1038/jid.2009.313]
- 8 王海波, 刘海义, 苏文, 张毅勋, 冯毅, 卢艳军. 直肠癌新辅助治疗后肿瘤缓解与外周血中调节性T细胞的关系. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 50-53
- 9 徐为, 付海啸, 邱磊, 宋军, 张宝福, 郑骏年. 调节T淋巴细胞在结肠癌组织中不同部位的浸润及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1749-1750
- 10 王建升, 帖彦清, 张立志, 吕元鹏, 宋津晓. 结直肠腺瘤和结直肠癌患者外周血Tc17和Treg细胞的变化. *中华微生物学和免疫学杂志* 2013; 33: 648-652
- 11 张燕, 李红岩, 蔡建辉. CD4+CD25+Treg细胞对肿瘤特异性CTL杀伤效果的影响. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1859-1861
- 12 朱晓文, 王欣, 朱尤庆, 陈志芬, 蓝海, 吴洲清, 陈家宽. CD4+CD25+叉头框蛋白p3+调节性T细胞在结直肠癌中抑制肿瘤免疫的机制. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 1578-1582
- 13 刘天舒, 李玲, 赵娜, 朱理玮. 大肠癌患者中调节性T细胞的表达及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 1016-1017
- 14 Betts G, Jones E, Junaid S, El-Shanawany T, Scurr M, Mizen P, Kumar M, Jones S, Rees B, Williams G, Gallimore A, Godkin A. Suppression of tumour-specific CD4+ T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1163-1171 [PMID: 22207629 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300970]
- 15 赵丽微, 盖晓东, 杨淑艳. CD4+CD25+FOXP3+调节性T细胞与结直肠癌关系研究进展. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1698-1700
- 16 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值

俞 杭, 朱守朝, 许硕贵

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是消化系统许多疾病的重要致病原。成人感染率达40%-60%, 初治的失败率超过了30%。微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 激发机体免疫力, 然而是否可提高根除率尚不明确。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵, 上海长海医院急诊内科 上海市 200433

俞杭, 住院医师, 急性胰腺炎的基础和临床研究。

作者贡献分布: 俞杭与朱守朝对本文贡献均等; 本课题由许硕贵设计; 俞杭与朱守朝完成研究、收集数据及论文撰写。

通讯作者: 许硕贵, 教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海长海医院急诊内科. xsg200433@163.com
电话: 021-35358228

收稿日期: 2016-03-13
修回日期: 2016-03-21
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-05-08

Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu

Hang Yu, Shou-Chao Zhu, Shuo-Gui Xu, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Shuo-Gui Xu, Professor, Department of Emergency Medicine, Shanghai Changhai Hospital, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. xsg200433@163.com

Received: 2016-03-13
Revised: 2016-03-21
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication.

METHODS: Two hundred and twenty *H. pylori*-

infected patients after failed initial treatment were randomized into either a study group ($n = 110$) or a control group ($n = 110$). The control group was treated with rabeprazole, amoxicillin and furazolidone. The study group was additionally given Bifico on the basis of the drugs used in the control group. The rate of *H. pylori* eradication, relief of gastrointestinal symptoms and incidence of adverse reactions at 4 wk after treatment were compared in the two groups.

RESULTS: The rate of *H. pylori* eradication by per-protocol (PP) analysis in the study group (87.0%) was significantly higher than that in the control group (72.2%). The rate of *H. pylori* eradication by intention-to-treat (ITT) analysis in the study group (85.5%) was also significantly higher than that in the control group (70.9%). The rate of relief of epigastric distention in the study group (99.1%) was significantly higher than that in the control group (78.7%). The rate of relief of belching in the study group (96.3%) was also significantly higher than that in the control group (81.5%). The incidence of adverse reactions in the study group (1.9%) was significantly lower than that in the control group (9.3%).

CONCLUSION: Bifico can improve the efficacy of rescue therapy for *H. pylori* eradication, with higher *H. pylori* eradication rate and less adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bifico; *Helicobacter pylori*; Eradication

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

Yu H, Zhu SC, Xu SG. Value of Bifico in rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2108>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2108>

摘要

目的: 研究培菲康在初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗的疗效及安全性。

方法: 以2015-01/06在上海长海医院等5家医院门诊经标准方案初治失败的*H. pylori*阳性的功能性消化不良患者220例, 1:1随机分为研究组和对照组, 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d。治疗结束后4 wk行¹⁴C尿素呼气试验评估疗效, 并观察患者的症状改善情况以及不良反应等安全性评价。

结果: 符合方案集(per-protocol, PP)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, 意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。上腹胀研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 嗝气研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 以上各项二者的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 培菲康; 幽门螺杆菌; 根除

核心提示: 本研究纳入初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)失败的补救治疗患者220例, 对照组采用雷贝拉唑+阿莫西林+呋喃唑酮的三联方案, 研究组在此三联方案的基础上加用培菲康, 研究组*H. pylori*根除率显著优于对照组, 患者的上腹胀及嗝气也明显改善, 且研究组的不良反应发生率亦远低于对照组。

俞杭, 朱守朝, 许硕贵. 培菲康在补救方案根除幽门螺杆菌中的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2108-2112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2108.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种寄生于人体胃黏膜组织的致病微生物, 属革兰氏阴性菌, 是消化系统许多疾病的重要致病原。1994年世界卫生组织已经将其列为I类致病因子^[1], 与胃癌的发生有明确相关性。我国*H. pylori*的感染率总体上仍然很高, 成人感染率达40%-60%^[2], 尽管有多种根除方案, 由于耐药的日益严重, 初治的失败率超过了30%^[3]。所以补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 进而提出了“以菌治菌”的治疗理念^[4], 联合应用微生态制剂成为研究的热点, 然而是否可提高根除率尚不明确^[5]。上海长海医院、长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院共5家医院门诊自2015-01/06进行培菲康在补救初治*H. pylori*失败的补救治疗的临床研究, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/06在上海长海医院等5家医院的门诊诊断为功能性消化不良, 并且*H. pylori*阳性, 接受标准三联7 d疗法根除*H. pylori*失败的患者。入选标准: (1)年龄18-65岁; (2)有明确的上腹胀、嗝气等伴随的临床表现; (3)无心、肺、肝、肾疾病, 无糖尿病及肿瘤病史; (4)治疗前4 wk没有服用抗生素和抑酸药; (5)不处于妊娠或哺乳期; (6)对研究的药物都不过敏; (7)患者签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。终止研究标准: (1)出现患者无法耐受的不良反应; (2)患者要求退出; (3)患者未按研究流程方案服药; (4)失访。依据上述标准, 本研究在上海长海医院入选60例患者, 上海长征医院、仁济医院、中山医院及华山医院各入选40例患者, 总共纳入220例患者, 采用随机数字表法按1:1分为研究组和对照组。二组患者在性别、年龄以及临床表现等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。培菲康, 上海信宜药厂有限公司, 国药准字: S10950032; 雷贝拉唑钠肠溶片, 成都迪康制药有限公司, 国药准字H20040715; 阿莫西林胶囊, 澳美制药, 医药产品注册号: HC20080020及呋喃唑酮片, 四

■ 研发前沿

*H. pylori*补救治疗就越来越受到重视, 许多方案在临床中探索, 因为微生态制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡, 应用益生菌制剂, 提出“以菌治菌”的治疗理念, 联合应用微生态制剂成为研究的热点。

■ 相关报道

吕志发等综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

■创新亮点

本研究是多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展, 纳入病例较多, 完成研究比例高, 研究组的*H. pylori*根除率高; 患者临床症状改善尤其明显, 有效缓解率在96%以上; 不良反应发生率更低, 仅1.9%, 远低于对照组的9.3%。

川大聚制药有限公司, 国药准字H51020089. *H. pylori*检测仪器型号为海得威HUBP-01. 检测试剂由深圳市中核海得威生物科技有限公司生产。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组采用雷贝拉唑10 mg+阿莫西林1000 mg+呋喃唑酮100 mg, 2次/d, 14日疗程。研究组在对照组基础上加用培菲康2粒, 2次/d, 14日疗程。

1.2.2 *H. pylori*根除疗效判定: 以碳14-尿素呼气试验(¹⁴C-urea breath test, ¹⁴C-UBT)作为判定的方法。¹⁴C-UBT: 研究对象空腹进行¹⁴C-UBT, 按说明书操作步骤进行, 测定样品中¹⁴C每分钟衰变数(dpm), 以dpm/mmol CO₂表示, ≥100 dpm/mmol CO₂为*H. pylori*阳性。所有患者在治疗后1 mo复诊, 行呼气试验, 阴性者认为根除成功。

1.2.3 临床疗效及不良反应: 记录患者治疗前后的主要临床症状(上腹胀、嗝气)的改善情况, 分为完全缓解(症状完全消失)、部分缓解(症状减轻)及无改善(症状类似甚至加重), 以完全缓解+部分缓解为有效。观察患者不良反应(主要是恶心呕吐及腹泻便秘等)发生情况。

1.2.4 随访复查: 采用患者回医院门诊复查的方式完成。

统计学处理 应用SPSS16.0软件进行统计处理。分别采用符合方案集(per-protocol, PP)分析和意向性治疗原则(intention-to-treat, ITT)分析计算两种方案根除率。采用 χ^2 检验比较率的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究完成情况 研究组和对照组各有2例患者失访, 最终完成研究的患者是每组108例。

2.2 两组患者*H. pylori*根除情况 PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%(94/108), 优于对照组的72.2%(78/108), 二者的差异有统计学意义($P<0.05$); ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%(94/110), 优于对照组的70.9%(78/110), 二者的差异也有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者的上腹胀和嗝气的改善情况 研究组的上腹胀缓解有效率为99.1%, 明显优于对照组的有效率78.7%, 二者的差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。研究组的嗝气缓解有效率为96.3%, 明显优于对照组的有效率81.5%, 二者的

差异亦有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.4 两组患者的不良反应发生情况 研究组的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。研究组出现恶心和呕吐各1例, 予吗丁啉对症处理后缓解; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例, 予吗丁啉及胃复安口服后缓解。研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者, 患者诉症状较轻, 分别予黄连素及乳果糖处理后缓解。

3 讨论

*H. pylori*是一种螺旋形、对生长条件要求比较高的细菌, 是从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜中分离出来的。他与慢性胃炎、消化性溃疡及胃癌有较为密切的相关性^[6]。我国自然人群胃内*H. pylori*检出率在30%-80%, 而且以1%-2%的速度快速增加^[7]。所以根除*H. pylori*显得越来越重要, 然而随着耐药的出现, 初次根除失败的病例越来越多, 探索补救治疗尤其是有效安全的治疗方案非常迫切。

培菲康的主要成分是双歧杆菌三联活菌散, 可直接补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 促进机体对营养物的消化, 合成机体所需的维生素, 激发机体免疫力。吕志发等^[8]综述了微生态制剂辅助治疗*H. pylori*感染的进展, 认为益生菌能够抑制*H. pylori*与胃黏膜上皮细胞的黏附、抑制引起的炎症反应、可以辅助根除治疗, 然而是否能够提高根除率尚无统一意见。

本研究作为多中心随机对照研究, 在上海地区5家医院开展的研究表明, PP分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为87.0%, 优于对照组的72.2%, ITT分析显示, 研究组的*H. pylori*根除率为85.5%, 优于对照组的70.9%。彭栋柱等^[9]以84例*H. pylori*阳性患者为研究对象, 进行了培菲康联合标准三联疗法根除*H. pylori*的研究, 结果根除率达到92.9%, 当然该研究纳入的是初治患者, 高于本研究的根除率是正常的, 因为本研究的对象都是初治失败的患者。郭义茹等^[10]以186例患者为研究对象, 开展了益生菌、铋剂分别联合标准三联根除*H. pylori*的研究, 结果益生菌组的根除率为83.87%, 与本研究的根除率是一致的。闵国清

■应用要点

本研究在5家医院开展, 多中心随机对照研究, 说服力较强, 表明培菲康联合应用可以达到既提高*H. pylori*的根除率, 进而明显改善患者的临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用培菲康辅助根除*H. pylori*提供了证据。

表 1 两组患者的上腹胀与暖气改善情况 ($n = 108$)

分组	症状	完全缓解	部分缓解	无缓解	有效率(%)
研究组	上腹胀	64	43	1	99.1
	暖气	71	33	4	96.3
对照组	上腹胀	36	49	23	78.7 ^a
	暖气	54	34	20	81.5 ^a

^a $P < 0.05$ vs 研究组.

表 2 两组患者的不良反应发生情况 ($n = 108$)

分组	恶心	呕吐	腹泻	便秘	合计	发生率(%)
研究组	1	1	0	0	2	1.9
对照组	3	2	2	3	10	9.3 ^a

^a $P < 0.05$ vs 研究组.

■ 名词解释

¹⁴C 尿素呼气试验: *H. pylori* 可产生高活性的尿素酶. 当患者服用 ¹⁴C 标记的尿素后, 如患者的胃内存在 *H. pylori* 感染, 胃中的尿素酶可将尿素分解为氨和 ¹⁴C 标记的 CO₂, ¹⁴C 标记的 CO₂ 通过血液经呼气排出, 收集呼出的气体, 通过分析呼气中 ¹⁴C 标记的 CO₂ 的含量即可判断患者是否存在 *H. pylori* 感染.

等^[11]以160例初治失败的患者为研究对象, 开展了含铋剂或者凝结芽孢杆菌的四联方案, 结果含凝结芽孢杆菌的四联方案的根除率达91.1%, 高于含铋剂的77.2%, 表明益生菌在补救治疗中的疗效是肯定的. 这些研究充分说明在加用培菲康后, 改善了胃肠道的菌群, 使初治失败的病例在进行补救治疗时根除药物可以发挥更好的作用; 同时, 培菲康抑制胃黏膜的炎症反应, 使根治药物尤其是抗生素耐药的可能性降低, 从而起到辅助根治的作用. 当然, 随着初治失败病例的增多, *H. pylori* 根除的补救治疗越来越受到重视, 许多学者做出有益的探索. 李丽等^[12]观察356例 *H. pylori* 初治失败的患者开展了三倍剂量的兰索拉唑与含铋剂的四联方案的随机对照研究, 结果发现两组治疗结束时有效率分别达到98.88%与98.31%, 这一结果是非常理想的, 进一步阅读文献发现该研究初治是标准三联疗法, 补救治疗时换用环丙沙星或甲硝唑等, 总之该研究结果是优于我们的研究. 郑小丽等^[13]开展了左氧氟沙星三联疗法在补救治疗中的研究, 以126例初治失败需行补救治疗的患者为对象, 结果根除率为83.9%. 这些报道与本研究的结果是一致的, 都在不同程度上改善了根除率, 为临床应用提供了新的证据.

本研究纳入的患者以功能性消化不良为主, 上腹胀和暖气是这类患者的主要临床症状. 培菲康通过改善胃肠道内菌群平衡进而改善

胃肠道的微生态环境, 可以改善患者的上腹胀及暖气的情况. 本研究中患者上腹胀在研究组的有效缓解率为99.1%, 优于对照组的78.7%; 暖气的症状研究组的有效缓解率为96.3%, 优于对照组的81.5%; 说明培菲康在缓解症状方面的优势更加明显; 进一步分析, 患者这两个主要症状的有效缓解率是明显高于 *H. pylori* 根除率, 表明即使没有根除 *H. pylori* 的病例, 患者的症状也得到改善, 对于患者的临床症状改善是有意义的, 减少患者的痛苦, 树立根除 *H. pylori* 的信心. 这与Rosania等^[14]的研究报道是一致的, 即使单用益生菌不能根除 *H. pylori*, 但是联合应用可以提高根治率, 改善症状.

本研究表明培菲康不但能够提高根除率, 改善患者症状, 而且也可以减轻不良反应的情况. 本研究中, 研究组患者的不良反应发生率是1.9%, 低于对照组的9.3%, 二者的差异有统计学意义($P < 0.05$). 研究组出现恶心和呕吐各1例; 对照组出现恶心和呕吐分别为3例和2例. 研究组没有出现腹泻及便秘, 对照组出现2例及3例患者. 曾丽妮等^[15]在一项纳入150例患者的研究中有50例患者采用培菲康联合标准三联的方案, 结果采用培菲康的患者不良反应发生率仅10%, 而同时不用培菲康的患者不良反应发生率在30%以上, 差异有统计学意义. 谢睿等^[16]在益生菌或铋剂四联方案治疗 *H. pylori* 的对照研究发现, 加用双歧杆菌的50例患者的不良反应为16%, 而不用双歧杆菌的在26%以

■同行评价

本文是多中心随机、对照的临床研究, 设计合理, 样本量大, 是较好的研究。该研究表明培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。

上, 他们之间的差异有统计学意义。这些研究都说明益生菌在减轻不良反应方面的优势, 他能够补充人体正常生理细菌, 调整肠道菌群平衡, 抑制并清除肠道中致病菌, 减少肠源性毒素的产生, 减轻不良反应。进而在根除*H. pylori*的过程中, 尽最大可能减轻由药物导致的不良反应对患者服药依从的影响, 从而使治疗顺利完成。

总之, 培菲康在补救方案根除*H. pylori*中是安全有效的, 既提高了根除率, 改善了临床症状, 又减轻不良反应的发生, 为临床应用提供了依据。当然, 进一步的前瞻性研究仍是需要的。

4 参考文献

- 1 International Agency for Cancer Research. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 238-241
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 3 杨雪, 高采平, 邱春华. 不同四联补救方案根除幽门螺杆菌疗效比较研究. 中国实用内科杂志 2015; 35: 424-426
- 4 金静怡, 张振玉. 国内益生菌制剂在根除幽门螺杆菌治疗的现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2936-2941
- 5 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302547]
- 6 高丽平, 张耀华, 张红旗. 2010年周口地区健康成人幽门螺杆菌感染情况调查. 中国医药导刊 2010; 12: 2135-2136
- 7 林三仁. 消化内科学高级教程(13版). 北京: 人民军医出版社, 2009: 180-181
- 8 吕志发, 谢勇. 微生态制剂辅助治疗幽门螺杆菌感染的研究进展. 中国全科医学 2013; 16: 2067-2070
- 9 彭栋柱, 王中原. 培菲康联合三联疗法根除幽门螺杆菌的临床观察. 中国生化药物杂志 2014; 34: 137-138
- 10 郭义茹, 杨玉杰, 李晓霞. 益生菌、铋剂分别联合标准三联与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果比较. 临床消化病杂志 2015; 27: 90-93
- 11 闵国清, 谢丹, 黄艳辉, 杨淑玲, 孔德钊. 四联根除幽门螺杆菌补救疗法对照分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2012; 2: 10-13
- 12 李丽, 李晶晶. 幽门螺杆菌补救治疗方案的对比. 中外医疗 2012; 23: 57, 59
- 13 郑小丽, 许乐. 左氧氟沙星三联疗法在幽门螺杆菌补救治疗中的疗效. 中国医药导刊 2013; 15: 554-555
- 14 Rosania R, Minenna MF, Giorgio F, Facciorusso A, De Francesco V, Hassan C, Panella C, Ierardi E. Probiotic multistrain treatment may eradicate *Helicobacter pylori* from the stomach of dyspeptics: a placebo-controlled pilot study. Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11: 244-249 [PMID: 22452604 DOI: 10.2174/187152812800392698]
- 15 曾丽妮, 练海燕, 潘美云. 培菲康联合三联疗法与含铋剂四联疗法在治疗幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3174-3177
- 16 谢睿, 杨晓钟, 高成城, 吴尚农, 马天恒. 标准三联加益生菌疗法和铋剂四联方案治疗幽门螺杆菌感染的对照研究. 山西医科大学学报 2014; 45: 1180-1182

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



以绞窄性小肠梗阻为首发表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军, 赣南医学院第一附属医院消化内科 江西省赣州市 341000

叶艳清, 主治医师, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 叶艳清负责论文书写; 谢云负责查找资料; 张蕾与谢军负责指导治疗。

通讯作者: 叶艳清, 主治医师, 341000, 江西省赣州市青年路23号, 赣南医学院第一附属医院消化内科。
gnmu2002@126.com
电话: 0797-8685609

收稿日期: 2016-03-04
修回日期: 2016-03-15
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-05-08

Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review

Yan-Qing Ye, Yun Xie, Lei Zhang, Jun Xie

Yan-Qing Ye, Yun Xie, Lei Zhang, Jun Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yan-Qing Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, 23 Qingnian Road, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. gnm2002@126.com

Received: 2016-03-04
Revised: 2016-03-15
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-05-08

Abstract

The clinical manifestations of anticoagulant rodenticide poisoning include subcutaneous bleeding, alimentary tract bleeding, urinary tract bleeding, vaginal bleeding, and even visceral hemorrhage. Strangulated intestinal obstruction is a rare manifestation of rodenticide poisoning and may lead to misdiagnosis. Here, we report a case of anticoagulant rodenticide poisoning with strangulating intestinal obstruction as initial manifestation. We also performed a literature review to raise clinicians' awareness of atypical anticoagulant rodenticide poisoning.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Strangulated intestinal obstruction; Rodenticide poisoning; Clinical manifestation

Ye YQ, Xie Y, Zhang L, Xie J. Anticoagulant rodenticide poisoning with strangulated intestinal obstruction as initial manifestation: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2113-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2113>

摘要

抗凝血灭鼠剂中毒可表现为皮下黏膜、消化系、泌尿道甚至内脏出血, 以肠梗阻表现则罕见, 且容易误诊。现报道以绞窄性小肠梗阻为首发表现且病程中出现呕血的抗凝血灭鼠剂1例。该患者曾在基层医院误诊, 并

■背景资料

以肠梗阻为首发表现的抗凝血类灭鼠药中毒较罕见, 极易误诊, 应引起临床工作人员的重视。

■同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■ 研究前沿

抗凝血类灭鼠药中毒确诊较困难, 常需进行毒物检测, 但对于慢性中毒者则较为困难, 临床上快速毒物检测需进一步探索。

结合相关文献进行分析, 旨在提高临床医师对于不典型抗凝血灭鼠剂中毒的认识。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 绞窄性小肠梗阻; 灭鼠剂中毒; 首发表现

核心提示: 抗凝血类灭鼠药中毒常表现为局部或全身出血症状, 以肠梗阻为首发表现罕见。尽早明确诊断及接受正确治疗是预后的关键。

叶艳清, 谢云, 张蕾, 谢军. 以绞窄性小肠梗阻为首表现的抗凝血灭鼠剂中毒1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2113-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2113>

0 引言

抗凝血灭鼠剂属慢性中毒毒物, 临床常有此类灭鼠剂中毒的报道。其临床表现常为全身多处出血如皮肤黏膜出血、消化道出血、泌尿道出血、阴道出血甚至内脏出血等, 但以肠梗阻合并消化道出血为表现罕见。现将赣南医学院第一附属医院1例以绞窄性小肠梗阻为首发症状的抗凝血灭鼠剂中毒病例报道如下。

1 病例报告

患者女性, 58岁, 无大量饮酒史, 否认肝病史, 因“全腹胀痛伴呕血5 d”于2015-02-02入当地医院住院, 患者诉5 d前出现全腹胀痛, 伴呕血、肛门停止排气及排便, 当地医院行外院腹部平片提示肠梗阻, 当地医院予禁食、胃肠减压、止血等对症治疗后, 症状无明显好转, 遂于2015-02-03凌晨转入赣南医学院第一附属医院; 入院体查: 体温36.6℃, 血压107/60 mmHg, 急性病容, 贫血貌, 浅表淋巴结不大, 全身皮肤水肿, 腹平, 全腹压痛及反跳痛, 肝脾肋下触诊不满意, 移动性浊音(+), 肠鸣音弱约1次/min; 入院后完善相关检查, 全腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 绞窄性小肠梗阻, 建议CT血管造影(CT angiography, CTA)检查, 腹盆腔积液(血); 全腹部CT增强(图1): 绞窄性小肠梗阻, 肠系膜上动静脉通畅, 腹盆腔积血、积液; 血分析: 白细胞(white blood cell, WBC): $12.85 \times 10^9/L$, N: 0.77, 血红蛋白(hemoglobin, HGB): 56 g/L, 血小板(platelet, PLT): $184 \times 10^9/L$; 肝

功能: 白蛋白(albumin, Alb): 27.2 g/L, 余未见明显异常; 电解质、淀粉酶、血糖、心肌酶、血脂未见明显异常; 凝血分析: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT): 41.5 s, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT): 67.5 s, PT-INR: 3.76, FIB: 2 g/L, D-二聚体: 17.98 mg/L; 结合患者腹部CT考虑绞窄性小肠梗阻, 急请胃肠外科会诊, 胃肠外科医生考虑患者凝血功能差且原因不明, 手术风险极高, 建议继续保守治疗; 同时请血液科会诊, 认为不排除获得性凝血因子缺乏症, 建议完善凝血11项、3P试验, 同时补充维生素K1、补新鲜血浆、输注红细胞等治疗, 凝血11项: Factor II: 10.6%, Factor V: 145.9%, Factor VII: 2.5%, Factor VIII: 143.3%, Factor IX: 6.1%, Factor X: 11.2%(以上指标, 赣南医学院第一附属医院参考值均为70%-150%), PT: 60.5 s, APTT: 66.6 s, PT-INR: 5.35, FIB: 2.28 g/L; 3P试验: 阴性; 患者凝血11项呈现凝血因子II、VII、IX、X明显减少, 而凝血因子V、VIII则正常, 而凝血因子则为维生素K依赖性凝血因子, 遂再次追问病史, 患者半年前有使用灭鼠剂(溴敌隆、大卫)拌米饭灭鼠史6次, 每次均用手直接搅拌晃撒药, 且后未立即洗手, 撒药周围并未及时打扫, 考虑为慢性灭鼠药中毒, 经输浓缩红细胞、血浆及补充维生素K1, 同时补充白蛋白及利尿等治疗后, 患者腹部胀痛症状缓解, 无呕血及血便, 大便通畅, 复查凝血分析: 凝血分析: PT: 11.9 s, APTT: 28.6 s, PT-INR: 1.03, FIB: 2.02 g/L, D-二聚体: 1.2 mg/L; 血分析: WBC: $4.14 \times 10^9/L$, HGB: 87 g/L, PLT: $291 \times 10^9/L$; 腹部CT提示左侧部分肠管周围脂肪间隙模糊, 腹膜增厚, 提示炎性改变, 未见肠梗阻及腹盆腔积液, 治愈出院, 并嘱出院后继续口服维生素K3, 随访半年后病情平稳, 未再发生出血及腹痛。最后诊断为: (1)慢性灭鼠药中毒; (2)肠梗阻; (3)消化道出血; (4)失血性贫血(重度); (5)腹腔出血。

2 讨论

灭鼠剂是一种可以杀死啮齿类动物, 常用于杀灭鼠类动物的化合物^[1]。目前, 灭鼠剂按作用时效可分2大类, 分别是以毒鼠强及氟乙酰胺为代表作用神经系统的急性灭鼠剂和以抗凝血类为代表的慢性灭鼠剂。大多数灭鼠剂都对人、

■ 相关报道

目前已有的研究报道了灭鼠药中毒误诊病例总共6例, 最初均没有确诊, 甚至1例以阴道出血、腹腔出血及失血性休克误诊为功能性子宫出血行急诊手术治疗, 手术未见明确出血部位, 后经追问病史才明确。对于隐匿性抗凝血类灭鼠药中毒极易误诊, 需引起注意。

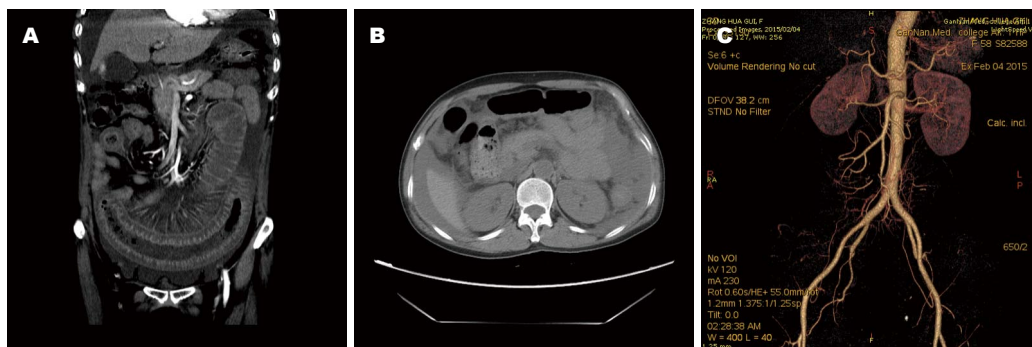


图1 病例检查图片. A: 腹部CT提示绞窄性小肠梗阻; B: 腹部CT提示腹盆腔积液、积血; C: 腹部CTA提示肠系膜上动脉通畅. CT: 计算机断层扫描; CTA: CT血管造影.

应用要点

本文通过详实的临床资料及诊治过程, 报告起病隐匿的抗凝血类灭鼠药中毒1例, 并综合国内文献说明对于不明确原因的多部位出血, 需考虑有无灭鼠药中毒可能, 为避免类似误诊提供临床参考.

动物有较强毒性. 特别是速效类毒性更大, 且作用迅速; 而缓效类则潜伏期长, 容易与一些内科疾病混淆. 急性灭鼠剂因其起效快, 无特效解毒药, 对人危害性极大, 国家明令禁止使用, 一般推荐使用慢性灭鼠剂. 抗凝血灭鼠剂是目前市面上最常见的慢性灭鼠剂, 其主要作用机制是通过竞争性抑制维生素K1的代谢从而影响凝血酶原及相关部分凝血因子II、VII、IX、X的合成, 导致出凝血时间延长. 同时其代谢产物还能直接损伤毛细血管内皮细胞, 毛细血管通透性增加, 导致临床上出现出血症状^[2].

本例患者入院时主要症状有全腹胀痛及呕血, 结合外院影像学, 诊断考虑肠梗阻并上消化道出血, 但入院后患者出凝血功能提示PT及APTT明显延长. 临床上, 对于PT及APTT均延长要考虑存在共同途径的凝血因子缺陷, 如遗传性和获得性FX、FV、凝血酶原和纤维蛋白原缺乏症, 获得性者主要见于肝脏疾病、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、副癌综合征以及抗凝剂使用者^[3]. 经入院后完善相关检查, 并反复追问病史, 我们排除了严重肝病、DIC及肿瘤性疾病, 不除外灭鼠药中毒的可能, 后续凝血11项查证维生素K依赖凝血因子(II、VII、IX、X)活性明显降低, 而给予维生素K1静脉补充后PT、APTT迅速恢复正常; 结合患者既往病史, 最终确诊为慢性灭鼠药中毒.

人误服灭鼠药一般至少3-4 d才出现症状, 而且有蓄积作用. 中毒量少者可无出血症状, 不治自愈. 只有蓄积达到一定剂量时多表现为广泛的出血, 首先为皮肤或黏膜下出血, 如血尿、鼻出血、牙龈出血、皮下出血, 而重者则

可表现为咯血、呕血、便血及其他重要内脏出血如阴道出血, 甚至并发脑出血等. 本例患者, 起病以肠梗阻及呕血为主要表现, 如腹胀痛、肛门停止排气及排便、腹部影像学符合“肠梗阻”特征, 赣南医学院第一附属医院CT增强也诊断为“肠梗阻及腹腔内出血”, 甚至考虑手术治疗, 因患者出凝血分析提示PT及APTT明显延长, 建议保守治疗, 而请血液内科会诊, 考虑“获得性凝血因子缺乏症”后, 进一步继续完善相关检查, 同时追问病史, 最终才得以正确诊断, 经病因治疗后症状完全缓解, 临床上极为少见. 目前文献报道均为消化道吸收多见, 而本例患者则考虑为皮肤反复接触吸收导致, 也较罕见, 这也提醒使用抗凝血类灭鼠药者需注意, 灭鼠药可从皮肤吸收, 除了误服外, 也需尽量避免直接皮肤接触, 同时接触后尽量注意清洗. 结合病程演变过程, 考虑患者为中毒后导致了严重的肠腔内大量出血及腹腔内出血, 同时大量白蛋白丢失导致了肠壁水肿, 从而影响了肠道蠕动, 出现急性肠梗阻症状, 而随患者出凝血功能纠正, 症状缓解.

因此, 对存在以下表现者应高度怀疑鼠药中毒可能: 平素身体健康, 突发不明原因的多部位出血; 血小板正常, PT、APTT明显延长; 维生素K1诊断性治疗有显效或维生素K的剂量超过10 mg/d; 总之, 对不明原因的急性出血并PT、APTT显著延长, 需提高临床医生对第二代抗凝血杀鼠药常常中毒诊断的警惕, 以免误诊或延迟诊断.

3 参考文献

- 王蕾, 郭新红, 江明, 曲建华, 段显琳, 王新有. 毒鼠药中毒导致凝血异常19例临床分析. 新疆医科大学

■同行评价

以肠梗阻为首发表现的抗凝血类灭鼠药中毒极为罕见, 本文从临床起病及诊断、治疗过程进行分析、报道, 给临床医生特别是基层医生以启示, 值得借鉴, 避免误诊方面有较大临床意义。

- 2 曹晓霞, 李丽, 郑悦平. 长效抗凝血灭鼠剂至隐匿性中毒12例临床分析. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 849-853
- 3 吴登蜀, 李文锦, 俞研慧, 黄芳芳, 何群, 赵谢兰, 张丽, 曾辉, 陈方平. 以阴道出血为首发表现的第二代抗凝血灭鼠药中毒1例并文献复习. 临床血液学杂志 2012; 25: 740-741

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

安增梅 副主任医师
上海市第二人民医院内分泌科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

程树群 教授
第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

丁震 副主任医师
武汉协和医院消化内科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

杜满 副教授
四川大学华西医院胃肠外科

高道健 副教授 副主任医师
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭炜 教授
河北医科大学第四医院河北省肿瘤研究所病理研究室

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

韩安家 教授 主任医师
中山大学附属第一医院病理科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季光 教授 主任医师
上海中医药大学脾胃病研究所

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

卢根娣 教授
上海长征医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

潘光栋 主任医师
柳州市人民医院肝胆外科

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王闯 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

袁红霞 研究员
天津中医药大学

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张进祥 副教授
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张咏梅 教授
遵义医学院附属医院临床护理教研室

周本杰 主任药师
南方医科大学珠江医院药学部



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 5 月 18 日 第 24 卷 第 14 期 (Volume 24 Number 14)



14/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

虞必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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



述评

- 2117 慢性丙型肝炎抗病毒治疗的历史和未来
宁钢, 林潮双
- 2131 肝细胞癌中上皮间质转化及其相关信号通路的研究进展
涂康生, 姚英氏

基础研究

- 2143 甲醛对肝脏miRNA-21及其下游TIMP-3和RECK蛋白的影响
闫杨, 孙学国, 陈力, 孙莉娟, 路艳艳, 姜志荣, 李玲, 刘希双
- 2152 移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的最佳途径
李霞, 庄丽维, 朱承雁, 薄挽澜, 米丽娜
- 2161 Th17细胞因子在CD大鼠结肠不同炎性时期的差异表达
吴璐一, 翁志军, 吴焕淦, 陆颖, 季光

临床研究

- 2170 结直肠癌肝转移患者尿蛋白Cathepsin D的检测和意义
蔡梦, 李薇, 高佳佳, 王征, 周志祥, 韩玥, 孙玉琳, 赵晓航

文献综述

- 2178 食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展
赵凯, 李朝霞, 黄涛, 尔启东
- 2184 慢性肝病与缺氧
冯瑞兵
- 2191 林奇综合征的风险管理
沈燕如, 冶生芳, 索朗央金, 陈晓红
- 2198 直肠前突影像学诊断的研究进展
杜永红, 薛雅红, 金黑鹰
- 2204 加速康复外科和损伤控制理念在急腹症中的研究进展
胡蓉蓉, 易慧智
- 2213 间充质干细胞联合胰岛移植治疗 I 型糖尿病的研究进展
崔君鹏, 张敏健, 刘宝林

研究快报

- 2219 增殖细胞核抗原在小鼠酒精性肝损伤中的表达及意义
马秀青, 李三强, 卢华杰, 王莲丽, 乔新杰, 霍续磊, 白森水, 姚致远

临床经验

- 2225 经颈静脉途径搅拌溶栓治疗急性门静脉血栓的临床疗效
王朝阳, 任建庄, 韩新巍, 张文广, 张庆辉, 陈鹏飞, 赵国瑞
- 2231 急性胆源性胰腺炎的早期手术治疗与保守治疗的临床疗效
王坦, 施宝民
- 2236 血清铁调素在急性胰腺炎患者中的临床价值
沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 陈志坚, 尤国莉, 薛勇
- 2241 我国西北地区代谢因素与胰腺癌的相关性
杨龙宝, 王进海, 任张青, 宋亚华, 澹台新兴, 白玉茹, 赵菊辉
- 2248 胰管内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效
李莹, 代健, 杨美容, 郑玉荣
- 2253 巨块型十二指肠间质瘤12例诊治体会
管小青, 吴骥, 顾书成, 张旭旭, 邱兴, 陆柏林, 郑向欣
- 2258 氟哌噻吨美利曲辛对更年期房颤合并肠易激综合征的临床疗效
何慧, 梁雪, 李洁, 赵一娜, 王伟
- 2264 达芬奇机器人与腹腔镜直肠癌根治术的近期疗效对比
曹传林, 李太原, 刘东宁, 唐城, 江群广, 邹震
- 2270 以自我管理为导向的5A护理对结直肠造口患者自我效能的影响
段美玲, 姚乐英
- 2274 大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的临床疗效
付林, 刘翔
- 2279 mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响
褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛

病例报告

- 2286 以腰椎转移症状为首发表现的食管神经内分泌癌1例
薄华, 黄颖秋

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2130 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2151 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2160 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2169 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2177 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2197 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2252 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2263 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 510630, 广州市天河区天河路600号, 中山大学附属第三医院感染病科. 前期研究机体接种乙型肝炎疫苗后的无应答反应机制, 发现巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)可提高机体对乙型肝炎疫苗免疫应答的能力; 其次通过研究信号转导淋巴细胞激活分子(SLAM)在乙型肝炎疫苗无应答者外周血单个核细胞(PBMCs)中的表达, 提示SLAM可能在机体接种乙型肝炎疫苗后的无应答中发挥一定作用; 进而发现髓源性抑制细胞(MDSCs)在乙型肝炎和丙型肝炎慢性化免疫调节上的作用, 进一步分别研究MDSCs和其他细胞在丙型肝炎抗病毒治疗免疫调节中的作用.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 14 May 18, 2016

EDITORIAL

- 2117 History and future of antiviral therapy of chronic hepatitis C

Ning G, Lin CS

- 2131 Epithelial-mesenchymal transition and related signaling pathways in hepatocellular carcinoma

Tu KS, Yao YM

BASIC RESEARCH

- 2143 Effect of formaldehyde on miRNA-21 and its downstream proteins TIMP-3 and RECK in the liver

Yan Y, Sun XG, Chen L, Sun LJ, Lu YY, Jiang ZR, Li L, Liu XS

- 2152 Optimal route of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for therapy of acute pancreatitis

Li X, Zhuang LW, Zhu CY, Bo WL, Mi LN

- 2161 Differential expression of Th17 cytokines in the colon of rats in different inflammatory periods of Crohn's disease

Wu LY, Weng ZJ, Wu HG, Lu Y, Ji G

CLINICAL RESEARCH

- 2170 Significance of detection of urinary cathepsin D in patients with colorectal cancer liver metastasis

Cai M, Li W, Gao JJ, Wang Z, Zhou ZX, Han Y, Sun YL, Zhao XH

REVIEW

- 2178 Progress in laparoscopic treatment of hiatal hernia

Zhao K, Li ZX, Huang T, Er QD

- 2184 Relationship between chronic liver disease and liver hypoxia

Feng RB

- 2191 Lynch syndrome risk management

Shen YR, Ye SF, Suo-Lang YJ, Chen XH

- 2198 Advances in imaging diagnosis of rectocele

Du YH, Xue YH, Jin HY

- 2204 Advances in understanding role of enhanced recovery after surgery and damage control surgery in acute abdominal disease

Hu RR, Yi HZ

- 2213 Research progress of mesenchymal stem cells combined with islet transplantation in treatment of type I diabetes mellitus

Cui JP, Zhang MJ, Liu BL

RAPID COMMUNICATION

- 2219 Significance of expression of proliferating cell nuclear antigen in alcohol-induced liver injury in mice

Ma XQ, Li SQ, Lu HJ, Wang LL, Qiao XJ, Huo XL, Bai MS, Yao ZY

CLINICAL PRACTICE

- 2225 Clinical efficacy of agitation thrombolysis via transjugular access for treatment of acute portal vein thrombosis

Wang CY, Ren JZ, Han XW, Zhang WG, Zhang QH, Chen PF, Zhao GR

- 2231 Comparative analysis of early surgery and conservative treatment for acute gallstone pancreatitis

Wang T, Shi BM

- 2236 Clinical significance of serum hepcidin in patients with acute pancreatitis

Shen Y, Xue CJ, Zhong WG, Chen ZJ, You GL, Xue Y

- 2241 Correlation between metabolic factors and pancreatic cancer in northwest China

Yang LB, Wang JH, Ren ZQ, Song YH, Tan-Tai XX, Bai YR, Zhao JH

- 2248 Effect of pancreatic stenting in relief of abdominal pain in advanced pancreatic cancer patients with pancreatic duct dilation

Li Y, Dai J, Yang MR, Zheng YR

- 2253 Diagnosis and treatment of massive duodenal gastrointestinal stromal tumors: Our experience with 12 cases

Guan XQ, Wu J, Gu SC, Zhang XX, Qiu X, Lu BL, Zheng XX

- 2258 Clinical effects of flupentixol melitracen for menopausal atrial fibrillation with irritable bowel syndrome

He H, Liang X, Li J, Zhao YN, Wang W

- 2264 Comparison of short-term outcomes between robotic-assisted and laparoscopic surgery for rectal cancer

Cao CL, Li TY, Liu DN, Tang C, Jiang QG, Zou Z

- 2270 Self-management oriented 5A colorectal stoma care improves patient self-efficacy

Duan ML, Yao LY

- 2274 Clinical effects of Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy for colorectal cancer

Fu L, Liu X

- 2279 Effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer

Chu FF, Liang QP, Wang LH, Du XL, Jiang YY

CASE REPORT

- 2286 One case of neuroendocrine carcinoma of the esophagus with symptoms of lumbar spinal metastasis as initial manifestation

Bo H, Huang YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 14 May 18, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Chief Physician, Department of Infectious Disease, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, 600 Tianhe Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

慢性丙型肝炎抗病毒治疗的历史和未来

宁 钢, 林潮双

宁钢, 林潮双, 中山大学附属第三医院感染病科 广东省肝脏疾病研究重点实验室 广东省广州市 510630

林潮双, 主任医师, 博士生导师, 主要从事丙型肝炎、乙型肝炎等的研究。

广州市科技计划基金资助项目, No. 1561000155
中山大学临床医学研究5010计划基金资助项目, No. 2010011
高等学校学科创新引智计划(111项目)基金资助项目, No. B12003

作者贡献分布: 本文由宁钢与林潮双共同完成。

通讯作者: 林潮双, 主任医师, 博士生导师, 510630, 广东省广州市天河区天河路600号, 中山大学附属第三医院感染病科。
linchaoshuang@126.com
电话: 020-85253008

收稿日期: 2016-02-12
修回日期: 2016-02-23
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-05-18

History and future of antiviral therapy of chronic hepatitis C

Gang Ning, Chao-Shuang Lin

Gang Ning, Chao-Shuang Lin, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University; Guangdong Key Laboratory of Liver Disease Research, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: Guangzhou Science and Technology Plan Funded, No. 1561000155; Sun Yat-Sen University in Clinical Medical Research 5001 Plan Fund, No. 2010011; Institutions of Higher Learning Discipline Innovation Program (111 Program) Exchanging and Funded, No. B12003

Correspondence to: Chao-Shuang Lin, Chief Physician, Department of Infectious Disease, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, 600 Tianhe Road, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. linchaoshuang@126.com

Received: 2016-02-12
Revised: 2016-02-23
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-05-18

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection often leads to chronic diseases, and antiviral therapy is an important way to prevent chronic hepatitis C from progressing to end-stage liver disease. Up to now, hepatitis C antiviral therapy has successively experienced eras of interferon monotherapy, interferon and ribavirin combination therapy, and combination therapy of pegylated-interferon (PEG-IFN) and ribavirin. Now we are entering into a new era of direct-acting antiviral agents (DAAs). Just like acquired immune deficiency syndrome (AIDS) cocktails, combination therapy consists of two or more antiviral agents. DAAs will be the primary antiviral therapy for hepatitis C in the future for their better tolerance, lower drug resistance, higher sustained virological response and shorter treatment course. In this article, we review the history and future of antiviral therapy of HCV infection.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Antiviral therapy; Interferon; Direct-acting antiviral agents

Ning G, Lin CS. History and future of antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2117-2130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2117>

■背景资料

慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 抗病毒治疗先后经历了干扰素(interferon, IFN)单药治疗, 普通IFN与利巴韦林(Ribavirin, RBV)联合治疗以及聚乙二醇干扰素(pegylated-interferon, PEG-IFN)与RBV联合治疗的时期, 目前正在进入直接抗病毒药物 (direct-acting antiviral agents, DAAs) 抗病毒治疗的新时代。

■同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 桂林医学院第三附属医院 (桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院) 肝病科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

■ 研发前沿

2011年以来, 针对CHC病毒生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的许多小分子化合物迅速发展, 而且明显提高了抗病毒治疗的效果, 给CHC患者带来了福音。

摘要

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染慢性化率高, 抗病毒治疗是阻止慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)进展为终末期肝病的重要手段。至今, CHC抗病毒治疗先后经历了干扰素单药治疗、普通干扰素与利巴韦林(ribavirin, RBV)联合治疗以及聚乙二醇干扰素与RBV联合治疗的时期, 目前正进入直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)治疗的新时代。与艾滋病的鸡尾酒疗法相似, 未来CHC抗病毒治疗将以联合治疗为主, 这些药物耐受性好, 耐药率低, 治愈率高, 而且可以显著缩短疗程。本文将就CHC抗病毒治疗的历史和未来进行简要综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 丙型肝炎病毒; 抗病毒治疗; 干扰素; 直接抗病毒药物

核心提示: 丙型肝炎病毒感染容易慢性化, 引起肝纤维化, 进展为肝硬化甚至肝癌。干扰素和直接抗病毒药物是抗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)治疗最主要的药物。未来CHC抗病毒治疗将以直接抗病毒药物二联、三联或四联联合治疗为主, 这些复合制剂应用前景光明。

宁钢, 林潮双. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗的历史和未来. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2117-2130 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2117>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是严重威胁人类健康的世界公共卫生问题之一。据世界卫生组织报告, 全世界HCV的感染率约为2.8%, 大约有1.85亿人感染HCV, 每年由HCV感染导致的死亡病例约为35万^[1,2]。HCV感染具有隐匿性, 不少感染者并不知晓感染途径, 因此确切的HCV感染率还不清楚。我国是HCV感染低流行区, 2006年全国血清流行病学调查显示, 1-59岁人群抗-HCV流行率为0.43%, 加上高危人群以及高发地区的HCV感染者, 全国大约有1000万HCV感染者, 诊治情况仍然十分严峻。

HCV共有6个基因型(genotypes, GT)^[3]。HCV 1b和2a是我国较为常见的基因型, 其中以1b型为主(56.8%), 其次为2型(24.1%)和3型(9.1%), 未发现基因4型和5型, 6型相对较少(6.3%)。人

感染HCV后55%-85%转化为慢性, 20年后将有5%-15%慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者发展为肝硬化, 肝硬化失代偿年发生率为3%-4%, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)年发生率为2%-4%。如肝硬化发展为失代偿, 10年生存率仅为25%; 如发展为HCC, 死亡的可能性为33%^[4]。HCV感染后的疾病发生发展与HCV的活跃复制密切相关, 清除体内病毒可以有效改善肝脏炎症、抑制肝纤维化从而防止病情进展。抗病毒治疗有助于减缓或终止肝纤维化和/或肝硬化的发生, 降低肝癌的发生率, 是治疗CHC最重要的手段和关键措施。目前干扰素(interferon, IFN)联合利巴韦林(Ribavirin, RBV)仍是我国治疗CHC的主要方法, 普通IFN治疗CHC的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率低, 聚乙二醇干扰素(pegylated-interferon, PEG-IFN)的问世, 使CHC的治疗取得了一大进展, 其疗效明显优于普通IFN, 给大多数CHC患者带来了福音, 但IFN治疗存在明显的不良反应。2011年以来针对HCV生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)发展迅速, 在临床研究中展现出诱人的前景: DAAs不仅能明显提高抗病毒的疗效, 且不良反应小, 疗程短。本文拟就HCV抗病毒治疗的历史和未来, 从IFN抗病毒治疗的成就和局限性以及口服抗病毒药的前景和方向作一介绍。

1 IFN抗CHC病毒治疗的成就和局限性

1.1 普通IFN联合RBV治疗CHC的疗效和局限性 IFN治疗CHC可追溯到20世纪80年代。1986年, 美国Hoofnagle等^[5]首次报告应用基因工程IFN治疗慢性非甲非乙型肝炎, 这是IFN治疗CHC的重要里程碑, 为以后IFN治疗CHC奠定了基础。1989年, Davis等^[6]和Di Bisceglie等^[7]进行了关于基因工程IFN治疗CHC的大规模多中心随机对照临床研究, 结果表明IFN可有效治疗CHC, 且呈剂量依赖性。1993年, Saracco等^[8]对比了不同疗程(24 wk vs 48 wk)IFN治疗CHC的临床效果, 并以HCV RNA和抗-HCV抗体监测疗效。研究显示, 长疗程(48 wk)IFN的治疗效果优于短疗程(24 wk), 而且丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)的变化与血清中病毒的清除相关, 但抗-HCV抗体在治疗前后无

变化, 不可作为疗效的考核指标. 随后Reichard等^[9,10]也相继报告了IFN治疗CHC的有效性.

虽然IFN治疗CHC取得了一定进展, 但单独应用IFN治疗CHC效果并不理想, 于是研究者开始尝试联合治疗. 1994年, Brilanti等^[11]第一次研究IFN和RBV联合治疗CHC的疗效. 20例CHC患者随机接受IFN和RBV联合治疗或单用IFN治疗, 结果表明, 联合治疗组HCV-RNA转阴率高于单用IFN治疗组, 随访9 mo, 联合治疗组仅1例患者复发, 而单用IFN组全部复发. 这一研究结果提示了IFN和RBV联合治疗可缩短IFN的疗程, 提高SVR率. 随后, Schvarcz等^[12]的研究也证明了这一点, IFN与RBV联合治疗明显提高了治疗效果. 从此, CHC的治疗进入了IFN和RBV联合治疗的时代.

普通IFN是治疗慢性CHC的基本药物, 但是, 普通IFN的药动学特点使其治疗CHC的疗效明显受限. HCV在感染的肝细胞内快速复制, 每天至少复制出 10^{10} - 10^{12} 个拷贝的HCV, 病毒在血清中的平均半衰期为2.7-7.2 h, 而IFN皮下注射后其血浆半衰期仅为4-8 h, 且用药24 h后, 血中即测不到, 通常2次用药间期血浆药物浓度会降到很低水平, 造成治疗期间的很长时间内达不到有效生物效应浓度, 从而影响治疗效果. 因此, IFN治疗CHC的总体疗效并不令人满意. 单用IFN治疗, SVR仅约10%, 且治疗后复发很普遍^[13]. IFN和RBV联合治疗可使SVR提高至约为40%. 文献报道^[14]IFN和RBV联合治疗6-12 mo, 大约40%-50%的患者获得SVR, 而单用IFN治疗的患者SVR率仅为15%-25%, 在感染HCV GT1型的患者中, 联合治疗和单药治疗的SVR都低于30%. 增加IFN剂量或给药次数可使治疗期间HCV RNA阴转率有所提高, 但停药、减量或减少用药次数后, 大多数患者会复发, 持续病毒学应答率并未显著提高, 且由于不良反应的发生率和治疗费用增加, 患者对治疗的依从性更低.

1.2 PEG-IFN联合RBV治疗CHC的疗效和局限性 PEG-IFN和RBV联合治疗是2011年之前CHC抗病毒治疗的标准方案, 也是全世界推荐的标准治疗方法, 采用这种方法治疗CHC, SVR约为70%. PEG-IFN联合RBV的治疗疗程具有基因型特异性, 病毒的基因型和病毒负荷与疗效密切相关. PEG-IFN和RBV二联疗法在GT2、GT3型HCV感染者中SVR率达

70%-80%, 而在其他基因型HCV感染者中SVR率为45%-60%. Manns等^[15]在一项有511例慢性CHC患者参加的临床随机对照试验中发现, 患者接受PEG-IFN联合RBV治疗48 wk后, 总SVR为54%. 其中GT1型患者SVR率可达42%, 而GT2、GT3型患者有81%获得了SVR. Fried等^[16]的研究发现, 采用PEG-IFNa-2a或PEG-IFNa-2b联合RBV治疗疗效相当, 治疗48 wk SVR达56%(其中GT1型SVR为46%, 非GT1型SVR为76%). 此外, 几组大样本、多中心的II期及III期临床研究资料显示: PEG-IFN单用或PEG-IFN和RBV联用治疗CHC, SVR明显高于普通IFN或普通IFN联用RBV治疗. 然而余兰辉等^[17]对CHC患者5年的随访研究结果表明, 患者经PEG-IFN联合RBV治疗后复发率为29.7%(11/37), 普通IFN联合RBV治疗复发率为89.7%(35/39), 两者比较差异有统计学意义. 进一步的回顾性调查发现, 普通IFN联合RBV组存在疗程或剂量不足的情况, 增加了复发的风险. 此外, PEG-IFN仍然有很大的不良反应, 22%-65%的患者曾经历流感样症状、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、乏力、抑郁、自身免疫病及甲状腺功能障碍的不良反应等. 即使是控制很好的临床试验, 也有9%-15%的患者因为严重的不良反应终止治疗.

2 口服DAAs的前景和方向

虽然PEG-IFN联合RBV仍然是我国目前治疗HCV的标准方案, 然而仍有相当一部分患者不能治愈或无法耐受该治疗方案. 2011年以来, 针对HCV生活周期中病毒蛋白靶向特异性治疗的小分子化合物迅速发展, 明显提高了疗效, 这些药物统一命名为抗HCV的DAAs, 主要包括非结构蛋白(non-structural)NS 3/4A蛋白酶抑制剂(PI)、NS5A抑制剂和NS5B核苷与非核苷聚合酶抑制剂等. 综合评价这几类DAAs药物的疗效, 包括耐药谱、对所有基因型HCV的抗病毒效力、不良反应、药物间相互作用, NS5B核苷抑制剂为最理想的DAAs药物. 目前上市或在研的药物如表1, 2所示, 以下将简要介绍.

2.1 NS3/4A蛋白酶抑制剂 NS3具有蛋白酶活性, 参与病毒多聚蛋白前体的切割. NS3蛋白还具有螺旋酶活性, 参与解旋HCV RNA分子, 以协助RNA复制, NS4的功能尚不清楚.

■ 相关报道

CHC抗病毒治疗正进入DAAs抗病毒治疗的新时代, 目前中国、美国、欧洲等国家的相关指南都已对DAAs的使用以及检测作了规范和推荐.

■ 创新盘点

DAA虽然抗病毒治疗效果很好, 但单用容易产生耐药. 两种或三种DAA联合治疗不仅耐受性好, 耐药率低, 治愈率高, 而且可以大大缩短疗程.

表 1 HCV的基因组、蛋白降解产物、相应的直接抗病毒药物作用靶点以及药物特点

直接抗病毒药物类别	名称	特点
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Telaprevir、Boceprevir、Simeprevir、Asunaprevir、Paritaprevir、Grazoprevir、Faldaprevir、Danoprevir、Vaniprevir(MK7009)	强力、有限基因覆盖、低基因屏障
NS5A抑制剂	Daclatasvir、Ledipasvir、Ombitasvir(ABT-267)、Elbasvir、Velpatasvir(GS-5816)、MK-4782	强力、多基因覆盖、低基因屏障
NS5B核苷(酸)抑制剂	Sofosbuvir、Mericitabine、VX-135	中至高强力、基因全覆盖、高基因屏障
NS5B非核苷抑制剂	Dasabuvir(ABT-333)、BMS-791325、GS-9669	中等力度、有限基因覆盖、低基因屏障

HCV: 丙型肝炎病毒.

NS3/4A蛋白酶抑制剂靶向作用NS3/4A丝氨酸蛋白酶, 进而抑制HCV RNA复制. 目前获批上市的NS3/4A蛋白酶抑制剂主要有第一代蛋白酶抑制剂特拉匹韦(Telaprevir, TVR)和博赛匹韦(Boceprevir, BOC), 以及第二代蛋白酶抑制剂西米普韦(Simeprevir, SMV)、阿孙普韦(Asunaprevir)、帕利瑞韦(Paritaprevir, ABT-450)、Grazoprevir(MK-5172), 其他在研究的主要有Faldaprevir(FDV)、Danoprevir(DNV)以及Vaniprevir(MK7009).

2.1.1 第一代NS3/4A蛋白酶抑制剂: 第一代蛋白酶抑制剂主要有TVR和BOC, 最初设计用于联合PEG-IFN及RBV抗HCV GT1型病毒治疗. 2011年, 默沙东公司推出了第一个丙型肝炎DAA-BOC. 临床研究^[18-21]表明, TVR或BOC联合PEG-IFN、RBV治疗可以将抗GT1型病毒标准疗法的SVR从45%提升至65%-75%. 然而与PEG-IFN联合RBV治疗方案相比, 联合TVR或BOC治疗其不良反应都更加常见和严重, 如BOC治疗时会出现贫血和味觉障碍; TVR治疗时会出现贫血、皮疹、瘙痒等. 此外, TVR和BOC可作为细胞色素P450酶系统CYP3A4的底物和抑制剂, 使其与某些抗逆转录病毒药物、免疫抑制剂及其他药物具有相互作用, 从而限制了蛋白酶抑制剂在正在服用这些特定药物的患者或准备接受实体器官移植或HIV-HCV共同感染的患者中的使用. 另外, TVR和BOC的耐药也是不容忽视的问题, 研究发现TVR的耐药相关位点主要有T54A、V36M/A、A156S/V/T以及R155K/T^[22], BOC已报道的耐

药位点有R155、V36、V170、T54、A156和V55A等^[23].

2.1.2 第二代NS3/4A蛋白酶抑制剂: 与第一代蛋白酶抑制剂一样, 第二代蛋白酶抑制剂最初也是设计用于联合PEG-IFN及RBV抗HCV GT1型病毒治疗, 后来研究发现第二代蛋白酶抑制剂也可用于其他基因型的治疗, 如GT2、GT4、GT5和GT6型. 与第一代蛋白酶抑制剂相比, 第二代蛋白酶抑制剂使用更加方便, 且药物毒性以及与其他药物相互作用的可能性更小.

SMV于2013年获食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准与PEG-IFN及RBV联合用于GT1和GT4型HCV病毒治疗. QUEST I 和Quest II等^[24]三期临床研究表明, 785例未经治疗的GT1型HCV患者随机接受SMV或安慰剂与PEG-IFN、RBV联合治疗12 wk后, 依据应答情况继续PEG-IFN联合RBV治疗12-36 wk, 结果SMV组SVR为80%, 安慰剂组为50%. 在ASPIRE三期临床研究中, 462例经治GT1型HCV患者随机接受SMV或安慰剂治疗12、24或48 wk, 同时给予PEG-IFN和RBV联合治疗48 wk. 结果表明, 与安慰剂组对比, SMV组SVR明显提高(61%-80% vs 23%), 而在既往有复发、部分应答和无应答的患者中, SMV组与安慰剂组的SVR分别为77%-89% vs 37%、48%-86% vs 9%和38%-59% vs 19%; 既往治疗无应答的肝硬化患者SVR仅为31%^[25]. 在PROMISE研究中, 393例既往有复发的GT1型HCV患者, 随机接受SMV或者安慰剂

表 2 2015年美国、欧盟及部分亚太国家批准上市的治疗CHC药物

药物类型	名称	规格	用量	年份/国家	公司
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Simeprevir	150 mg, 胶囊	1粒 qd (早上服用)	2013年/ 美国	梅迪伟/强生 (Olysio)
NS3/4A蛋白酶抑制剂	Asunaprevir	100 mg, 胶囊	1粒 bid (早晚上服用)	2014年/ 日本	施贵宝 (Sunvepra)
NS5A抑制剂	Daclatasvir	30/60 mg, 片剂	1片 qd (早上服用)	2014年/ 日本, 欧洲	施贵宝 (Daklinza)
NS5B聚合酶核苷(酸)抑制剂	Sofosbuvir	400 mg, 片剂	1片 qd (早上服用)	2013年/ 美国	吉利德 (Sovaldi)
NS5B聚合酶核苷(酸)抑制剂/NS5A抑制剂	Sofosbuvir/ Ledipasvir	400 mg Sofosbuvir, 90 mg Ledipasvir, 片剂	1片 qd (早上服用)	2014年/ 美国	吉利德 (Harvoni复方制剂)
NS3/4A蛋白酶抑制剂/NS5A抑制剂/CYP3A4强力抑制剂	Paritaprevir/ Ombitasvir/ Ritonavir	75 mg Paritaprevir, 12.5 mg ombitasvir, 50 mg Ritonavir, 片剂	2片 qd (早上服用)	2014年/ 美国	艾伯维 (Technivie)
NS5B聚合酶非核苷(酸)抑制剂/NS5A抑制剂	Dasabuvir	250 mg, 片剂	1片 bid (早晚上服用)	2014年/ 美国	艾伯维 (Viekira Pak组合装)

应用要点

与艾滋病的鸡尾酒疗法相似, 未来CHC抗病毒治疗将以二联、三联或四联联合治疗为主, 这些复合制剂应用前景光明。

CHC: 慢性丙型肝炎。

同时联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk, 此后根据应答情况继续12-36 wk的PEG-IFN联合RBV治疗, SMV组和安慰剂组SVR分别为79%和37%^[26]。临床研究报告, SMV可导致发生率较低的轻度高胆红素血症和光敏反应。

与第一代蛋白酶抑制剂一样, SMV也存在耐药。NS3 Q80K多态型可在体外对SMV产生耐药, 从而使其疗效下降, 而NS3 Q80K多态型在GT1a型患者中常见, 研究^[24]表明基线存在Q80K多态型GT1a型患者, 其SVR仅为58%, 与安慰剂组相似。因此, 对于GT1型患者应常规筛查Q80K。此外, SMV还会引起药物疹和非结合胆红素的升高, 其发生率分别为10%-20%和5%-10%^[26]。对于存在Q80K的GT1型患者, SMV治疗效果不佳, 而与NS5B抑制剂索非布韦(Sofosbuvir, GS-7977)合用可能是一种不错的选择。COSMOS二期临床研究纳入了186例包括初治患者、经治无应答且有低纤维化水平(F0-F2)或晚期肝纤维化(F3-F4)的GT1型患者, 接受SMV和GS-7977, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk。中期分析提示, 治疗12 wk与24 wk效果相当, 联合或者不联合RBV治疗其SVR也相当, 更可喜的是低纤维化水平的经治无应答者治疗12 wk后SVR为79%-96%, 经治无应答且有晚期肝纤维化的患者治疗24 wk后SVR为96%-100%^[27]。

Asunaprevir于2014年在日本上市。在一项IIa期双盲研究中, 47例未经治疗的GT1型HCV患者随机接受安慰剂、Asunaprevir 400 mg、Asunaprevir 600 mg或SMV 1200 mg并同时接受PEG-IFN和RBV联合治疗48 wk, 治疗结束SVR24分别为46%、83%、83%和92%^[28]。另外在一项IIa期临床随机开放研究^[29]中, 101例经治无应答的GT1型患者接受Asunaprevir与NS5A抑制剂达卡他韦(Daclatasvir, Daklinza), 联合或不联合PEG-IFN和/或RBV治疗24wk, Asunaprevir联合Daclatasvir治疗的SVR12为65%-78%, 联合PEG-IFN和RBV治疗后SVR12可达95%。在Asunaprevir联合Daclatasvir二联治疗基础上, Everson等^[30]进一步探究了Asunaprevir、Daclatasvir和NS5B非核苷类抑制剂BMS-791325三联疗法治疗初治的GT1型患者, 66例接受该三联疗法治疗12 wk后, SVR12可达92%。

ABT-450、HIV蛋白酶和细胞色素P450抑制剂Ritonavir、NS5A抑制剂Ombitasvir(ABT-267)联合制剂Technivie在2014年被美国FDA批准用于治疗GT4型患者; ABT-450、HIV蛋白酶和细胞色素P450抑制剂Ritonavir、NS5A抑制剂Ombitasvir(ABT-267)以及NS5B非核苷类抑制剂达萨布韦(Dasabuvir, ABT-333)联合制剂Viekira Pak也在2014年被美国FDA批准用于治

■名词解释

持续病毒学应答 (SVR): 在完成治疗并停药后 (IFN 治疗停药 24 wk, 直接抗病毒药治疗停药治疗 12 wk), 采用高精方法检测不到 HCV RNA (或 HCV RNA 定量检测小于最低检测值); 复发 (relapse): 治疗结束时, 采用高精方法检测不到 HCV RNA (或 HCV RNA 定量检测小于最低检测值, 但在停止治疗后 (IFN 治疗停药 24 wk, 直接抗病毒药治疗停药治疗 12 wk) 的随访中, HCV RNA 再次出现。

疗 GT1 型患者. PEARL-I 研究纳入 135 例无肝硬化的 GT4 患者, 91 例接收 Technivie 与 RBV 联合治疗 12 wk, 44 例患者接收 Technivie 治疗 12 wk. 初治者 ($n = 42$) 及既往经 PEG-IFN 联合 RBV 治疗失败的经治者 ($n = 49$) 接受 Technivie 联合 RBV 治疗 12 wk, SVR12 为 100%; 接受 Technivie 单药治疗的初治者, SVR12 达到 91%^[31]. 在 SAPPHERE-I 研究中, 636 例无肝硬化初治的 GT1 型患者, 接受 Viekira Pak 和 RBV 治疗 12 wk, SVR12 达 96%^[32]. SAPPHERE-II 研究共纳入 394 例经治无肝硬化 GT1 型患者, 接受相同方案治疗 12 wk 后, SVR12 为 96%, 且在既往治疗无应答患者中, SVR12 也可达 95%^[33]. 在此基础上, PEARL-III 和 PEARL-IV 研究评估了 RBV 对 Viekira Pak 的必要性^[34]. PEARL-III 研究纳入 419 例初治无肝硬化 GT1b 型患者, 接受 Viekira Pak 联合或者不联合 RBV 治疗 12wk, 联合 RBV 组 SVR12 为 99.5%, 不联合组 SVR12 为 99%; PEARL-IV 研究纳入 305 例初治无肝硬化 GT1a 型患者, 接受 Viekira Pak 联合或者不联合 RBV 治疗 12 wk, 联合 RBV 组 SVR12 为 97%, 不联合组 SVR12 为 90%, 由此推荐 GT1a 型患者使用 3D/r 联合 RBV 治疗, 而对于 GT1b 型患者, 使用 Viekira Pak 可不必联合 RBV. TURQUOISE-II 研究探索了 Viekira Pak 联合 RBV 治疗合并肝硬化的 GT1 型患者的疗效. 380 例患者接受 3D/r 联合 RBV 治疗 12 或 24 wk, 治疗 12 wk SVR 为 92%, 而治疗 24 wk SVR 为 96%, SVR 在治疗 12 wk 和 24 wk 组之间差异无显著性^[35].

MK-5172 与 NS5A 抑制剂 Elbasvir (MK-8742) 的组合制剂 Zepatier 于 2016-01 被美国 FDA 批准用于治疗 GT1 型和 GT4 型患者. C-EDGE 和 C-EDGE CO-IFN 研究共纳入 218 例初治 GT1 型、GT4 型和 GT6 型患者 (其中部分患者伴有肝硬化, 部分为 HIV 共感染者), 接受 MK-5172/MK-8742 治疗 12 wk, 总 SVR12 为 96%, 其中 35 例肝硬化患者都获得了 SVR12^[36]. C-SURFER 研究探讨 MK-5172/MK-8742 治疗伴有严重肾功能不全的 GT1 型患者, 224 例患者接受 MK-5172/MK-8742 治疗 12 wk 后, SVR12 达到 96%^[37]. C-SALVAGE II 期临床研究 MK-5172/MK-8742 治疗以往接受包含 DAAs 治疗方案未获得 SVR 的 GT1 型患者的疗效, 79 例患者接受 MK-5172/MK-8742 联合 RBV 治疗 12 wk, 总 SVR12 达到 96.2%, 其中肝硬化患者

SVR12 为 94.1%, 基线存在对 NS3 和 NS5A 抑制剂敏感性下降的耐药相关变体的患者 SVR12 也达到 91.2%^[38].

Marcellin 等^[39]研究表明, 237 例初治 GT1 型 HCV 患者接受 Danoprevir 与 PEG-IFN 和 RBV 联合治疗 12 wk 后再继续 PEG-IFN 和 RBV 联合治疗 12-36 wk, SVR24 为 68%-85%. 在治疗过程中, 有 4 例患者出现了可逆的 4 级转氨酶升高.

MK7009 在一项 II 期临床随机研究中, 94 例 GT1 型初治 HCV 患者接受 MK7009 与 PEG-IFN 和 RBV 治疗 4wk 后继续 44 wk PEG-IFN 和 RBV 治疗, SVR24 为 61%-84%, 但是恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不良反应更常见^[40].

2.2 NS5A 抑制剂 NS5A 蛋白可以与多种宿主细胞中的蛋白相互作用, 对病毒的组装和复制起重要作用. NS5A 抑制剂在皮摩尔浓度下即具有很强的抗病毒作用, 且不良反应很小, 没有明显的和已知药物的相互作用. 目前已经上市或正在研究的 NS5A 抑制剂主要有 Daclatasvir、雷迪帕韦 (Ledipasvir)、ABT-267、维帕他韦 (Velpatasvir, GS-5816) 和 MK-4782 等.

2.2.1 Daclatasvir: 于 2014-06 获批欧洲和日本上市. COMMAND-1 和 COMMAND-2/3 研究探讨了 Daclatasvir (百时美施贵宝公司) 联合 IFN 及 RBV 治疗 HCV 的效果^[41,42]. COMMAND-1 研究共纳入 395 例 GT1 型初治 HCV 患者, 接受 Daclatasvir、PEG-IFN 及 RBV 治疗 24-48 wk, 总的 SVR 为 58%-87%, 其中 GT1a 型患者 SVR 为 58%-60%, GT1b 型患者 SVR 为 78%-87%; COMMAND-2/3 研究共纳入 151 例 GT2、GT3 型初治 HCV 患者, 接受 Daclatasvir、PEG-IFN 及 RBV 治疗 12-24wk, GT2 型患者 SVR 为 83%-88%, GT3 型患者 SVR 为 69%-70%, 进一步分析表明 GT2、GT3 型患者可以只接受 12-16 wk 治疗. Daclatasvir 联合 PEG-IFN 及 RBV 治疗 HCV 的效果不太令人满意, 与 GS-7977 联用却前景可人. Sulkowski 等^[43]研究发现, 211 例 CHC 患者接受 Daclatasvir 及 GS-7977, 联合或不联合 RBV 治疗 24 wk, 167 例 GT1 型患者 SVR12 为 98%, 其中 41 例经 Telaprevir 或 BOC 治疗未获得 SVR 的患者有 40 例获得 SVR12; 而治疗 24 wk 后, 44 例 GT2 型和 GT3 型患者其 SVR12 为 93%; 此外 GT1a 型和 GT1b 型患者治疗 12 wk 后, 其 SVR12 可分别达 98% 和 100%, 而且具有 CC 和非 CC

IL28B基因型的患者其SVR12也可分别达93%和98%。近期, ALLY-1研究探索了Daclatasvir、GS-7977, 联合RBV治疗进展期肝硬化或肝移植后复发的HCV感染者的效果。该研究纳入60例进展期肝硬化和53例肝移植后复发患者, 结果表明在肝硬化患者中, GT 1、2、3和4型HCV患者的SVR12分别为82%、80%、83%和100%, Child-Pugh A或B级患者的SVR12(93%)高于C级患者(56%)。在移植受者中, GT1和3型HCV患者的SVR12分别为95%和91%, 移植前后短期中断治疗的3例患者也获得了SVR12^[44]。

2.2.2 Ledipasvir: II期临床LONESTAR-1研究^[45]表明, 60例初治无肝硬化GT1型患者随机接受GS-7977和Ledipasvir治疗8 wk, 联合或不联合RBV, 或接受GS-7977和Ledipasvir治疗12 wk, 总的SVR12可达95%-100%。此外, LONESTAR研究纳入40例对联合蛋白酶抑制剂治疗无应答的GT1型患者, 其中22例伴有肝硬化, 随机接受GS-7977-Ledipasvir治疗12 wk, 联合或不联合RBV, 不联合组SVR12为95%, 联合组SVR12为100%^[46]。III期临床ION-1研究共纳入865例初治GT1型患者, 接受GS-7977和Ledipasvir, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk, SVR达97%以上^[47]。在另一III期临床ION-2研究^[48]中, 440例经治GT1型患者接受GS-7977和Ledipasvir, 联合或不联合RBV治疗12-24 wk, 总的SVR可达94%以上。

2.2.3 Velpatasvir: 与Ledipasvir类似, Velpatasvir和GS-7977联用效果奇佳, 而且可用于所有基因型患者。一系列的研究发现, 接受Velpatasvir和GS-7977治疗12-24 wk, 甚至短至8 wk, 联合或不联合RBV, 对于GT1a型和GT1b型患者, SVR12可分别达到98%和99%; 对于GT2型、GT4型、GT5和GT6型的患者, SVR12可分别达到99%、100%、97%和100%, 而对于GT3型患者, 总SVR12可达到95%, 其中初治无肝硬化患者SVR12为98%, 初治有肝硬化患者SVR12为93%, 复治无肝硬化患者SVR12为91%, 复治有肝硬化患者SVR12为89%^[49-52], 这或许意味着采用Velpatasvir和GS-7977治疗CHC患者可以不用再检查基因型了。

2.3 NS5B抑制剂 NS5B具有RNA依赖的RNA聚合酶活性, 参与HCV基因组复制。目前主要有两种NS5B抑制剂: 一种是核苷(酸)抑制剂, 如GS-7977、Mericitabine、VX-135, 通过与酶

的活性位点结合从而终止未成熟的RNA链合成; 另一种是非核苷抑制剂, 如BMS-791325、ABT-333、GS-9669, 通过结合于酶的活性位点外引起其构象改变, 从而抑制RNA多聚酶的活性。NS5B抑制剂具有泛基因型活性, 而且毒性和药物相互作用很小, 目前并未表现出线粒体毒性作用。

2.3.1 GS-7977: GS-7977是第一个被批准上市的NS5B抑制剂。FDA于2013-12-06正式批准美国吉利德(Gilead)公司的Sovaldi(GS-7977)用于慢性HCV感染患者的治疗。GS-7977也是首个用于治疗某些类型HCV感染而无需同时使用IFN的有效且安全的药物。II期临床PROTON研究探索GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗GT1型患者的效果, 结果表明, GT1型患者接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk, 继续PEG-IFN及RBV治疗12-36 wk, SVR可达91%^[53]。在此基础上, II期临床ATOMIC研究继续探索PEG-IFN联合RBV序贯治疗的必要性。332例初治GT1患者接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12或24 wk, 或接受GS-7977联合PEG-IFN、RBV治疗12 wk后继续PEG-IFN联合RBV治疗12 wk, SVR24分别为89%(77%-96%)、89%(82%-94%)和87%(81%-92%), 而且进一步分析表明这三组SVR24并没有差异^[54]。在PROTON和ATOMIC研究的基础上, III期临床NEUTRINO研究继续探索GS-7977联合PEG-IFN及RBV治疗GT1、GT4、GT5或GT6型患者12 wk的效果。在327例患者中, 90%的患者可获得SVR, 其中54例肝硬化患者中也有80%获得SVR^[55]。另外, LONESTAR-2研究探索GS-7977联合PEG-IFN及RBV治疗GT2、GT3型患者12 wk后的效果, 47例患者有89%的患者可获得SVR, 其中伴有肝硬化GT3型患者中也有83%获得SVR^[56]。

虽然PROTON、ATOMIC和NEUTRINO研究使GT1型患者SVR较单用PEG-IFN及RBV有大幅提升, 但是仍然避免不了PEG-IFN不良反应。鉴于此, POSITRON研究、FUSION研究和VALENCE研究等^[57,58]直接探索GS-7977联合RBV治疗GT2、GT3型患者的效果。GT2、GT3型患者接受GS-7977联合RBV治疗12-16 wk, 其中GT2型患者SVR可达93%-97%, 而GT3型患者SVR也有56%-85%。另一项II期临床SPARE研究探索GS-7977联合RBV治疗GT1型

同行评价

本文叙述了10余种DAAs, 介绍了依据不同基因类型的抗病毒治疗药物的选择, 内容新颖, 较为全面实用。

表 3 2016年WHO推荐CHC治疗的首选和次选方案

基因型	首选治疗方案	次选方案
基因1型	Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	Sofosbuvir/Simeprevir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/ Dasabuvir(无肝硬化12 wk, 肝硬化24 wk)
基因2型	RBV/Sofosbuvir(无肝硬化12 wk; 肝硬化16 wk)	Sofosbuvir/Daclatasvir(无论有无肝硬化都 为12 wk)
基因3型	Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk(联合RBV)]; RBV/Sofosbuvir(无肝硬化24 wk)	PEG-IFN/RBV/Sofosbuvir(肝硬化12 wk)
基因4型	Sofosbuvir/Daclatasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]; Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/RBV(无肝 硬化12 wk, 肝硬化24 wk); Sofosbuvir/Simeprevir(肝硬化24 wk或12 wk (联合RBV))
基因5或6型	Sofosbuvir/Ledipasvir[无肝硬化12 wk; 肝硬化24 wk或12 wk(联合RBV)]	PEG-IFN/RBV/Sofosbuvir(无论有无肝硬化 都为12 wk)

CHC: 慢性丙型肝炎; WHO: 世界卫生组织; PEG-IFN: 聚乙二醇干扰素; RBV: 利巴韦林.

患者的效果, 该研究纳入60例初治GT1型患者, 其中接受GS-7977联合RBV治疗24 wk的25例患者有68%获得SVR^[59].

尽管以上这些研究使SVR较单用PEG-IFN有很大提高, 而且其中的某些方案还可以避免PEG-IFN的不良反应, 但是效果仍然不能令人十分满意. 而前面提及的GS-7977联合NS3/4A蛋白酶抑制剂, 如SMV或NS5A抑制剂, 如Daclatasvir、Velpatasvir等则效果更好. 需要注意的是, GS-7977禁用于严重肾功能不全患者.

2.3.2 ABT-333: ABT-333是一种NS5B非核苷(酸)抑制剂, 前已述及ABT-333与Ritonavir、Ombitasvir(ABT-267)以及ABT-450组成联合制剂Viekira Pak治疗GT1a、GT1b型患者(包括伴有失代偿性肝硬化患者)的SVR可以达到97%^[32-35]. 鉴于此, 2014年Viekira Pak被美国FDA批准用于治疗GT1型患者, 其中包括初治患者、经治患者、肝硬化失代偿患者、HIV共感染者以及接受肝移植的患者. ABT-333耐受性好, 不良反应小, 但是覆盖的基因型有限, 基因屏障低, 治疗GT1a型患者时需要联合RBV.

2.4 DAAs的联合方案 直接抗病毒感染药物的研发给丙型肝炎患者带来了新的希望. 早期的研究还限于与PEG-IFN和/或RBV的联合, 如今, 抗HCV药物联合治疗的研究进展突飞猛进, 无IFN、直接作用抗病毒药物联合治疗方案的问世为CHC患者带来了福音, 丙型肝炎肝

法已迎来无IFN时代, 多种DAAs的不同联合方案已进入临床. 新的方案具有高治愈率, 很好的耐受性和高耐药屏障、良好的安全性、无不良反应或者不良反应轻微, 有可能实现适用于所有HCV基因型(1-6型)、短疗程(12 wk)、服药方便(每日、甚至每周或每月服药1次, 每次1粒药物), 表3列举了2016年4月WHO推荐CHC治疗的首选和次选方案.

2.4.1 GS-7977联合RBV方案: GS-7977联合RBV仅用于GT 2和3型CHC成人患者的治疗. 该方案不适合用于其他基因型, 尤其GT1和4型CHC成人患者的治疗. 严格意义上说, GS-7977与RBV的联合, 并非DAAs的联合方案.

2.4.2 Ledipasvir和GS-7977联合方案(Harvoni): Harvoni是Ledipasvir和GS-7977的合剂, 2014-10-10被美国FDA批准用于治疗GT1型HCV患者. Harvoni(吉利德公司)是第一个被批准用于治疗GT1型HCV患者且不需要联合IFN或RBV的全口服抗丙型肝炎方案. Harvoni既可以单药使用, 也可以和其他口服制剂如RBV联合使用. 2015-11 Harvoni获FDA批准扩大适应证, 用于GT4、5、6型HCV和HIV合并感染患者.

2.4.3 Daclatasvir和GS-7977联合方案: 2014年, Daclatasvir和GS-7977获得欧洲药管局(European Medicines Agency, EMEA)批准上市, 欧洲肝脏研究学会(European Association For The Study Of The Liver, EASL)在《丙型肝炎

炎治疗推荐方案》将Daclatasvir和GS-7977联合方案(欧盟组合)列入推荐, 对特别难治疗的丙型肝炎有良好疗效. 2015-07, 美国FDA批准Daclatasvir与GS-7977合并用于治疗HCV基因3型感染, 联合使用12 wk. 2015-08, 加拿大卫生部宣布批准Daclatasvir与GS-7977联合使用, 用于失代偿期肝硬化、肝移植术后和HCV/HIV-1合并感染患者的HCV感染. 该方案可用于1-6基因型HCV患者.

2.4.4 Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir和ABT-333联合方案(Viekira Pak): 艾伯维(AbbVie)公司推出的全口服丙型肝炎鸡尾酒疗法, 2014-12获FDA批准用于GT1型HCV成人患者, Viekira Pak由固定剂量翁比他韦、帕利瑞韦和利托那韦的Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir(25 mg/150 mg/100 mg, 每日1次)和达萨布韦ABT-333(250 mg, 每日2次)组成. Viekira Pak仅推荐用于GT1型HCV感染者的治疗, 基因1型不同亚型的病毒感染者、有或无肝硬化的患者, 治疗方案不同. Viekira Pak组合装中的药物都要在肝脏经过药物代谢酶的作用下代谢并排出体外, 治疗期间应注意监测肝功能, 不建议失代偿性肝硬化患者(Child-Pugh分级的B和C级)使用Viekira Pak治疗. Viekira Pak中的药物不经肾脏排泄, 有肾损害的患者无须调整药物剂量.

2.4.5 Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir(Technivie)联合RBV方案: Technivie(AbbVie)是翁比他韦、帕利瑞韦和利托那韦的结合片剂. Technivie的获批, 是基于II b期PEARL-I研究的数据^[31]. 2015-07 FDA批准Technivie(Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir)联合RBV用于无肝硬化的GT4型的成年HCV患者的治疗. Technivie是一种全口服抗病毒药物, 由固定剂量ABT-450/Ritonavir(150 mg/100 mg)与Ombitasvir(25 mg)复配而成. Technivie每日口服1次, 在进餐时服药, 同时配合RBV(1000 mg或1200 mg, 根据体重质量调整, 每日2次). Technivie联合RBV疗法成为首个用于GT4型HCV的全口服、无IFN、直接作用的鸡尾酒疗法, Technivie联合RBV治疗12 wk, SVR12达100%. 需要注意的是, Technivie不推荐用于中度肝功能损害的患者(Child-Pugh B级).

2.4.6 MK-5172和MK-8742联合方案(Zepatier): 第二代蛋白酶抑制剂MK-5172与NS5A抑制剂MK-8742的组合制剂Zepatier(默克公司)于

2016-01-28被美国FDA批准用于治疗CHC的GT1型和GT4型患者. 之前, 美国FDA已经授予Zepatier可用于治疗伴有终末期肾病且正在接受透析治疗的GT1型和GT4型CHC患者突破性药物资格. 几组大样本临床研究表明对于GT1型和GT4型患者(部分患者伴有肝硬化、严重肾功能损害或合并HIV感染)采用Zepatier联合或不联合RBV治疗12-16 wk, GT1型患者SVR12达94%-97%, GT4型患者SVR12高达97%-100%.

需要注意的是, Zepatier在临床试验中, 约1%的受试者在治疗8 wk或8 wk以上时会出现ALT水平升高到正常上限的5倍多, 因此在开始治疗前及治疗期间应进行与肝脏相关的血液检查. Zepatier并不适用于肝功能为Child-Pugh B和C的患者, 且禁忌与有机阴离子转运多肽1B1/3(OATP1B1)抑制剂、强效细胞色素P450 3A(CYP3A)诱导剂以及依非韦伦等药联用. 该药不联合RBV治疗的患者报告最常见的不良事件为疲劳、头痛和恶心; 联合RBV治疗的患者, 最常见的不良事件为贫血和头痛.

2.4.7 GS-7977和Velpatasvir联合方案: 2016-01-04, 吉利德公司发布新闻, 美国FDA给予吉利德公司的最新丙型肝炎药物索非布韦+维帕他韦(GS-7977+Velpatasvir)优先审批权, 预计将于2016-06-28获得FDA批准. 这一联合方案可治愈GT1型到GT6型的所有丙型肝炎患者. 吉利德的GS-7977+Velpatasvir获得FDA优先审批权是基于2015-12发表在国际权威的《新英格兰医学杂志》的3期研究结果^[49,50,52].

3 丙型肝炎治疗展望

CHC的治疗正在发生一场革命, CHC已被认为是一种可以治愈的疾病. 对于一些难治的特殊人群, 包括DAAs/PEG-IFN- α /RBV治疗失败、无应答、合并感染HIV或HBV、尤其是基因3型HCV感染、不能耐受IFN或者有IFN禁忌证、肝硬化、移植受者以及接受阿片替代治疗等患者的治疗问题, 已经解决或接近解决, 那么, 下一步我们还应该做什么?

尽管DAAs和全口服非IFN治疗方案已经开始投入使用, 但是他也面临着诸多挑战. 其中最大的挑战就是该治疗方案的高成本严重制约了其在国内外的使用. 为了能使所有的患者都可以得到有效治疗, 我们应注重新治疗方案

案的研究与优化, 明确难治患者治疗失败的原因, 未来研究方向更应关注不同宿主、不同病毒基因型患者的治疗以及用于疗效判断的生物指标等方面。此外, DAAs的耐药或预存耐药问题, 药物相互作用, 以及对于儿科患者和母婴垂直传播等治疗难题, 仍然有待解决, 合并严重并发症患者的抗病毒治疗尚需进一步研究。

4 结论

CHC抗病毒治疗先后经历了IFN单药治疗, 普通IFN与RBV联合治疗以及PEG-IFN与RBV联合治疗的时期, 目前正进入DAAs抗病毒治愈丙型肝炎的新时代。类似于艾滋病的鸡尾酒疗法, 未来CHC抗病毒治疗将以二联、三联或四联联合治疗为主, 这些联合疗法耐受性好, 耐药率低, 治愈率高(SVR>95%), 而且可以大大缩短疗程。DAAs在多重耐药HCV感染或预存耐药问题, 药物相互作用, 以及难治患者治疗失败的原因、儿科患者和母婴垂直传播等治疗难题, 将可能是CHC抗病毒治疗未来需要面对的重大问题。

5 参考文献

- 1 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. *World Health Organization* 2014 [PMID: 25535634]
- 2 Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342 [PMID: 23172780 DOI: 10.1002/hep.26141]
- 3 Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59: 318-327 [PMID: 24115039 DOI: 10.1002/hep.26744]
- 4 Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, Hu JT, Kao JH. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014; 60: 807-814 [PMID: 24919583 DOI: 10.1002]
- 5 Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-1578 [PMID: 3097544]
- 6 Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL. Treatment of chronic

- hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506 [PMID: 2509916]
- 7 Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506-1510 [PMID: 2509917]
- 8 Saracco G, Rosina F, Abate ML, Chiandussi L, Gallo V, Cerutti E, Di Napoli A, Solinas A, Deplano A, Tocco A. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. *Hepatology* 1993; 18: 1300-1305 [PMID: 7694894]
- 9 Reichard O, Glaumann H, Norkrans G, Wejstål R, Fryden A, Schvarcz R, Weiland O. Histological outcome in patients with chronic hepatitis C given a 60-week interferon alfa-2b treatment course. *Liver* 1994; 14: 169-174 [PMID: 7526108]
- 10 Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Schvarcz R, Sönnernborg A, Yun ZB, Weiland O. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995; 21: 918-922 [PMID: 7705800]
- 11 Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812-817 [PMID: 7521308]
- 12 Schvarcz R, Yun ZB, Sönnernborg A, Weiland O. Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol* 1995; 46: 43-47 [PMID: 7623006]
- 13 EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 3-8 [PMID: 10622553]
- 14 Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-39 [PMID: 9790221]
- 15 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965 [PMID: 11583749 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5]
- 16 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982 [PMID: 12324553]
- 17 余兰辉, 林潮双, 蔡庆贤, 张晓红, 吴元凯, 赵志新, 高志良. 136例丙型肝炎患者的5年随访研究. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 823-827

- 18 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416 [PMID: 21696307 DOI: 10.1056/NEJMoa1012912]
- 19 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428 [PMID: 21696308 DOI: 10.1056/NEJMoa1013086]
- 20 Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206 [PMID: 21449783 DOI: 10.1056/NEJMoa1010494]
- 21 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217 [PMID: 21449784 DOI: 10.1056/NEJMoa1009482]
- 22 McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827-1838 [PMID: 19403902 DOI: 10.1056/NEJMoa0806104]
- 23 Tong X, Bogen S, Chase R, Girijavallabhan V, Guo Z, Njoroge FG, Prongay A, Saksena A, Skelton A, Xia E, Ralston R. Characterization of resistance mutations against HCV ketoamide protease inhibitors. *Antiviral Res* 2008; 77: 177-185 [PMID: 18201776 DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.11.010]
- 24 Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR. Simeprevir (TMC435) with peginterferon /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract 1122
- 25 Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 430-441.e6 [PMID: 24184810 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.058]
- 26 Lawitz E, Forns X, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Mahadevan SO, Kalmeijer R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir (TMC435) with peginterferon /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in patients who relapsed after previous interferon-based therapy: results from PROMISE, a phase III trial. *Gastroenterology* 2013; 144: S-151
- 27 Jacobson IM, Ghalib RH, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, Sulkowski MS, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay K, Beumont-Mauviel M, Lawitz E. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract LB-3
- 28 Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, Morris DW, Younes Z, Fried MW, Bourlière M, Hézode C, Reddy KR, Massoud O, Abrams GA, Ratzin V, He B, Eley T, Ahmad A, Cohen D, Hindes R, McPhee F, Reilly B, Mendez P, Hughes E. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon- α and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2013; 18: 885-893 [PMID: 23804631 DOI: 10.3851/]
- 29 Lok AS, Gardiner DF, Hézode C, Lawitz EJ, Bourlière M, Everson GT, Marcellin P, Rodriguez-Torres M, Pol S, Serfaty L, Eley T, Huang SP, Li J, Wind-Rotolo M, Yu F, McPhee F, Grasela DM, Pasquinelli C. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *J Hepatol* 2014; 60: 490-499 [PMID: 24444658 DOI: 10.1016/j.jhep]
- 30 Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hézode C, Lawitz E, Bourlière M, Loustaud-Ratti V, Rustgi V, Schwartz H, Tatum H, Marcellin P, Pol S, Thuluvath PJ, Eley T, Wang X, Huang SP, McPhee F, Wind-Rotolo M, Chung E, Pasquinelli C, Grasela DM, Gardiner DF. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014; 146: 420-429 [PMID: 24184132 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.057]
- 31 Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K, Marcellin P, Hall C, Schnell G, Pilot-Matias T, Mobashery N, Redman R, Vilchez RA, Pol S. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385: 2502-2509 [PMID: 25837829 DOI: 10.1016/S0140-6736]
- 32 Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV

- with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-1603 [PMID: 24720703 DOI: 10.1056/NEJMoa1315722]
- 33 Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-1614 [PMID: 24720679 DOI: 10.1056/NEJMoa1401561]
- 34 Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983-1992 [PMID: 24795200 DOI: 10.1056/NEJMoa1402338]
- 35 Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982 [PMID: 24725237 DOI: 10.1056/NEJMoa1402869]
- 36 Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL, Robertson MN, Sulkowski M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2: e319-e327 [PMID: 26423374 DOI: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9]
- 37 Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545 [PMID: 26456905 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9]
- 38 Forns X, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AY, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Buti M. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *J Hepatol* 2015; 63: 564-572 [PMID: 25895428 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.009]
- 39 Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, Lawitz E, Buggisch P, Ferenci P, Weltman M, Labriola-Tompkins E, Le Pogam S, Nájera I, Thomas D, Hooper G, Shulman NS, Zhang Y, Navarro MT, Lim CY, Brunda M, Terrault NA, Yetzer ES. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013; 145: 790-800.e3 [PMID: 23811112 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.051]
- 40 Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Yeh CT, Marcellin P, Wiedmann RT, Hwang PM, Caro L, Barnard RJ, Lee AW. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology* 2012; 56: 884-893 [PMID: 22473713 DOI: 10.1002/hep.25743]
- 41 Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat GE, Lawitz E, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros P, Bourliere M, Serfaty L, Vierling JM, Fried MW, Weiland O, Brunetto MR, Everson GT, Zeuzem S, Kwo PY, Sulkowski MS, Brau N, Wind-Rotolo M, Liu ZH, Hughes EA, Schnittman SM, Yin PD. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology* 2012; 56: 553A-554A
- 42 Dore G, Lawitz E, Hezode C, Hezode C, Shafran S, Ramji A, Tatum H, Taliani G, Tran A, Brunetto M, Zaltron S, Strasser S, Weis N, Ghesquiere W, Lee S, Larrey D, Pol S, Harley H, George J, Fung S, De Ledinghen V, Hagens P, Cohen D, Cooney E, Noviello S, Hughes E. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 12 or 16 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 infection: COMMAND GT2/3 study. *J Hepatology* 2013; 58: S570-S571
- 43 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineirosta F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hinds R, Symonds W, Pasquinielli C, Grasela DM. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-221 [PMID: 24428467 DOI: 10.1056/NEJMoa1306218]
- 44 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016; 63: 1493-1505 [PMID: 26754432 DOI: 10.1002/hep.28446]
- 45 Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz E, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk RP, De Meyer S, Luo D, Botfield M, Beumont M, Picchio G. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol* 2013; 58: 883-889 [PMID: 23321318 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.023]
- 46 Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-

- dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-523 [PMID: 24209977 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2]
- 47 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-1898 [PMID: 24725239 DOI: 10.1056/NEJMoa1402454]
- 48 Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493 [PMID: 24725238 DOI: 10.1056/NEJMoa1316366]
- 49 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Townner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617 [PMID: 26575258 DOI: 10.1056/NEJMoa1512612]
- 50 Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafraan SD, Townner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607 [PMID: 26571066 DOI: 10.1056/NEJMoa1512610]
- 51 Everson GT, Townner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ, Etzkorn K, Hinestrosa F, Tong M, Rabinovitz M, McNally J, Brainard DM, Han L, Doehle B, McHutchison JG, Morgan T, Chung RT, Tran TT. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naïve Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163: 818-826 [PMID: 26551051 DOI: 10.7326/M15-1000]
- 52 Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, Lawitz E, Flamm SL, Schiano T, Teperman L, Fontana R, Schiff E, Fried M, Doehle B, An D, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Brown RS, Charlton M. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2618-2628 [PMID: 26569658 DOI: 10.1056/NEJMoa1512614]
- 53 Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, Afdhal NH, Bernstein DE, DeJesus E, Freilich B, Nelson DR, Dieterich DT, Jacobson IM, Jensen D, Abrams GA, Darling JM, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Sulkowski MS, Bzowej NH, Hyland RH, Mo H, Lin M, Mader M, Hindes R, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Muir A. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 401-408 [PMID: 23499158 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70033-1]
- 54 Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2013; 381: 2100-2107 [PMID: 23499440 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60247-0]
- 55 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887 [PMID: 23607594 DOI: 10.1056/NEJMoa1214853]
- 56 Lawitz E, Poordad F, Brainard D. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Washington DC: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013: Abstract LB-4
- 57 Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-1877 [PMID: 23607593 DOI: 10.1056/NEJMoa1214854]
- 58 Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001 [PMID: 24795201 DOI: 10.1056/NEJMoa1316145]
- 59 Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski

S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S. Sofosbuvir and

ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804-811 [PMID: 23982366 DOI: 10.1001/jama.2013.109309]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

肝细胞癌中上皮间质转化及其相关信号通路的研究进展

涂康生, 姚英民

涂康生, 姚英民, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

姚英民, 教授, 主要从事肝细胞癌侵袭转移的研究。

陕西省社会发展科技攻关基金资助项目, No. 2015SF038

作者贡献分布: 本文由涂康生综述; 姚英民审校。

通讯作者: 姚英民, 教授, 710061, 陕西省西安市雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科. yaoyingmin@sina.com
电话: 029-85323908

收稿日期: 2016-01-09

修回日期: 2016-02-07

接受日期: 2016-02-22

在线出版日期: 2016-05-18

Epithelial-mesenchymal transition and related signaling pathways in hepatocellular carcinoma

Kang-Sheng Tu, Ying-Min Yao

Kang-Sheng Tu, Ying-Min Yao, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: Social Development Science and Technology Research Program of Shaanxi Province of China, No. 2015SF038

Correspondence to: Ying-Min Yao, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. yaoyingmin@sina.com

Received: 2016-01-09

Revised: 2016-02-07

Accepted: 2016-02-22

Published online: 2016-05-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the

most common forms of liver cancer and the third leading cause of cancer-related mortality in the world. Although numerous therapeutic strategies have been employed to treat this fatal disease, the prognosis of HCC patients remains dismal with a low 5-year survival rate of approximately 30%. Postoperative recurrence and metastasis of HCC are the leading cause of poor prognosis. Metastasis has been thought to rely on non-motile epithelial tumor cells acquiring characteristics of mesenchymal cells, which are more migratory. This change is known as the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). EMT has been considered one of the main reasons for the invasion and metastasis of HCC. Notably, increasing evidence indicates that several signaling pathways participate in the regulation of EMT in HCC. In the current review, we will discuss the current progress in research of EMT and its related signaling pathways in HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion and metastasis; Signaling pathway

Tu KS, Yao YM. Epithelial-mesenchymal transition and related signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2131-2142
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2131.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2131>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种最常见的肝癌, 世界上癌症相关死亡的第3大常见原因。尽管各种治疗手段已经用

背景资料

目前肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的预后仍然很不理想, 术后复发转移是HCC患者预后不良的主要因素, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)已经被认为是导致HCC侵袭转移的主要因素之一, 为研发靶向阻断HCC侵袭转移的治疗策略, 最终达到改善患者预后的目标, 迫切需要深入研究EMT在HCC中的作用及精确分子机制。

同行评议者

李孟森, 教授, 海南医学院/海南省肿瘤医院发生和干预重点实验室; 刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部免疫病理教研室

■ 研究前沿

HCC侵袭转移的分子机制是近年来的研究热点, EMT与HCC侵袭转移的关联已经证实, 但相关的信号通路还有待进一步研究. 当前研究证据主要来源于调控EMT相关转录因子或者移植瘤实验, EMT在自发肿瘤进展中的有何作用? 是否可以通过靶向阻断EMT来缓解HCC侵袭转移? 这些问题都有待进一步研究.

于处理该致死性疾病, HCC患者的预后仍然很不理想, 术后5年生存率大约为30%. 术后复发转移是HCC患者预后不良的主要因素, 这一过程被认为依赖于非运动性上皮肿瘤细胞获得间质细胞特征, 称为上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), EMT已经被认为是导致HCC侵袭转移的主要因素之一. 值得注意的是, 越来越多的证据表明多个信号通路参与调节HCC的EMT进展, 本文将对近年来HCC中EMT及其相关信号通路的研究进展进行简要综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞癌; 上皮间质转化; 侵袭转移; 信号通路

核心提示: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)侵袭转移是导致预后不良的主要因素, 肝癌细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition)后侵袭及迁移能力显著增强, 从而更容易出现肝内及肝外转移. 人为干预这些病理过程有可能促进HCC的治疗及改善患者预后.

涂康生, 姚英民. 肝细胞癌中上皮间质转化及其相关信号通路的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2131-2142
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2131.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2131>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 全球发病率位居第6位, 每年约70万的新发病例, 在全球癌症相关死亡中HCC高居第3位, 每年约60万患者死亡^[1]. 持续增长的HCC发病率已经成为影响全球健康的重大威胁, 各种各样的致病因素已经被证实, 如肝炎病毒、黄曲霉素B1、吸烟、酒精摄入、非酒精性脂肪肝、糖尿病和肥胖等. 尽管HCC的诊断方法得到很大的提高, 但大多数患者在诊断时已为晚期, 超过60%的患者失去了可能的治疗机会如外科切除和肝移植^[2]. HCC患者的5年生存率只有7%, 有症状的患者生存率很少大于1年^[3]. HCC患者预后差的潜在原因主要是因为常见的肝内外转移, 因此, 阐明HCC转移的分子机制有助于研发有效的转移相关靶向治疗, 从而提高晚期HCC患者的生存率.

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是细胞失去上皮样极性, 表现出间质表型的一种生物学进程, 已经被认为是肿瘤转移的一种最重要的机制. 本综述将总结EMT的分子机制并讨论HCC中EMT相关信号通路的研究进展.

1 EMT的基础

EMT是一个可逆的上皮细胞向间质细胞转化的细胞进程^[4]. 在此过程中, 上皮细胞将经历持续的细胞活动, 包括失去顶-底极性结构, 细胞间连接受到破坏, 细胞骨架重构, 改变细胞形态并最终呈现出间质及侵袭表型, 从而增加细胞运动性并提高其降解细胞外基质的能力^[5].

为实现该表型转变, 细胞需要重组他们的基因表达^[4-6]. EMT相关基因重组的特征是E-钙黏蛋白(E-cadherin)下调促进细胞连接分离. 同时, 间质型N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达增加, 以上过程被认为是“钙黏蛋白转化”. 促使上皮表型向间质表型转化也需要改变编码细胞骨架的基因表达, 特别是能形成中间纤维并调节细胞器和蛋白质运输的波形蛋白(Vimentin)表达激活, 在向间质细胞转化过程中, 上皮细胞失去与基底膜的交互作用并与其他细胞外基质成分建立新的连接. 因此, 上皮整合蛋白表达被抑制, 而其他整合蛋白表达增加, 整合蛋白表达的变化对EMT至关重要. 在细胞发生EMT进程中, 为促进更具侵袭性的行为, 蛋白酶家族包括基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinases, MMP2)、MMP3及MMP9均表达上调. 目前, E-cadherin, N-cadherin及Vimentin的表达已被广泛定义为EMT发生的分子标记.

迄今为止, 有3个完善的转录调节因子组被确定为调节EMT分子标记表达的重要因素^[6]. 第一组转录因子是Snail锌指蛋白家族, 包括Snail1和Snail2(Slug). 第二组是锌指E-box结合同源框家族, 包括Zeb1和Zeb2. 第三组是基础helix-loop-helix家族, 包括Twist1、Twist2、E12、E47以及分化抑制蛋白. 这些转录因子可以单独的或协同抑制上皮基因和激活间质基因的表达, 从而调节细胞的EMT. 转录因子Snail和Zeb家族可以通过结合E-cadherin启动子的E-box框从而抑制E-cadherin的转录. 另外, 一些新的EMT相关转录因子也被发现. 这些

新的EMT调节因子包括叉头盒(forkhead box, FOX)转录因子家族, GATA家族成员和SOX转录因子^[5,6].

2 EMT的类型

基于其生物背景及功能意义, EMT可以分为3种类型^[7]: (1) I型EMT与着床、胚胎形成和器官发育有关, 促使不同类型的间质样细胞形成具有各种各样功能的组织. 来源于I型EMT的间质细胞保持着向上皮转化的间质上皮化的潜在能力; (2) II型EMT与组织损伤, 炎症反应, 组织再生和器官纤维化相关. 在创伤和/或炎症损伤过程中, II型EMT产生成纤维细胞, 从而促进组织再生和重构. 关于器官纤维化, 此型EMT对炎症过程产生持续反应, 最终引起器官衰竭; (3) III型EMT发生于恶性细胞的遗传或表观遗传改变中, 在恶性细胞的转移播散过程中起重要作用. 下面我们将详细讨论III型EMT.

3 EMT在肿瘤及HCC中的作用

近年来, EMT在肿瘤中的意义被广泛研究. 发生EMT的恶性细胞获得增强的迁移及侵袭能力并侵入周围的细胞外基质, 最终向远处位点转移. EMT调控因子包括Snail1和Snail2的表达增加了恶性肿瘤细胞的侵袭性并与肿瘤复发和癌症患者的生存率显著相关^[5,8]. EMT表型改变在结肠癌、甲状腺癌及乳腺癌的侵袭表型中发挥重要作用, 这些研究均表明EMT参与了肿瘤转移过程^[5]. 另外, 越来越多的证据表明EMT参与了促进肿瘤进展的其他方面^[6]. 发生EMT的细胞具有抵抗细胞凋亡、衰老、化疗和免疫治疗的能力, EMT通过诱导免疫耐受使恶性肿瘤细胞逃避免疫监视, 也有研究^[9-13]表明EMT与肿瘤干细胞特性相关. 近期Fischer等^[14]以及Zheng等^[15]在乳腺癌和胰腺癌中研究发现EMT形成不是肿瘤转移的必备条件, 而是耐药的決定因素. 然而上述研究存在局限性, 因为肿瘤是一种异质性疾病, 不同肿瘤类型中癌细胞转移相关机制可能不一致, 例如, 研究发现*Neu*或者*PyMT*癌基因诱导的乳腺癌小鼠模型中检测不到EMT发生, 而*myc*诱发的乳腺癌中则存在EMT^[16]. 因此, 尽管Fischer等^[14]和Zheng等^[15]在他们构建的乳腺癌和胰腺癌模型中发现EMT不是肿瘤进展的必要因素, 仍然有必要在其他肿瘤模型和肿瘤类型中明确以上

结论是否具有普遍性.

在HCC中, E-cadherin作为EMT最重要的分子标记, 其在69%的HCC标本中表达下调并与肝内转移和包膜侵犯相关^[17]. 在发生转移的患者标本中, E-cadherin的表达明显低于未发生转移的患者^[18]. 进一步的研究^[19]表明, Snail和Twist是诱导HCC发生EMT的主要调节因子. 在HCC患者中, Snail和Twist过表达与较大的肿瘤体积、复发率升高、更短的无瘤生存率及总生存率相关^[19]. 另外, HCC中Snail或Twist的表达与E-cadherin表达下调相关. 体外实验证实, 过表达Snail或Twist可促进肿瘤细胞的侵袭能力及增加细胞的间质表型. 在Huh7细胞中过表达Snail或Twist抑制E-cadherin表达, 并且诱导EMT表型转化^[19]. 除了增加细胞的侵袭性, EMT也保护肝细胞逃避细胞外信号诱导的细胞凋亡. 例如, EMT可以激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路并帮助肝细胞逃避转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导的细胞凋亡^[20]. 另外, 研究^[21-23]已经发现EMT导致分化不良的HCC细胞系化疗抗性增加. Wu等^[24]构建吉西他滨(Gemcitabine)抵抗肝癌细胞系, 研究发现吉西他滨抵抗肝癌细胞获得了EMT表型. 而且5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)抵抗的肝癌细胞也存在典型的EMT形态学表型, 如细胞与细胞间黏附缺失、纺锤状形态和伪足的形成增加, 实时定量PCR检测发现E-cadherin表达下调以及Twist1表达增加, 进一步证实了EMT的形成^[25].

4 HCC中EMT相关信号通路及其功能

由于其在肿瘤生物学中各方面的基础作用, EMT的调节网络机制正在广泛研究中. 众多的信号通路已经被证实与EMT相关, 包括TGF- β 信号通路、Wnt信号通路、Notch信号通路、Hedgehog(Hh)信号通路、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)相关信号通路如磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt通路、促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)通路和Src通路, 以及炎症信号通路如细胞核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路和白介素6(interleukin-6, IL6)/信号传导蛋白和转

■ 创新盘点

本文对HCC中EMT的研究进展进行阐述, 重点说明EMT相关信号通路, 且对近年来的研究热点进行总结, 可以更深入的了解EMT在HCC中的功能及相关信号通路在EMT形成中的作用.

应用要点

本文旨在通过了解HCC中EMT形成的作用及相关分子机制, 探讨新的研究方向和治疗策略: 即如何通过敲除EMT相关转录因子和阻断相关信号通路等来缓解HCC的进展。

录激活物3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)通路. 这些信号通路能单独或协同其他信号通路触发EMT, 而几乎所有信号通路均与HCC的发生和发展相关. 下面, 我们将回顾HCC中与EMT明确相关的信号通路并揭示其功能.

4.1 TGF- β 信号通路 TGF- β 信号通路是一个EMT的关键调控因子和主要诱导因子, 其在发育、伤口愈合、纤维化和肿瘤中发挥至关重要的作用. TGF- β 家族包含33个家族成员, 包括TGF- β 的各亚型(TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3)、激活素类、骨形态发生蛋白质类(bone morphogenetic proteins, BMPs)以及生长和分化因子(growth and differentiation factors, GDFs). 这条途径通过TGF- β 家族成员与细胞表面受体形成复合物而启动, 细胞表面受体是两个II型(T β R II)和两个I型(T β R I)跨膜蛋白激酶受体组成的四聚体. 这种结合先使得T β R II受体磷酸化, 随后激活T β R I受体. 活化的T β R I受体随后招募和磷酸化细胞内的Smad2和Smad3蛋白. 这两个受体激活后的Smad蛋白与Smad4相互作用形成三聚Smad复合物进入细胞核内, 并与其他转录因子协同调节靶基因的表达. Smad信号已经发现可以调节EMT的转录因子包括Snail1/Snail2^[26,27]、ZEB1/ZEB2^[28-30]及Twist^[31]的表达, 从而导致EMT的发生. 除了经典的Smad信号, TGF- β 也可以通过其他的非Smad信号通路, 包括Rho样GTP酶^[32,33]、PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)^[34-36]、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)^[37,38]、p38^[39]和JNK^[39,40]途径来诱发EMT.

众所周知, TGF- β 信号通路在肿瘤中具有双重作用. 在肿瘤的早期阶段, 他可以发挥抑癌作用, 而在晚期癌症中, TGF- β 信号通路发挥促癌作用. 研究^[41]表明虽然TGF- β 1抑制肝细胞生长, 但在HCC患者血清和尿液中TGF- β 1的水平是升高的, 另外TGF- β 1表达水平升高与HCC患者的更短的生存期相关. 对HCC组织进行免疫组织化学分析也发现TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3是高表达的^[42]. 通过对野生型的肝脏及T β R II表达缺失的肝脏组织中进行基因表达的比较发现^[43]: TGF- β 早期效应功能的基因可以诱导细胞周期阻滞和凋亡, TGF- β 晚期转录效应的基因可以激活EMT和

基质重塑密切相关的一些基因. 此外, TGF- β 的早期和晚期效应基因的表达已在HCC样本中的得到验证: 具有TGF- β 晚期特征的患者具有更多肿瘤侵袭性的表型, 更高的肿瘤复发率及更少的生存时间. 在HCC中, TGF- β 诱导的EMT是TGF- β 信号通路逃避肿瘤抑制效应的重要原因. TGF- β 信号通路活化与HCC细胞E-cadherin表达减少、运动性增加和侵袭行为增强相关. 同时有研究^[44]发现: TGF- β 可以与细胞外基质蛋白层黏连蛋白5(laminin-5, Ln-5)共同作用促进EMT过程. 在发生EMT的时候, TGF- β 可以通过上调血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)-A和PDGF受体促进PDGF信号通路, 进而产生一个具有肿瘤干细胞特征的新生肿瘤细胞亚群^[45]. HCC细胞选择性的失去对TGF- β 信号通路生长抑制效应的应答, 而对TGF- β 1刺激则表现出增强的迁移和侵袭能力的具体机制尚未完全阐明. 在HCC中, TGF- β 信号的功能角色转变也可能与TGF- β 对肿瘤微环境的作用相关. 已经有研究表明, TGF- β 可以调节肿瘤微环境免疫监视进而促进肿瘤的发展和转移. Yang等^[46]发现TGF- β 信号通路也可以被乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染激活, 产生趋化因子2(chemotactic factor-2, CLL-2)及募集Treg细胞. 免疫抑制Treg细胞可以造成对肿瘤细胞的免疫反应破坏, 从而促进HCC细胞的肝内静脉转移. 此外, TGF- β 信号通路也与在HCC形成过程中通过Akt激活的肿瘤起始细胞的生成相关^[47].

由于TGF- β 信号通路在HCC的发生发展中起着重要作用, 他也成为了HCC治疗的理想靶点. 对HCC细胞用TGF- β 受体激酶抑制剂LY2157299处理后, 可以抑制肿瘤的生长和迁移^[48,49]. 现在LY2157299的功效正处于II期临床试验研究阶段(NCT01246986). 患者接受了LY2157299治疗后, 血浆中的TGF- β 、E-cadherin和甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平会有所降低^[50]. 另一种T β R I受体激酶抑制剂LY2109761, 可以通过上调E-cadherin逆转HCC细胞EMT表型, 并降低HCC细胞的侵袭和转移能力^[18]. 他也可以抑制HCC细胞和内皮细胞之间的旁分泌途径, 从而抑制肿瘤新生血管的形成和肿瘤的生长^[51]. 通过抑制结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)合成和释放, LY2109761干扰了HCC细胞和癌相关

成纤维细胞之间的相互作用, 从而减少HCC的生长和扩散^[52].

4.2 Wnt/ β -catenin信号通路 过去的二十年里, Wnt信号通路参与细胞增殖、分化、运动、干细胞的自我更新以及肿瘤形成已经被广泛研究^[53]. 到目前为止, 在人类中已发现有19种不同的Wnt配体(Wnts)和11个跨膜Frizzled受体(FZD). 与细胞外的分泌Wnts配体结合并与细胞表面受体Frizzled和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP)5/6L相结合可以启动下游信号通路. 他们的相互作用分别可以激活经典级联反应(Wnt/ β -catenin信号通路)和非经典的级联反应: JNK和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路^[54]. 在典型的通路中, 这种相互作用可以通过降解结肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、Axin、激酶糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和酪蛋白激酶I(casein kinase I, CKI)组成的复合体阻止 β -catenin被磷酸化, 进而防止 β -catenin泛素化并促进其在细胞质中蓄积. 细胞质 β -catenin进入细胞核内, 与淋巴增强因子/T细胞因子(lymphoid enhancing factor/T-cell factor, LEF/TCF)复合物相互作用, 最终导致 β -catenin靶基因的激活. β -catenin入核后可以激活LEF-1的转录^[55], LEF-1也同时是EMT发生的重要分子^[56]. 研究^[57]已发现 β -catenin/LEF-1复合物可以下调E-cadherin的表达. 使用PDGF治疗后, 核内的 β -catenin可以与磷酸化的p68相互作用并且促进EMT过程^[58]. 此外, 研究^[59]表明: 该通路在缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导的EMT中也发挥重要作用.

在肝脏中, Wnt信号通路具有多种生物学功能^[60], 包括胎肝发育、肝再生、肝区划分、肝脏代谢及肝纤维化等. Wnt信号通路遗传和/或表观遗传的变化导致的异常活化对于由正常肝细胞向恶性表型的转变是必不可少的. 在95%的HCC中Wnt信号通路已证实是失调的^[61], 这提示其在HCC的发生中具有重要意义. 研究发现: 在30%-70%的HCC中, β -catenin在细胞质和核内高表达. β -catenin在细胞质和核内的异常表达水平与肿瘤分级, 临床病理参数及患者的预后相关. 8%-30%HCC具有 β -catenin的基因突变(CTNNB1), 这也是 β -catenin高表达

的部分原因. 此外, Axin1/2突变^[62]、GSK-3 β 的失活^[63]、肿瘤抑制因子APC基因异常甲基化及FZD受体的高表达^[64]也是Wnt/ β -catenin信号通路在HCC中异常激活的潜在机制. APC基因失活导致的 β -catenin信号活化对于小鼠肝肿瘤发生也是必需的^[65]. 研究发现Wnt/ β -catenin信号通路也可被HBV^[66,67]或HCV^[68]激活, 在病毒性肝炎发展为HCC进程中起着重要的作用. 并且, Wnt信号通路也可以通过调节炎症参与HCC的进展. Anson等^[69]发现, Wnt/ β -catenin信号可以NF- κ B信号并产生促进肿瘤侵袭性的炎症微环境. 值得注意的是, 硫酸乙酰肝素糖蛋白(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)已证实可以作为Wnt配体的共同受体或储存场所, 他们之间与Wnts的相互作用可以调节下游信号通路的活性. Lai等^[70]已经提出过表达的硫酸酯酶2可以将HSPGs上存储的Wnt3a释放, 促进与Wnt配体及Frizzled受体的结合, 并最终激活Wnt/ β -catenin信号通路. Gao等^[71]发现利用人单克隆抗体(HS20)可以阻断Wnt3a的积累及与HSPGs的结合, 通过减少该配体与FZD受体之间的通道, 从而破坏Wnt3a/ β -catenin信号的级联反应.

4.3 Notch信号通路 Notch信号通路在生长发育及疾病发生发展等多个生理病理过程中均发挥着至关重要的作用. 到目前为止, 有4个Notch受体(Notch 1-4)和5个Notch配体(Delta-like1、3、4和Jagged1, 2)被发现. Notch的配体和受体都是跨膜蛋白, 这种结构是细胞间接触所需要的. Notch的配体与其相应的受体结合后, Notch受体被 γ -分泌酶裂解, 然后释放Notch的一个胞内结构域, 即NotchIC. 随后, NotchIC进入细胞核, 与DNA结合蛋白质CSL(CBF1, Hairless抑制子, Lag1)、Mastermind(Mam)以及其他辅助因子形成一个转录复合子, 继而调节靶基因的表达和转录活性^[72]. 目前已经证实的Notch信号通路^[61]下游靶点包括HES(hairy enhancer of split)家族^[73]、Hes相关抑制蛋白(hes-related repressor protein, HERP)^[62]、Notch的受体和配体^[74]、细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)及细胞周期素依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase, CDK2)^[75], 还有MYC^[76]. Notch的激活也可以调节Snail和血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)的表达, 进而促进了永生化内皮细胞

■名词解释

钙黏蛋白转化: 在同一肿瘤中, 同时存在的E-cadherin表达减少与N-cadherin表达增加被称为E-N钙黏蛋白转化. E-N钙黏蛋白转化与EMT的关系密切.

同行评价

本文阐述了近年来肝癌细胞EMT形成与HCC恶性行为的关系, 重点分析细胞内各种信号途径对EMT形成的影响, 对肝癌的靶向治疗有一定的指导意义。

的EMT并伴随着致癌基因的转换^[77]。除了已证实的Notch依赖性激活, Notch通路也可以由Notch配体在没有与Notch受体相互作用的情况下激活^[78,79]。

虽然Notch信号通路是一个跨物种的高度保守的信号通路, 但是这条多效的信号通路的功能严格上说是与生物背景息息相关的。Notch信号通路在恶性肿瘤中的作用与癌症类型有关。他在胰腺癌^[80]、乳腺癌^[81]、前列腺癌^[82]和肺癌^[83]中具有致癌作用。但是, 在皮肤癌中他被认为是一种肿瘤抑制因子^[84,85]。从原理上讲, Notch信号通路在调节细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、血管生成、EMT和肿瘤干细胞中均有作用^[74]。而且Notch信号通路也可与其他信号通路共同作用, 包括PI3K/AKT信号通路^[86,87]、NF- κ B信号通路^[88,89]、Wnt信号通路^[85,90]、RAS-MAPK信号通路^[91,92]和TGF- β 信号通路^[93,94]等, 他们的共同作用决定其功能的结果。然而, Notch在HCC中作用的研究却显示出相互矛盾的结果。早期的研究^[95]表明, Notch1可以通过抑制细胞周期和诱导细胞凋亡来抑制HCC的生长。Notch1的过表达能下调CyclinA1、CyclinD1、CyclinE和CDK2的表达, 抑制Rb蛋白的磷酸化, 并增加p21的表达^[95,96]。Notch1也可通过防止蛋白酶体降解调控p53蛋白表达, 从而使HCC细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)敏感继而诱导细胞凋亡^[97]。还有研究^[98]证实Notch信号通路的激活可以负反馈调节Rb的失活进而抑制HCC生长。然而, Notch信号通路在HCC的致癌作用也被证实。在HCC中Notch3和Notch1的表达比正常肝组织多, 这表明在HCC中Notch的信号通路被激活^[99]。另一项研究^[100]表明, 在1/3的HCC中发现了代表Notch活性的基因标签。使用转基因小鼠模型可以发现Notch信号通路能促进HCC发生^[100]。体外研究^[101]显示Notch3可以通过调节内源性p53水平以防止HCC细胞的阿霉素诱导死亡, 并且Notch3敲除会降低HepG2和SNU398细胞的耐药性并抑制其周期进展。阻断Notch信号通路可以降低Notch信号通路的活性并减少HCC细胞的增殖。更重要的是, 在HepG2中过表达HBx可以激活Notch信号通路^[102], 这表明Notch信号通路在HBV相关HCC中有潜在作用。这些证据表明,

Notch信号通路在HCC的确切作用依赖于通路激活的生物背景。

4.4 Hh信号通路

Hh信号通路可以调节细胞分化、增殖和迁移等多种生物功能。他在胚胎发育过程中参与器官形成, 在成熟组织中参与伤口愈合反应。Hh信号通路可以被自分泌、旁分泌, 甚至内分泌的Hh配体[包括Sonic hedgehog(Shh)、Indian hedgehog(Ihh)和Desert hedgehog(Dhh)]所触发^[103]。EGF^[104]、PDGF^[105]、瘦素^[106]和TGF- β ^[107]可以诱导Hh配体的表达。分泌型Hh配体与12次跨膜的细胞表面受体Patched(PTCH)的结合, 进而抵消PTCH对Smo蛋白的抑制作用。活化的Smo蛋白作用于由Cos 2、Fu和SuFu组成的多蛋白复合体, 然后释放Gli蛋白(Gli1、Gli2和Gli3)。这样就导致了Gli蛋白的堆积和细胞核定位, 进而调节Hh反应基因的转录从而影响细胞的增殖、生存和EMT。除了配体依赖性激活, Hh信号通路也可以被配体非依赖机制激活。内源性RAS-MEK/AKT信号通路可以调节Gli1的细胞核定位和转录活性^[108]。也有发现证实Gli1是TGF- β 信号通路^[109]和Wnt信号通路^[110]的下游靶点。

Hh信号通路的过度活化可以导致各种癌症包括HCC的发生和发展^[111-113]。Hh信号通路的激活与临床病理特征的恶性程度和HCC患者的不良预后有关。与Wnt信号通路一样, Hh信号通路也涉及HBV相关HCC的发生和进展^[114]。在HBV感染患者的肝脏组织样本中, HBx的表达与Hh信号通路的标记蛋白成正相关。阻断Hh信号通路可以抑制HBx刺激的HCC细胞生长、转移以及HBx转基因老鼠的肿瘤发展^[114]。Gli1的过表达与HCC肿瘤手术后的快速复发有关^[109]。体外研究表明, Gli1的过表达可以促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。Hh信号通路可以通过ERK通路上调MMP-9表达进而促进HCC的浸润和转移。Hh信号通路促进HCC侵袭的其他机制依赖于Hh信号通路可以促进HCC的EMT。现在已经发现Gli1可以通过结合到SNAIL1启动子区域来调节SNAIL1的转录, 进而导致EMT^[109]。此外, Hh信号通路通过调节自噬以调控HCC细胞的存活和凋亡进而参与HCC的发展过程^[115]。用重组的Shh或其激动剂(SAG和Purmorphamine)处理HCC细胞可以抑制自噬, 从而导致HCC细胞的凋亡减少。除了影响肿瘤细胞的生物活性, Hh信号通路也是肝

星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的主要调节因子. Hh信号通路的激活能促进静止的HSC向肌成纤维细胞样的HSC转化^[116]. 现在已经证实, HCC细胞分泌的Hh配体可以刺激肌成纤维细胞的糖酵解, 从而导致肌成纤维细胞来源的乳酸堆积为恶性肝细胞提供能量来源^[117].

4.5 其他的信号通路 其他多种生长因子, 包括纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、EGF、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和PDGF, 在HCC的发生发展及EMT过程中发挥重要作用. 这些生长因子与RTKs结合, 并诱导这些受体的自身磷酸化, 进而激活PI3K/Akt信号通路、MAPK信号通路、JNK信号通路和SRC信号通路, 这些生长因子就是通过上述途径诱导EMT, 并发挥他们对HCC的影响作用^[6,8,118]. 此外, 炎症信号通路包括与EMT相关的NF- κ B信号通路和IL-6/STAT3通路也与HCC的发展紧密相关^[119]. 这些信号通路参与EMT和HCC的发生发展的具体分子机制在其他综述已经被详述^[6,8,118,119], 在此不再重复论述.

5 结论

进展期HCC患者的预后仍然不好, 这主要是由于HCC容易出现转移. 目前, 对于进展期HCC患者而言, 唯一被证明有效的化疗药物是索拉非尼. 但是, 索拉非尼仅仅可以延长总生存期3 mo. 因此, 研究HCC转移的调控机制迫在眉睫. EMT是癌症转移的一个重要机制, 并在HCC的发展中起着基础性作用. 深入研究EMT相关的信号通路及其对HCC的作用具有重要意义, 将有助于开发新型的可以预防和抑制HCC转移的靶向制剂, 对晚期患者十分有利.

6 参考文献

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917 [PMID: 14667750 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1]
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16 [PMID: 15508102]
- Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, Monteith GR. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 479-488 [PMID: 25042456 DOI: 10.1016/

- j.tips.2014.06.006]
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- Pinzani M. Epithelial-mesenchymal transition in chronic liver disease: fibrogenesis or escape from death? *J Hepatol* 2011; 55: 459-465 [PMID: 21320559 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.001]
- Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818-829 [PMID: 18539112 DOI: 10.1016/j.devcel.2008.05.009]
- Subramani R, Gonzalez E, Arumugam A, Nandy S, Gonzalez V, Medel J, Camacho F, Ortega A, Bonkougou S, Narayan M, Dwivedi AK, Lakshmanaswamy R. Nimbolide inhibits pancreatic cancer growth and metastasis through ROS-mediated apoptosis and inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Sci Rep* 2016; 6: 19819 [PMID: 26804739 DOI: 10.1038/srep19819]
- Gao Y, Zhao Y, Zhang J, Lu Y, Liu X, Geng P, Huang B, Zhang Y, Lu J. The dual function of PRMT1 in modulating epithelial-mesenchymal transition and cellular senescence in breast cancer cells through regulation of ZEB1. *Sci Rep* 2016; 6: 19874 [PMID: 26813495 DOI: 10.1038/srep19874]
- Zhou Z, Zhang L, Xie B, Wang X, Yang X, Ding N, Zhang J, Liu Q, Tan G, Feng D, Sun LQ. FOXC2 promotes chemoresistance in nasopharyngeal carcinomas via induction of epithelial mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2015; 363: 137-145 [PMID: 25896630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.008]
- Ardiani A, Gameiro SR, Palena C, Hamilton DH, Kwilas A, King TH, Schlom J, Hodge JW. Vaccine-mediated immunotherapy directed against a transcription factor driving the metastatic process. *Cancer Res* 2014; 74: 1945-1957 [PMID: 24520078 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2045]
- Dhawan A, Madani Tonekaboni SA, Taube JH, Hu S, Sphyrin N, Mani SA, Kohandel M. Mathematical modelling of phenotypic plasticity and conversion to a stem-cell state under hypoxia. *Sci Rep* 2016; 6: 18074 [PMID: 26838463 DOI: 10.1038/srep18074]
- Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong ST, Choi H, El Rayes T, Ryu S, Troeger J, Schwabe RF, Vahdat LT, Altorki NK, Mittal V, Gao D. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015; 527: 472-476 [PMID: 26560033 DOI: 10.1038/nature15748]
- Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, Wu CC, LeBleu VS, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527: 525-530 [PMID: 26560028 DOI: 10.1038/nature16064]
- Trimboli AJ, Fukino K, de Bruin A, Wei G, Shen L, Tanner SM, Creasap N, Rosol TJ, Robinson ML, Eng C, Ostrowski MC, Leone G. Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast

- cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 937-945 [PMID: 18245497 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2148]
- 17 Zhai B, Yan HX, Liu SQ, Chen L, Wu MC, Wang HY. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5665-5673 [PMID: 18837082]
 - 18 Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, Giannelli G. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2008; 47: 1557-1566 [PMID: 18318443 DOI: 10.1002/hep.22201]
 - 19 Yang MH, Chen CL, Chau GY, Chiou SH, Su CW, Chou TY, Peng WL, Wu JC. Comprehensive analysis of the independent effect of twist and snail in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 1464-1474 [PMID: 19821482 DOI: 10.1002/hep.23221]
 - 20 Del Castillo G, Murillo MM, Alvarez-Barrientos A, Bertran E, Fernández M, Sánchez A, Fabregat I. Autocrine production of TGF-beta confers resistance to apoptosis after an epithelial-mesenchymal transition process in hepatocytes: Role of EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2006; 312: 2860-2871 [PMID: 16828470 DOI: 10.1016/j.yexcr.2006.05.017]
 - 21 Chen X, Lingala S, Khoobyari S, Nolte J, Zern MA, Wu J. Epithelial mesenchymal transition and hedgehog signaling activation are associated with chemoresistance and invasion of hepatoma subpopulations. *J Hepatol* 2011; 55: 838-845 [PMID: 21334406 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.043]
 - 22 Jiang X, Wang J, Zhang K, Tang S, Ren C, Chen Y. The role of CD29-ILK-Akt signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition of liver epithelial cells and chemoresistance and radioresistance in hepatocellular carcinoma cells. *Med Oncol* 2015; 32: 141 [PMID: 25805567 DOI: 10.1007/s12032-015-0595-x]
 - 23 Wang R, Li Y, Hou Y, Yang Q, Chen S, Wang X, Wang Z, Yang Y, Chen C, Wang Z, Wu Q. The PDGF-D/miR-106a/Twist1 pathway orchestrates epithelial-mesenchymal transition in gemcitabine resistance hepatoma cells. *Oncotarget* 2015; 6: 7000-7010 [PMID: 25760076 DOI: 10.18632/oncotarget.3193]
 - 24 Wu Q, Wang R, Yang Q, Hou X, Chen S, Hou Y, Chen C, Yang Y, Miele L, Sarkar FH, Chen Y, Wang Z. Chemoresistance to gemcitabine in hepatoma cells induces epithelial-mesenchymal transition and involves activation of PDGF-D pathway. *Oncotarget* 2013; 4: 1999-2009 [PMID: 24158561 DOI: 10.18632/oncotarget.1471]
 - 25 Uchibori K, Kasamatsu A, Sunaga M, Yokota S, Sakurada T, Kobayashi E, Yoshikawa M, Uzawa K, Ueda S, Tanzawa H, Sato N. Establishment and characterization of two 5-fluorouracil-resistant hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 2012; 40: 1005-1010 [PMID: 22179686 DOI: 10.3892/ijo.2011.1300]
 - 26 Hoot KE, Lighthall J, Han G, Lu SL, Li A, Ju W, Kulesz-Martin M, Bottinger E, Wang XJ. Keratinocyte-specific Smad2 ablation results in increased epithelial-mesenchymal transition during skin cancer formation and progression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2722-2732 [PMID: 18618014 DOI: 10.1172/JCI33713]
 - 27 Morita T, Mayanagi T, Sobue K. Dual roles of myocardin-related transcription factors in epithelial mesenchymal transition via slug induction and actin remodeling. *J Cell Biol* 2007; 179: 1027-1042 [PMID: 18056415 DOI: 10.1083/jcb.200708174]
 - 28 Shirakihara T, Saitoh M, Miyazono K. Differential regulation of epithelial and mesenchymal markers by deltaEF1 proteins in epithelial mesenchymal transition induced by TGF-beta. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 3533-3544 [PMID: 17615296 DOI: 10.1091/mbc.E07-03-0249]
 - 29 Nishimura G, Manabe I, Tsushima K, Fujii K, Oishi Y, Imai Y, Maemura K, Miyagishi M, Higashi Y, Kondoh H, Nagai R. DeltaEF1 mediates TGF-beta signaling in vascular smooth muscle cell differentiation. *Dev Cell* 2006; 11: 93-104 [PMID: 16824956 DOI: 10.1016/j.devcel.2006.05.011]
 - 30 Postigo AA. Opposing functions of ZEB proteins in the regulation of the TGFbeta/BMP signaling pathway. *EMBO J* 2003; 22: 2443-2452 [PMID: 12743038 DOI: 10.1093/emboj/cdg225]
 - 31 Thuault S, Valcourt U, Petersen M, Manfioletti G, Heldin CH, Moustakas A. Transforming growth factor-beta employs HMGA2 to elicit epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2006; 174: 175-183 [PMID: 16831886 DOI: 10.1083/jcb.200512110]
 - 32 Ozdamar B, Bose R, Barrios-Rodiles M, Wang HR, Zhang Y, Wrana JL. Regulation of the polarity protein Par6 by TGFbeta receptors controls epithelial cell plasticity. *Science* 2005; 307: 1603-1609 [PMID: 15761148 DOI: 10.1126/science.1105718]
 - 33 Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, Aakre M, Lundquist CA, Engel ME, Arteaga CL, Moses HL. Transforming growth factor-beta1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 27-36 [PMID: 11160820]
 - 34 Lamouille S, Derynck R. Cell size and invasion in TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition is regulated by activation of the mTOR pathway. *J Cell Biol* 2007; 178: 437-451 [PMID: 17646396 DOI: 10.1083/jcb.200611146]
 - 35 Bakin AV, Tomlinson AK, Bhowmick NA, Moses HL, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase function is required for transforming growth factor beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and cell migration. *J Biol Chem* 2000; 275: 36803-36810 [PMID: 10969078 DOI: 10.1074/jbc.M005912200]
 - 36 Lamouille S, Connolly E, Smyth JW, Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta-induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. *J Cell Sci* 2012; 125: 1259-1273 [PMID: 22399812 DOI: 10.1242/jcs.095299]
 - 37 Uttamsingh S, Bao X, Nguyen KT, Bhanot M, Gong J, Chan JL, Liu F, Chu TT, Wang LH. Synergistic effect between EGF and TGF-beta1 in inducing oncogenic properties of intestinal epithelial cells. *Oncogene* 2008; 27: 2626-2634 [PMID: 17982486 DOI: 10.1038/sj.onc.1210915]
 - 38 Marchetti A, Colletti M, Cozzolino AM, Steindler C, Lunadei M, Mancone C, Tripodi M. ERK5/

- MAPK is activated by TGF β in hepatocytes and required for the GSK-3 β -mediated Snail protein stabilization. *Cell Signal* 2008; 20: 2113-2118 [PMID: 18760348 DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.08.002]
- 39 Yamashita M, Fathyol K, Jin C, Wang X, Liu Z, Zhang YE. TRAF6 mediates Smad-independent activation of JNK and p38 by TGF- β . *Mol Cell* 2008; 31: 918-924 [PMID: 18922473 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.09.002]
 - 40 Santibañez JF. JNK mediates TGF- β 1-induced epithelial mesenchymal transdifferentiation of mouse transformed keratinocytes. *FEBS Lett* 2006; 580: 5385-5391 [PMID: 16989819 DOI: 10.1016/j.febslet.2006.09.003]
 - 41 Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Yang ML, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH. Clinical relevance of transforming growth factor- β 1 in the urine of patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 213-226 [PMID: 9193456 DOI: 10.1097/00005792-199705000-00007]
 - 42 Abou-Shady M, Baer HU, Friess H, Berberat P, Zimmermann A, Graber H, Gold LI, Korc M, Büchler MW. Transforming growth factor betas and their signaling receptors in human hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1999; 177: 209-215 [PMID: 10219856 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00012-4]
 - 43 Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor- β gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology* 2008; 47: 2059-2067 [PMID: 18506891 DOI: 10.1002/hep.22283]
 - 44 Giannelli G, Bergamini C, Fransvea E, Sgarra C, Antonaci S. Laminin-5 with transforming growth factor- β 1 induces epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 1375-1383 [PMID: 16285938 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.055]
 - 45 Fischer AN, Fuchs E, Mikula M, Huber H, Beug H, Mikulits W. PDGF essentially links TGF- β signaling to nuclear β -catenin accumulation in hepatocellular carcinoma progression. *Oncogene* 2007; 26: 3395-3405 [PMID: 17130832 DOI: 10.1038/sj.onc.1210121]
 - 46 Yang P, Li QJ, Feng Y, Zhang Y, Markowitz GJ, Ning S, Deng Y, Zhao J, Jiang S, Yuan Y, Wang HY, Cheng SQ, Xie D, Wang XF. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 291-303 [PMID: 22975373 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.07.023]
 - 47 Wu K, Ding J, Chen C, Sun W, Ning BF, Wen W, Huang L, Han T, Yang W, Wang C, Li Z, Wu MC, Feng GS, Xie WF, Wang HY. Hepatic transforming growth factor β gives rise to tumor-initiating cells and promotes liver cancer development. *Hepatology* 2012; 56: 2255-2267 [PMID: 22898879 DOI: 10.1002/hep.26007]
 - 48 Dituri F, Mazzocca A, Peidrò FJ, Papappicco P, Fabregat I, De Santis F, Paradiso A, Sabbà C, Giannelli G. Differential Inhibition of the TGF- β Signaling Pathway in HCC Cells Using the Small Molecule Inhibitor LY2157299 and the D10 Monoclonal Antibody against TGF- β Receptor Type II. *PLoS One* 2013; 8: e67109 [PMID: 23826206 DOI: 10.1371/journal.pone.0067109]
 - 49 Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)- β 1 inhibits activation of β 1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 839-850 [PMID: 19115199 DOI: 10.1002/hep.22731]
 - 50 Giannelli G, Villa E, Lahn M. Transforming growth factor- β as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1890-1894 [PMID: 24638984 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0243]
 - 51 Mazzocca A, Fransvea E, Lavezzari G, Antonaci S, Giannelli G. Inhibition of transforming growth factor β receptor I kinase blocks hepatocellular carcinoma growth through neo-angiogenesis regulation. *Hepatology* 2009; 50: 1140-1151 [PMID: 19711426 DOI: 10.1002/hep.23118]
 - 52 Mazzocca A, Fransvea E, Dituri F, Lupo L, Antonaci S, Giannelli G. Down-regulation of connective tissue growth factor by inhibition of transforming growth factor β blocks the tumor-stroma cross-talk and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 523-534 [PMID: 19821534 DOI: 10.1002/hep.23285]
 - 53 Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]
 - 54 Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 767-779 [PMID: 23151663 DOI: 10.1038/nrm3470]
 - 55 Kim K, Lu Z, Hay ED. Direct evidence for a role of β -catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT. *Cell Biol Int* 2002; 26: 463-476 [PMID: 12095232 DOI: 10.1006/cbir.2002.0901]
 - 56 Medici D, Hay ED, Olsen BR. Snail and Slug promote epithelial-mesenchymal transition through β -catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor- β 3. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 4875-4887 [PMID: 18799618 DOI: 10.1091/mbc.E08-05-0506]
 - 57 Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E. Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature* 2003; 422: 317-322 [PMID: 12646922 DOI: 10.1038/Nature01458]
 - 58 Yang L, Lin C, Liu ZR. P68 RNA helicase mediates PDGF-induced epithelial mesenchymal transition by displacing Axin from β -catenin. *Cell* 2006; 127: 139-155 [PMID: 17018282 DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.036]
 - 59 Zhao JH, Luo Y, Jiang YG, He DL, Wu CT. Knockdown of β -Catenin through shRNA cause a reversal of EMT and metastatic phenotypes induced by HIF-1 α . *Cancer Invest* 2011; 29: 377-382 [PMID: 21649463 DOI: 10.3109/07357907.2010.512595]
 - 60 Thompson MD, Monga SP. WNT/ β -catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007; 45: 1298-1305 [PMID: 17464972 DOI: 10.1002/hep.21651]
 - 61 Bengochea A, de Souza MM, Lefrançois L, Le Roux E, Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scoazec JY, Vitvitski L, Merle P. Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 143-150 [PMID: 18577996 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604588]

- 10.1038/sj.bjc.6604422]
- 62 Taniguchi K, Roberts LR, Aderca IN, Dong X, Qian C, Murphy LM, Nagorney DM, Burgart LJ, Roche PC, Smith DI, Ross JA, Liu W. Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Oncogene* 2002; 21: 4863-4871 [PMID: 12101426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205591]
- 63 Ban KC, Singh H, Krishnan R, Seow HF. GSK-3beta phosphorylation and alteration of beta-catenin in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2003; 199: 201-208 [PMID: 12969793 DOI: 10.1016/S0304-3835(03)00421-X]
- 64 Merle P, de la Monte S, Kim M, Herrmann M, Tanaka S, Von Dem Bussche A, Kew MC, Trepo C, Wands JR. Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 1110-1122 [PMID: 15480989 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.009]
- 65 Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, Giovannini M, Perret C. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17216-17221 [PMID: 15563600 DOI: 10.1073/pnas.0404761101]
- 66 Lian Z, Liu J, Li L, Li X, Clayton M, Wu MC, Wang HY, Arbuthnot P, Kew M, Fan D, Feitelson MA. Enhanced cell survival of Hep3B cells by the hepatitis B x antigen effector, URG11, is associated with upregulation of beta-catenin. *Hepatology* 2006; 43: 415-424 [PMID: 16496348 DOI: 10.1002/hep.21053]
- 67 Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* 2004; 39: 1683-1693 [PMID: 15185310 DOI: 10.1002/hep.20245]
- 68 Fukutomi T, Zhou Y, Kawai S, Eguchi H, Wands JR, Li J. Hepatitis C virus core protein stimulates hepatocyte growth: correlation with upregulation of wnt-1 expression. *Hepatology* 2005; 41: 1096-1105 [PMID: 15841445 DOI: 10.1002/hep.20668]
- 69 Anson M, Crain-Denoyelle AM, Baud V, Chereau F, Gougelet A, Terris B, Yamagoe S, Colnot S, Viguier M, Perret C, Couty JP. Oncogenic β -catenin triggers an inflammatory response that determines the aggressiveness of hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 586-599 [PMID: 22251704 DOI: 10.1172/jci43937]
- 70 Lai JP, Oseini AM, Moser CD, Yu C, ElSawa SF, Hu C, Nakamura I, Han T, Aderca I, Isomoto H, Garrity-Park MM, Shire AM, Li J, Sanderson SO, Adjei AA, Fernandez-Zapico ME, Roberts LR. The oncogenic effect of sulfatase 2 in human hepatocellular carcinoma is mediated in part by glypican 3-dependent Wnt activation. *Hepatology* 2010; 52: 1680-1689 [PMID: 20725905 DOI: 10.1002/hep.23848]
- 71 Gao W, Kim H, Feng M, Phung Y, Xavier CP, Rubin JS, Ho M. Inactivation of Wnt signaling by a human antibody that recognizes the heparan sulfate chains of glypican-3 for liver cancer therapy. *Hepatology* 2014; 60: 576-587 [PMID: 24492943 DOI: 10.1002/hep.26996]
- 72 Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *J Cell Sci* 2013; 126: 2135-2140 [PMID: 23729744 DOI: 10.1242/jcs.127308]
- 73 Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway. *J Cell Physiol* 2003; 194: 237-255 [PMID: 12548545 DOI: 10.1002/jcp.10208]
- 74 Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 338-351 [PMID: 21508972 DOI: 10.1038/nrc3035]
- 75 Ronchini C, Capobianco AJ. Induction of cyclin D1 transcription and CDK2 activity by Notch(ic): implication for cell cycle disruption in transformation by Notch(ic). *Mol Cell Biol* 2001; 21: 5925-5934 [PMID: 11486031 DOI: 10.1128/MCB.21.17.5925-5934.2001]
- 76 Klinakis A, Szabolcs M, Politi K, Kiaris H, Artavanis-Tsakonas S, Efstratiadis A. Myc is a Notch1 transcriptional target and a requisite for Notch1-induced mammary tumorigenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9262-9267 [PMID: 16751266 DOI: 10.1073/pnas.0603371103]
- 77 Timmerman LA, Grego-Bessa J, Raya A, Bertrán E, Pérez-Pomares JM, Díez J, Aranda S, Palomo S, McCormick F, Izpisua-Belmonte JC, de la Pompa JL. Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev* 2004; 18: 99-115 [PMID: 14701881 DOI: 10.1101/gad.276304]
- 78 LaVoie MJ, Selkoe DJ. The Notch ligands, Jagged and Delta, are sequentially processed by alpha-secretase and presenilin/gamma-secretase and release signaling fragments. *J Biol Chem* 2003; 278: 34427-34437 [PMID: 12826675 DOI: 10.1074/jbc.M302659200]
- 79 Six E, Ndiaye D, Laabi Y, Brou C, Gupta-Rossi N, Israel A, Logeat F. The Notch ligand Delta1 is sequentially cleaved by an ADAM protease and gamma-secretase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7638-7643 [PMID: 12794186 DOI: 10.1073/pnas.1230693100]
- 80 Miyamoto Y, Maitra A, Ghosh B, Zechner U, Argani P, Iacobuzio-Donahue CA, Sriuranpong V, Iso T, Meszoely IM, Wolfe MS, Hruban RH, Ball DW, Schmid RM, Leach SD. Notch mediates TGF alpha-induced changes in epithelial differentiation during pancreatic tumorigenesis. *Cancer Cell* 2003; 3: 565-576 [PMID: 12842085]
- 81 Reedijk M, Odorcic S, Chang L, Zhang H, Miller N, McCready DR, Lockwood G, Egan SE. High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival. *Cancer Res* 2005; 65: 8530-8537 [PMID: 16166334 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1069]
- 82 Santagata S, Demicheli F, Riva A, Varambally S, Hofer MD, Kutok JL, Kim R, Tang J, Montie JE, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Aster JC. JAGGED1 expression is associated with prostate cancer metastasis and recurrence. *Cancer Res* 2004; 64: 6854-6857 [PMID: 15466172 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-2500]
- 83 Haruki N, Kawaguchi KS, Eichenberger S, Massion PP, Olson S, Gonzalez A, Carbone DP,

- Dang TP. Dominant-negative Notch3 receptor inhibits mitogen-activated protein kinase pathway and the growth of human lung cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 3555-3561 [PMID: 15867348 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-3132]
- 84 Lefort K, Dotto GP. Notch signaling in the integrated control of keratinocyte growth/differentiation and tumor suppression. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 374-386 [PMID: 15288263 DOI: 10.1016/j.semcancer.2004.04.017]
- 85 Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, van Noort M, Hui CC, Clevers H, Dotto GP, Radtke F. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet* 2003; 33: 416-421 [PMID: 12590261 DOI: 10.1038/ng1099]
- 86 Xu P, Qiu M, Zhang Z, Kang C, Jiang R, Jia Z, Wang G, Jiang H, Pu P. The oncogenic roles of Notch1 in astrocytic gliomas in vitro and in vivo. *J Neurooncol* 2010; 97: 41-51 [PMID: 19771395 DOI: 10.1007/s11060-009-0007-1]
- 87 Doucas H, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Neal CP, Berry DP, Manson MM. Expression of nuclear Notch3 in pancreatic adenocarcinomas is associated with adverse clinical features, and correlates with the expression of STAT3 and phosphorylated Akt. *J Surg Oncol* 2008; 97: 63-68 [PMID: 17918209 DOI: 10.1002/jso.20894]
- 88 Song LL, Peng Y, Yun J, Rizzo P, Chaturvedi V, Weijzen S, Kast WM, Stone PJ, Santos L, Lored A, Lendahl U, Sonenshein G, Osborne B, Qin JZ, Pannuti A, Nickoloff BJ, Miele L. Notch-1 associates with IKK α and regulates IKK activity in cervical cancer cells. *Oncogene* 2008; 27: 5833-5844 [PMID: 18560356 DOI: 10.1038/onc.2008.190]
- 89 Osipo C, Golde TE, Osborne BA, Miele LA. Off the beaten pathway: the complex cross talk between Notch and NF-kappaB. *Lab Invest* 2008; 88: 11-17 [PMID: 18059366 DOI: 10.1038/labinvest.3700700]
- 90 Nakamura T, Tsuchiya K, Watanabe M. Crosstalk between Wnt and Notch signaling in intestinal epithelial cell fate decision. *J Gastroenterol* 2007; 42: 705-710 [PMID: 17876539 DOI: 10.1007/s00535-007-2087-z]
- 91 Mittal S, Subramanyam D, Dey D, Kumar RV, Rangarajan A. Cooperation of Notch and Ras/MAPK signaling pathways in human breast carcinogenesis. *Mol Cancer* 2009; 8: 128 [PMID: 20030805 DOI: 10.1186/1476-4598-8-128]
- 92 De La O JP, Murtaugh LC. Notch and Kras in pancreatic cancer: at the crossroads of mutation, differentiation and signaling. *Cell Cycle* 2009; 8: 1860-1864 [PMID: 19440048]
- 93 Zavadil J, Cermak L, Soto-Nieves N, Böttinger EP. Integration of TGF-beta/Smad and Jagged1/Notch signalling in epithelial-to-mesenchymal transition. *EMBO J* 2004; 23: 1155-1165 [PMID: 14976548 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600069]
- 94 Masuda S, Kumano K, Shimizu K, Imai Y, Kurokawa M, Ogawa S, Miyagishi M, Taira K, Hirai H, Chiba S. Notch1 oncoprotein antagonizes TGF-beta/Smad-mediated cell growth suppression via sequestration of coactivator p300. *Cancer Sci* 2005; 96: 274-282 [PMID: 15904468 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2005.00048.x]
- 95 Qi R, An H, Yu Y, Zhang M, Liu S, Xu H, Guo Z, Cheng T, Cao X. Notch1 signaling inhibits growth of human hepatocellular carcinoma through induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63: 8323-8329 [PMID: 14678992]
- 96 Sun Q, Wang R, Wang Y, Luo J, Wang P, Cheng B. Notch1 is a potential therapeutic target for the treatment of human hepatitis B virus X protein-associated hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 31: 933-939 [PMID: 24336972 DOI: 10.3892/or.2013.2917]
- 97 Wang C, Qi R, Li N, Wang Z, An H, Zhang Q, Yu Y, Cao X. Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression. *J Biol Chem* 2009; 284: 16183-16190 [PMID: 19376776 DOI: 10.1074/jbc.M109.002105]
- 98 Viatour P, Ehmer U, Saddic LA, Dorrell C, Andersen JB, Lin C, Zmoos AF, Mazur PK, Schaffer BE, Ostermeier A, Vogel H, Sylvester KG, Thorgeirsson SS, Grompe M, Sage J. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway. *J Exp Med* 2011; 208: 1963-1976 [PMID: 21875955 DOI: 10.1084/jem.20110198]
- 99 Gramantieri L, Giovannini C, Lanzi A, Chieco P, Ravaioli M, Venturi A, Grazi GL, Bolondi L. Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27: 997-1007 [PMID: 17696940 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01544.x]
- 100 Villanueva A, Alsinet C, Yanger K, Hoshida Y, Zong Y, Toffanin S, Rodriguez-Carunchio L, Solé M, Thung S, Stanger BZ, Llovet JM. Notch signaling is activated in human hepatocellular carcinoma and induces tumor formation in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1660-1669.e7 [PMID: 22974708 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.002]
- 101 Giovannini C, Gramantieri L, Chieco P, Minguzzi M, Lago F, Pianetti S, Ramazzotti E, Marcu KB, Bolondi L. Selective ablation of Notch3 in HCC enhances doxorubicin's death promoting effect by a p53 dependent mechanism. *J Hepatol* 2009; 50: 969-979 [PMID: 19304334 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.032]
- 102 Wang F, Zhou H, Yang Y, Xia X, Sun Q, Luo J, Cheng B. Hepatitis B virus X protein promotes the growth of hepatocellular carcinoma by modulation of the Notch signaling pathway. *Oncol Rep* 2012; 27: 1170-1176 [PMID: 22218807 DOI: 10.3892/or.2012.1620]
- 103 Zheng X, Zeng W, Gai X, Xu Q, Li C, Liang Z, Tuo H, Liu Q. Role of the Hedgehog pathway in hepatocellular carcinoma (review). *Oncol Rep* 2013; 30: 2020-2026 [PMID: 23970376 DOI: 10.3892/or.2013.2690]
- 104 Stepan V, Ramamoorthy S, Nitsche H, Zavros Y, Merchant JL, Todisco A. Regulation and function of the sonic hedgehog signal transduction pathway in isolated gastric parietal cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 15700-15708 [PMID: 15691835 DOI: 10.1074/jbc.M413037200]
- 105 Yang L, Wang Y, Mao H, Fleig S, Omenetti A, Brown KD, Sicklick JK, Li YX, Diehl AM. Sonic hedgehog is an autocrine viability factor for

- myofibroblastic hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2008; 48: 98-106 [PMID: 18022723 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.032]
- 106 Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560 [PMID: 20843817 DOI: 10.1074/jbc.M110.168542]
- 107 Jung Y, Brown KD, Witek RP, Omenetti A, Yang L, Vandongen M, Milton RJ, Hines IN, Rippe RA, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Diehl AM. Accumulation of hedgehog-responsive progenitors parallels alcoholic liver disease severity in mice and humans. *Gastroenterology* 2008; 134: 1532-1543 [PMID: 18471524 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.022]
- 108 Stecca B, Mas C, Clement V, Zbinden M, Correa R, Piguet V, Beermann F, Ruiz I, Altaba A. Melanomas require HEDGEHOG-GLI signaling regulated by interactions between GLI1 and the RAS-MEK/AKT pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 5895-5900 [PMID: 17392427 DOI: 10.1073/pnas.0700776104]
- 109 Zheng X, Vittar NB, Gai X, Fernandez-Barrena MG, Moser CD, Hu C, Almada LL, McCleary-Wheeler AL, Elsaawa SF, Vrabel AM, Shire AM, Comba A, Thorgeirsson SS, Kim Y, Liu Q, Fernandez-Zapico ME, Roberts LR. The transcription factor GLI1 mediates TGF β 1 driven EMT in hepatocellular carcinoma via a SNAI1-dependent mechanism. *PLoS One* 2012; 7: e49581 [PMID: 23185371 DOI: 10.1371/journal.pone.0049581]
- 110 Nakamura I, Fernandez-Barrena MG, Ortiz-Ruiz MC, Almada LL, Hu C, Elsaawa SF, Mills LD, Romecin PA, Gulaid KH, Moser CD, Han JJ, Vrabel A, Hanse EA, Akogyeram NA, Albrecht JH, Monga SP, Sanderson SO, Prieto J, Roberts LR, Fernandez-Zapico ME. Activation of the transcription factor GLI1 by WNT signaling underlies the role of SULFATASE 2 as a regulator of tissue regeneration. *J Biol Chem* 2013; 288: 21389-21398 [PMID: 23740243 DOI: 10.1074/jbc.M112.443440]
- 111 Patil MA, Zhang J, Ho C, Cheung ST, Fan ST, Chen X. Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 111-117 [PMID: 16397407 DOI: 10.4161/cbt.5.1.2379]
- 112 Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, Kannangai R, Qi Y, Vivekanandan P, Ludlow JW, Owzar K, Chen W, Torbenson MS, Diehl AM. Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 748-757 [PMID: 16339184 DOI: 10.1093/carcin/bgi292]
- 113 Huang S, He J, Zhang X, Bian Y, Yang L, Xie G, Zhang K, Tang W, Stelter AA, Wang Q, Zhang H, Xie J. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1334-1340 [PMID: 16501253 DOI: 10.1093/carcin/bgi378]
- 114 Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, Choi SS, Xie G, Diehl AM, Yu DY, Feitelson MA. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. *Cancer Res* 2012; 72: 5912-5920 [PMID: 22986746 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2329]
- 115 Gu X, Wang Y, Xiang J, Chen Z, Wang L, Lu L, Qian S. Interferon- γ triggers hepatic stellate cell-mediated immune regulation through MEK/ERK signaling pathway. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 389807 [PMID: 23737812 DOI: 10.1155/2013/389807]
- 116 Omenetti A, Choi S, Michelotti G, Diehl AM. Hedgehog signaling in the liver. *J Hepatol* 2011; 54: 366-373 [PMID: 21093090 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.003]
- 117 Chan IS, Guy CD, Chen Y, Lu J, Swiderska-Syn M, Michelotti GA, Karaca G, Xie G, Krüger L, Syn WK, Anderson BR, Pereira TA, Choi SS, Baldwin AS, Diehl AM. Paracrine Hedgehog signaling drives metabolic changes in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 6344-6350 [PMID: 23066040 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1068]
- 118 Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6144-6155 [PMID: 24115810 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6144]
- 119 Nikolaou K, Sarris M, Talianidis I. Molecular pathways: the complex roles of inflammation pathways in the development and treatment of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2810-2816 [PMID: 23549874 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1961]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



甲醛对肝脏miRNA-21及其下游TIMP-3和RECK蛋白的影响

闫 杨, 孙学国, 陈 力, 孙莉娟, 路艳艳, 姜志荣, 李 玲, 刘希双

闫杨, 孙学国, 陈力, 孙莉娟, 路艳艳, 刘希双, 青岛大学附属医院东区消化内科 山东省青岛市 266000

姜志荣, 青岛大学附属医院东区心脏超声科 山东省青岛市 266000

李玲, 青岛大学组胚教研室 山东青岛市 266000

闫杨, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤及肝脏疾病的学习研究。

作者贡献分布: 刘希双与闫杨对此文所作贡献均等; 此课题由刘希双、姜志荣及李玲设计; 研究过程由闫杨、陈力及孙莉娟操作完成; 研究用试剂及分析工具由刘希双提供; 数据分析由闫杨、孙学国及路艳艳完成; 论文写作由闫杨完成。

通讯作者: 刘希双, 教授, 主任医师, 266000, 山东省青岛市海泊路59号, 青岛大学附属医院东区消化内科。
 liuxishuang1@sina.com
 电话: 0532-82913230

收稿日期: 2016-03-25

修回日期: 2016-04-14

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Effect of formaldehyde on miRNA-21 and its downstream proteins TIMP-3 and RECK in the liver

Yang Yan, Xue-Guo Sun, Li Chen, Li-Juan Sun, Yan-Yan Lu, Zhi-Rong Jiang, Ling Li, Xi-Shuang Liu

Yang Yan, Xue-Guo Sun, Li Chen, Li-Juan Sun, Yan-Yan Lu, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Zhi-Rong Jiang, Department of Cardiac Ultrasound, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Ling Li, Department of Histology and Embryology, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province,

China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2016-03-25

Revised: 2016-04-14

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of formaldehyde on miRNA-21 and its downstream proteins tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP-3) and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) in the liver of mice.

METHODS: Forty female Kunming mice were randomly divided into three formaldehyde groups (low-, medium- and high-concentration groups) and a control group. The three formaldehyde groups were intraperitoneally injected with different concentrations of formaldehyde at 10:00 am daily. The control group was injected with equal volume of normal saline. Real-time quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect the changes of expression of miRNA-21 after 30 d. Immunohistochemistry and Western blot were used to test the expression of TIMP-3 and RECK in the liver.

RESULTS: The relative expression levels of miRNA-21 in the low-, medium-, and high-concentration groups, compared with that in the control group, were 1.16 ± 0.18 , $1.61 \pm$

背景资料

甲醛作为一种常见的化学性污染物, 已被列为人类致癌物。但其对肝脏的致癌作用尚未明确。miRNA-21高表达时, 可能发挥与原癌基因类似的作用, 与肝癌的发生关系密切。本文以甲醛对肝脏miRNA-21及其下游蛋白的影响为研究方向, 讨论甲醛诱发肝癌的可能性。

同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科; 毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

■ 研发前沿

目前普遍认为miRNA-21的高表达及其下游因子的表达紊乱是导致肝癌等肿瘤发生发展的重要原因, miRNA-21与肝癌的关系已成为当今研究热点。外部化学物质能否影响miRNA-21的表达需要进一步研究。

0.29 and 2.48 ± 0.49 , respectively. There were significant differences in miRNA-21 expression among different groups ($F = 38.02$, $P < 0.0001$). The expression values of TIMP-3 in the control group, low-, medium-, and high-concentration groups were 1.30 ± 0.058 , 1.04 ± 0.083 , 0.85 ± 0.070 and 0.23 ± 0.067 , respectively, and there were significant differences among different groups ($F = 125.8$, $P < 0.0001$). The expression values of RECK in the control group, low-, medium-, and high-concentration groups were 1.24 ± 0.057 , 1.11 ± 0.056 , 0.68 ± 0.042 and 0.35 ± 0.066 , respectively, and there were also significant differences among different groups ($F = 158.7$, $P < 0.0001$). The relative expression of miRNA-21 showed a negative association with expression of TIMP-3 and RECK ($r = -0.990$, $P = 0.01$; $r = -0.974$, $P = 0.026$, respectively).

CONCLUSION: The expression of miRNA-21 in the liver is significantly increased by formaldehyde in a dose-dependent manner. Formaldehyde can decrease the expression of TIMP-3 and RECK in the same dose-dependent manner.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Formaldehyde; Liver; miRNA-21; Tissue inhibitor of metalloproteinase 3; Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs

Yan Y, Sun XG, Chen L, Sun LJ, Lu YY, Jiang ZR, Li L, Liu XS. Effect of formaldehyde on miRNA-21 and its downstream proteins TIMP-3 and RECK in the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2143-2151 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2143.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2143>

摘要

目的: 探讨甲醛对小鼠肝脏miRNA-21及其下游基质金属蛋白酶组织抑制因子-3(the tissue inhibitors of metalloproteinase 3, TIMP-3)和伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs, RECK)的影响。

方法: 将40只♀昆明小鼠随机分为甲醛染毒组(高浓度组、中浓度组、低浓度组)和对照组, 每组10只。每日上午10时给予染毒组腹腔注射不同浓度的甲醛溶液, 给予对照组注射等量的生理盐水, 持续30 d。应用实时荧光定量多聚核苷酸链式反应(RT-PCR)检测各

组小鼠肝组织中miRNA-21的表达量, 同时用Western blot、免疫组织化学二步法检测各组小鼠肝组织中TIMP-3和RECK蛋白的表达情况。

结果: 低浓度组、中浓度组、高浓度组中的miRNA-21相对于对照组的表达量分别是 1.16 ± 0.18 、 1.61 ± 0.29 、 2.48 ± 0.49 , 组间有明显差异($F = 38.02$, $P < 0.0001$)。对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的TIMP-3蛋白的相对表达量分别是 1.30 ± 0.058 、 1.04 ± 0.083 、 0.85 ± 0.070 、 0.23 ± 0.067 , 组间有明显差异($F = 125.8$, $P < 0.0001$)。对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的RECK蛋白的相对表达量分别是 1.24 ± 0.057 、 1.11 ± 0.056 、 0.68 ± 0.042 、 0.35 ± 0.066 , 组间有明显差异($F = 158.7$, $P < 0.0001$)。随着染毒溶液浓度的增加, miRNA-21相对表达量与TIMP-3相对表达量呈负相关($r = -0.990$, $P = 0.01$), 与RECK相对表达量亦呈负相关($r = -0.974$, $P = 0.026$)。

结论: 甲醛染毒可以升高miRNA-21在肝脏中的表达, 且呈浓度依赖关系。同时可降低TIMP-3和RECK蛋白的表达, 亦呈浓度依赖关系。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 甲醛; 肝脏; miRNA-21; 基质金属蛋白酶组织抑制因子-3; 伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白

核心提示: 一定浓度的甲醛可以上调肝脏miRNA-21的表达, 且呈浓度依赖关系; miRNA-21的过表达可下调基质金属蛋白酶组织抑制因子-3和伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白的表达, 从而发挥其促进肿瘤发生发展的作用。

闫杨, 孙学国, 陈力, 孙莉娟, 路艳艳, 姜志荣, 李玲, 刘希双. 甲醛对肝脏miRNA-21及其下游TIMP-3和RECK蛋白的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2143-2151 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2143.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2143>

0 引言

甲醛是一种高挥发性有机化合物, 作为化学原料, 被广泛应用于室内装修和工业领域, 研究表明, 甲醛可导致人类鼻咽癌、白血病, 并具

有多系统毒性,特别是中枢神经系统、生殖系统和呼吸系统的不良反应^[1-4],世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将甲醛列为人类致癌物。尽管如此,在人类的生产生活过程中,甲醛仍无处不在,例如食品(如水产品)自身固有,或在其加工储藏过程中自身产生的内源性甲醛^[5,6],尤其近年来一些不法厂商利用甲醛的杀菌、防腐的特性,为改善食品感官,延长食品保存时间,而将其添加到食品中,都明显增加了人体接触甲醛的可能性。进入人体的甲醛需要经过肝脏代谢,所以其对肝脏的损伤以及与多种高发肝脏疾病之间的关系也受到广泛关注。1993年由Lee等^[7]在研究线虫时首次发现的微小RNA(microRNA, miRNA),作为一类内源性非编码蛋白质的小分子单链RNA,通过与靶基因mRNA分子的3'端非编码区完全或部分互补配对,使相应的mRNA分子降解或抑制其翻译过程,从而可以对基因进行转录后水平的调控^[8]。到目前为止,已在人类基因组内发现了上千种miRNA,调控至少30%以上的基因^[9]。近年研究证实miRNAs表达异常与肿瘤的发生发展关系密切,其主要通过上述方式调节特异靶基因的表达,影响后者在体内的生物学作用,包括细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学过程,从而在肿瘤的发生和发展过程中扮演重要角色。作为较早发现的人类miRNA之一,miRNA-21已被证实在肝细胞癌等的多种肿瘤组织中的表达量存在明显升高的现象^[10-15],甚至有研究提出,当miRNA-21高表达时,可能发挥与原癌基因类似的作用。本研究中,我们用RT-PCR检测miRNA-21,用Western blot、免疫组织化学二步法检测其下游因子基质金属蛋白酶组织抑制因子-3(the tissue inhibitors of metalloproteinase 3, TIMP-3)和伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs, RECK)蛋白,分析甲醛溶液浓度与以上三者肝脏组织中表达量之间的关系,探讨甲醛对肝脏miRNA-21及其下游蛋白TIMP-3和RECK表达量的影响,在miRNA及蛋白水平上解释甲醛对肝脏的致癌作用。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀昆明小鼠40只,2周龄,体质量为20 g ± 2 g,购自青岛派特福德白鼠养殖合作社。试

验期间小鼠自由进食、饮水。TRIzol提取液(Invitrogen公司); miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒、miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒、BCA蛋白质定量试剂盒(天根生化科技有限公司); miRNA-21引物、U6引物(广州易锦生物技术有限公司); 兔抗鼠TIMP-3多克隆抗体、兔抗鼠RECK多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); PV6001免疫组织化学试剂盒、DAB显色液(北京中杉金桥生物技术有限公司); 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG(赛默飞世尔科技); PVDF膜(罗氏); ECL显色液(武汉博士德生物工程有限公司)。主要仪器: 荧光PCR仪、低温高速离心机(Eppendorf公司); 电泳仪、电泳槽、转膜槽(Bio-Rad公司); 化学发光、多色荧光及活体成像系统(VILBER公司); 切片机、电热恒温水浴箱、摇床。

1.2 方法

1.2.1 分组染毒: 试验前观察1 wk, 然后随机将小鼠随机分为对照组和3个染毒组, 每组10只, 对照组为9 g/L生理盐水, 染毒组甲醛浓度分别为20 mg/kg(低浓度组)、40 mg/kg(中浓度组)和80 mg/kg(高浓度组)。在无菌条件下, 采用腹腔注射的方法, 每天上午10时注射1次, 每次注射0.1 mL/10 g。染毒组注射不同浓度甲醛溶液, 对照组注射为生理盐水。注射30 d后处死小鼠。小鼠肝脏取出后取100 mg用于提取总RNA, 取100 mg用于提取蛋白, 剩余组织经40 g/L甲醛溶液固定、常规石蜡包埋、切片。

1.2.2 提取肝组织总RNA: 取新鲜肝组织100 mg置入研磨器内, 加入1 mL TRIzol提取液, 冰上快速彻底研磨, 收集匀浆, 剧烈震荡15 s后于30 °C温箱孵育5 min。加入1/5匀浆体积的氯仿, 漩涡混匀15 s, 30 °C温箱孵育5 min, 离心(12000 r/min, 15 min, 4 °C)。取上清液并记录上清液体积, 加入等体积的异丙醇, 上下颠倒混匀, 30 °C温箱孵育5 min, 离心(12000 r/min, 10 min, 4 °C)。弃上清, 加预冷的750 mL/L乙醇1 mL。4 °C离心, 7500 r/min, 5 min。弃上清, 空气干燥5-10 min, 紫外分光光度计测定总RNA浓度与纯度。

1.2.3 miRNA的逆转录与RT-PCR: 将总RNA溶于DEPC处理水中至20 μL。按miRcute miRNA cDNA第一链合成试剂盒说明进行miRNA 3'末端加Poly(A)处理及逆转录反应。

■ 相关报道

Rager等的研究发现甲醛可以使人类细胞中miRNA的表达受到影响。通过分析这些发生改变的miRNA以及其下游因子可以发现, miRNA的表达紊乱最终可与癌症发生关联。即甲醛可能会通过影响miRNA的表达而致癌。

■ 创新点

本研究通过观察甲醛对小鼠肝脏miRNA-21的影响来探讨甲醛促进肝癌发生发展可能性,并进一步检测了与肝癌相关的两种蛋白:基质金属蛋白酶组织抑制因子-3(the tissue inhibitors of metalloproteinase 3, TIMP-3)和伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白(reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs, RECK),在多个层次上探讨甲醛促进肝癌发生发展的可能机制。

选择U6 snRNA作为内参,按miRcute miRNA荧光定量检测试剂盒说明书对各样本进行miRNA-21含量检测,miRNA-21上游引物序列5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3',U6上游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATCTAAAAT-3',反应条件:起始模板变性94℃ 2 min,变性和退火、延伸94℃ 20 s,60℃ 34 s,45个循环。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法整理数据, $\Delta Ct = Ct_{miRNA-21} - Ct_{U6}$, $\Delta\Delta Ct = Ct_{实验组} - Ct_{对照组}$ 。

1.2.4 免疫组织化学检测:按PV6001免疫组织化学试剂盒说明对切片进行脱蜡、抗原修复、血清封闭、加一抗、加二抗、显色、复染、脱水和封片操作。各样本切片在400×光镜下随机观察3个不同的视野,每个视野记数200个细胞,TIMP-3与RECK均以细胞质出现黄色颗粒为阳性。结果判定:(1)根据阳性染色强度计分:细胞无染色记0分;细胞呈浅黄色,为弱阳性,计1分;细胞染成棕黄色,为中等阳性,计2分;细胞呈深棕色无背景着色,为强阳性,计3分;(2)根据阳性细胞比例计分:阳性细胞表达≤5%,计0分;阳性细胞表达≤25%,计1分;25%<阳性细胞≤50%,计2分;阳性表达数在50%以上,计3分。上述两种判定标准计分相乘为评定该视野目的蛋白表达量的最终计分。

1.2.5 提取肝组织总蛋白:取新鲜肝组织100 mg置入研磨器内,加入1 mL细胞裂解液(RIPA:PMSF:cocktail=98:1:1),冰上快速彻底研磨,收集匀浆,离心(12000 r/min,15 min,4℃),取上清液并计量体积。按BCA蛋白质定量试剂盒说明书测定各样本总蛋白浓度。

1.2.6 Western blot检测:TIMP-3蛋白分子量21 kDa,选择分离胶浓度为12%,RECK蛋白分子量104 kDa,选择分离胶浓度为8%,浓缩胶浓度均为5%。样本蛋白含量为40 μg/孔,上样体积10 μL。根据各样本蛋白浓度向上清液中加入相应loading和裂解液,煮蛋白(95℃,5 min)。电泳恒压80 V,待条带进入分离胶后转电压为120 V,待目的条带完全跑开。选择GAPDH蛋白作为内参,进行细化。转膜电流为恒流130 mA,时间TIMP-3为30 min,GAPDH为60 min,RECK为110 min。脱脂奶粉封闭2 h,TBST洗膜10 min×3次,敷一抗,4℃过夜。TBST洗膜10 min×3次,敷二抗,常温2 h。TBST洗膜10 min×3次,进行荧光CCD检测,用FusionCapt Advance软

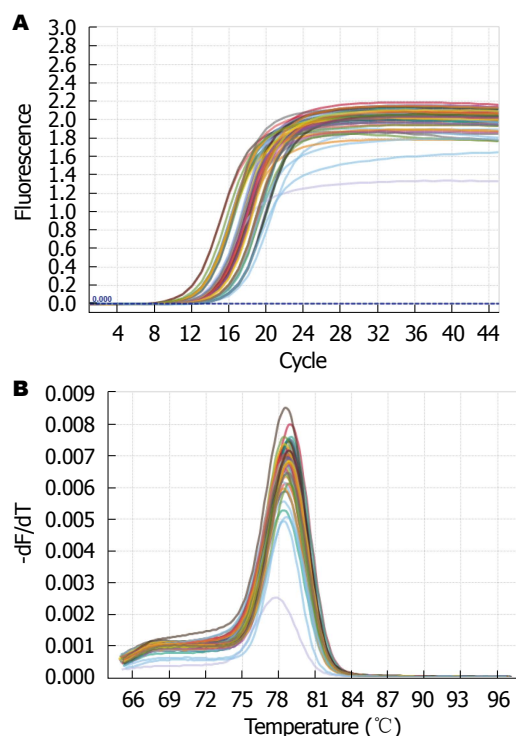


图1 RT-PCR检测各组miRNA-21表达情况。A:扩增曲线;B:溶解曲线。

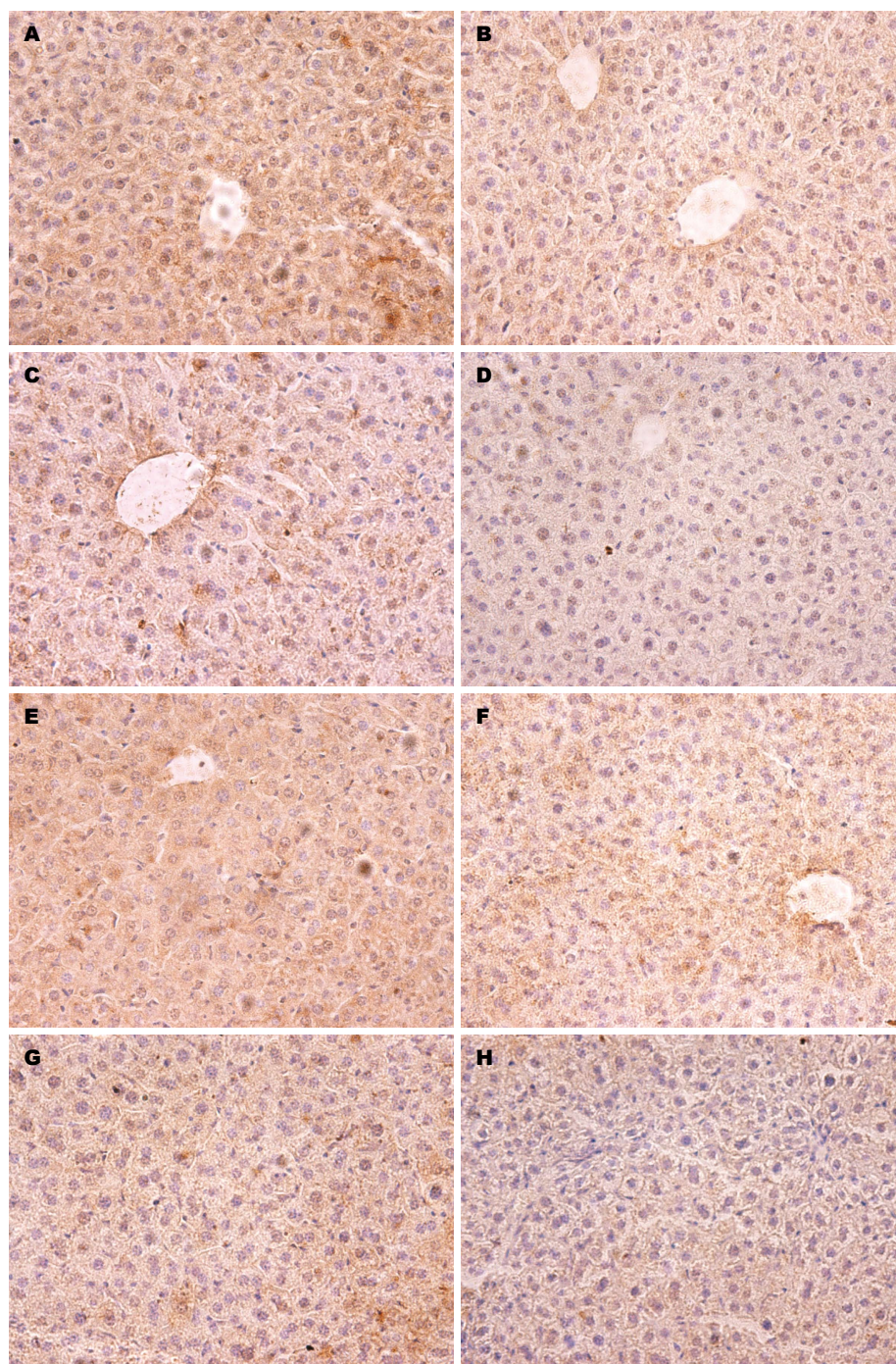
件对所得条带定量分析,获得数据。

统计学处理 用GraphPad Prism5软件进行统计学分析,其定量资料以mean±SD形式表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,多组样本均数间的两两比较采用LSD法进行分析,相关性分析采用Pearson法,处理结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR检测结果分析 扩增曲线表明对数期阶段模板拷贝数与荧光累计值之间存在线性关系,以此形成定量的基础(图1A)。在PCR反应完毕后进行融解曲线分析,miRNA-21的融解曲线均为单峰,说明扩增产物单一,同时也进一步验证了引物的特异性与可信性(图1B)。

2.2 miRNA-21在各组中的表达情况 用单因素方差分析统计经 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法处理所得各实验组数据值,低浓度组、中浓度组、高浓度组中的miRNA-21相对于对照组的表达量分别是 1.16 ± 0.18 、 1.61 ± 0.29 、 2.48 ± 0.49 ,组间有明显差异($F = 38.02$, $P < 0.0001$)。LSD法检验各组间miRNA-21表达量差异,结果显示高浓度组与中浓度组、低浓度组相比,miRNA-21表达均明显升高,差异有统计学意义。



应用要点

本研究证实甲醛扰乱了肝脏miRNA-21的表达,同时下调了下游致癌基因的表达,证实了miRNA-21有类似原癌基因的作用,也进一步验证了甲醛可促进肝癌发生发展的假说.对避免接触过量甲醛,预防肝癌提供了理论依据,也为治疗及控制肝癌提供了潜在靶点.

图2 免疫组织化学检测各组目的蛋白表达情况($\times 400$). A-D: TIMP-3的表达; E-H: RECK的表达. A, E: 对照组; B, F: 低浓度组; C, G: 中浓度组; D, H: 高浓度组. TIMP-3: 基质金属蛋白酶组织抑制因子-3; RECK: 伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白.

($P<0.001$ 、 $P<0.001$), 且中浓度组与低浓度组相比, miRNA-21表达量升高, 差异具有统计学意义($P<0.01$).

2.3 免疫组织化学检测各组TIMP-3和RECK蛋白的表达 如图2所示, 镜下观察肝组织切片, TIMP-3和RECK蛋白均表达于肝细胞的胞质中, 染色呈浅黄色至深棕色. 用单因素方差分析统计各组样本镜下视野目的蛋白表达量计

分. 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的TIMP-3蛋白的表达量分别是 7.72 ± 1.55 、 6.42 ± 1.82 、 5.02 ± 1.98 、 3.41 ± 1.59 , 组间有明显差异($F = 67.52$, $P<0.0001$). LSD法检验各组间TIMP-3表达量差异, 结果显示对照组、低浓度组、中浓度组、低高度组4组TIMP-3表达量呈阶梯样减少, 相邻两组间差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.05$). 对照组、

■名词解释

RECK蛋白: 由RECK基因编码, 含971个氨基酸, 其中半胱氨酸含量高达9.2%, 含有3个中心的丝氨酸水解酶抑制剂区域, 2个与表皮生长因子重复序列同源性区域, 能在转录后水平抑制多种MMP的表达。

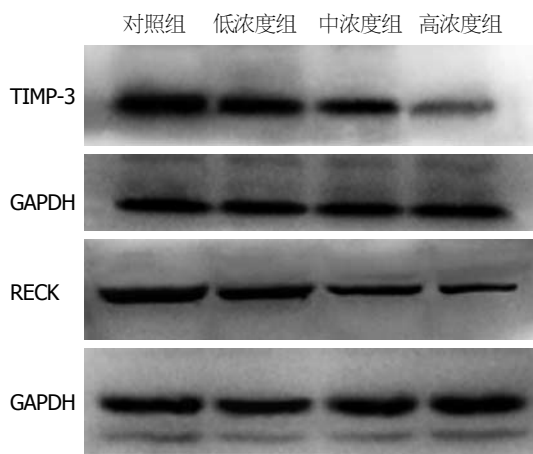


图3 Western blot检测各组目的蛋白表达情况。TIMP-3: 基质金属蛋白酶组织抑制因子-3; RECK: 伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白。

低浓度组、中浓度组、高浓度组中的RECK蛋白的表达量分别是 8.00 ± 1.44 、 6.73 ± 1.76 、 5.50 ± 1.85 、 3.83 ± 1.66 , 组间有明显差异($F = 33.37$, $P < 0.0001$)。LSD法检验各组间RECK表达量差异, 结果显示对照组、低浓度组、中浓度组、低高度组4组RECK表达量呈阶梯样减少, 相邻两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$)。

2.4 Western blot检测各组TIMP-3和RECK的表达 如图3所示, TIMP-3和RECK蛋白在肝脏组织中的表达量对染毒浓度的升高而减少。用单因素方差分析统计经FusionCapt Advance软件处理所得各组数据值。对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的TIMP-3蛋白的相对表达量分别是 1.30 ± 0.058 、 1.04 ± 0.083 、 0.85 ± 0.070 、 0.23 ± 0.067 , 组间有明显差异($F = 125.8$, $P < 0.0001$)。LSD法检验各组间TIMP-3表达量差异, 结果显示高浓度组、中浓度组、低浓度组与对照组相比, TIMP-3表达均减少, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.05$), 且高浓度组与中浓度组、低浓度组相比, TIMP-3表达明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.001$), 中浓度组与低浓度组相比, TIMP-3表达无统计学差异($P > 0.05$)。对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的RECK蛋白的相对表达量分别是 1.24 ± 0.057 、 1.11 ± 0.056 、 0.68 ± 0.042 、 0.35 ± 0.066 , 组间有明显差异($F = 158.7$, $P < 0.0001$)。LSD法检验各组间RECK表达量差异, 结果显示高浓度组、中浓度组与对照组相比, RECK表达

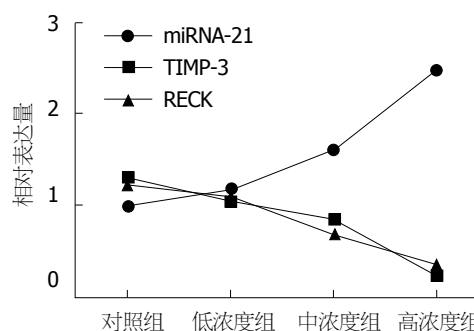


图4 miRNA-21相对表达量与TIMP-3及RECK蛋白相对表达量的相关性。TIMP-3: 基质金属蛋白酶组织抑制因子-3; RECK: 伴有Kazal基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白。

均明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.001$), 且低浓度组、中浓度组、低高度组3组RECK表达呈阶梯样减少, 相邻组间差异均有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.001$), 低浓度组与对照组相比, RECK表达无统计学差异($P > 0.05$)。

2.5 miRNA-21相对表达量与TIMP-3及RECK蛋白相对表达量的相关性 随着染毒溶液浓度的增加, miRNA-21相对表达量与TIMP-3相对表达量呈负相关($r = -0.990$, $P = 0.01$), 与RECK相对表达量亦呈负相关($r = -0.974$, $P = 0.026$)(图4)。

3 讨论

甲醛作为一种具有多系统多器官毒性的人类致癌物, 对人体重要的解毒器官肝脏存在不可避免的不良反应, 可以导致肝功能损害, 甚至诱发肝癌, 国外曾经就有居住在含有甲醛建筑材料的建筑中发生急性中毒性肝炎的报告^[16]。研究^[17,18]发现甲醛可以使人体内的氧自由基生成增多以及抗氧化酶活性降低, 而过多的自由基通过作用于脂质发生过氧化反应生成终产物丙二醛(malonaldehyde, MDA), 最终导致蛋白质、核酸等生物大分子的交联聚合。有专家曾用小鼠做实验, 静式吸入甲醛, 持续28 d, 测定肝脏组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力、谷胱甘肽(glutathione, GSH)及MDA含量, 结果显示甲醛染毒能引起肝脏中抗氧化无GSH含量减少, 抗氧化酶SOD活力降低, 以及脂质过氧化产物MDA含量增加, 说明氧化损伤是甲醛肝毒性的机制之一。尽管如此, 目前关于甲醛的肝脏毒性机制以及诱发肝癌的机制, 研究尚不完善。

miRNAs因其能参与调控多种细胞活动, 包括生长、代谢、增殖、分化和凋亡, 已经成为近年来研究的热点. 研究发现, 甲醛可以导致动物鼻黏膜上皮细胞以及肺细胞中的miRNA表达紊乱, 并对人类呼吸系统的miRNA同样具有扰乱作用^[19-21], 这为甲醛诱发肝癌的机制研究提供了新的思路. 现有研究显示, miRNA-21在肝再生早期可能参与基因表达调控^[22], 也可作用于靶基因程序性细胞死亡因子4(programmed cell death protein-4, PDCD4)而抑制乳腺癌细胞凋亡^[11]. 另有学者证实miRNA-21在肝癌组织中的表达上调^[12,23,24], 与正常肝脏相比, miRNA-21在肝癌细胞株(HepG2, PLC、Huh7)中的克隆指数明显升高^[25], 且通过多种机制促进肝癌的发生, 并和细胞的增殖及肿瘤的侵袭转移密切相关. miRNA-21与肝癌有关的下游因子包括TIMP-3、RECK、PTEN等. 其中TIMP-3是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)组织抑制因子家族中的一员, 通过减少MMPs对细胞外基质和基底膜的降解, 以及干扰其对原发和继发肿瘤的生长调节, 起到防止新生血管形成、抑制肿瘤侵袭和转移的作用^[26,27]. RECK作为新发现的MMPs抑制剂, 也可在转录后水平下调多种MMPs(例如MMP-2、MMP-9、MMP-14)的有效表达^[28,29], 其中MMP-2和MMP-9是肿瘤侵袭转移过程中涉及到的主要蛋白水解酶^[30]. RECK是miRNA-21的直接靶基因, TIMP-3也作为miRNA-21信号通路的下游效应器发挥作用^[31], miRNA-21上调能抑制RECK和TIMP-3的表达, 导致MMPs的表达升高, 从而增强肝癌细胞的侵袭性和迁移能力.

本研究中用RT-PCR法检测各浓度甲醛染毒组与对照组小鼠肝脏组织miRNA-21的表达量, 结果显示, 各染毒组与对照组相比, 表达量均有所增加, 而且染毒浓度越高, 表达量增加越明显. 提示甲醛可以上调肝脏组织中miRNA-21的表达, 且染毒浓度越高, 上调作用越明显. 对TIMP-3和RECK蛋白的检测, 我们分别采用了免疫组织化学法和Western blot法. 免疫组织化学法结果显示染毒组较对照组两种蛋白表达均减少, 且随染毒浓度升高, 表达均呈递减趋势. 此处的免疫组织化学法对各样本目的蛋白表达量的计分判定不仅考虑到其表达强度, 同时结合阳性细胞百分比进行计

分, 使最终统计结果更加可信^[32]. Western blot检测结果显示, TIMP-3在中浓度组与低浓度组之间的差异不明显, RECK在低浓度组与对照组之间的差异不明显, 此外所得结果与免疫组织化学结果一致, 两种蛋白的表达随染毒浓度升高呈递减趋势. 将Western blot检测所得各组TIMP-3和RECK表达量结果与miRNA-21表达量进行相关性分析, 结果显示miRNA-21与TIMP-3、RECK的表达均呈负相关, 具有统计学意义.

免疫组织化学及Western blot所得结果均符合上调的miRNA-21对TIMP-3和RECK蛋白表达的下调作用, 说明甲醛可以影响肝脏组织miRNA-21及其下游因子的表达, 从而发挥其促进肿瘤发生发展的作用, 也从miRNA水平阐释了甲醛导致肝癌发生发展的一条可能的信号通路, 进一步完善了甲醛的肝脏毒性学说.

■同行评价

甲醛对肝损害和致癌作用已有报告, 但机制未完全明确. 本文是动物研究, 探讨miRNA-21在发病中的作用, 发现甲醛染毒可以升高miRNA-21在肝脏中的表达, 下调TIMP-3和RECK蛋白. 论文有创新性, 研究方法合理.

4 参考文献

- 1 Swenberg JA, Moeller BC, Lu K, Rager JE, Fry RC, Starr TB. Formaldehyde carcinogenicity research: 30 years and counting for mode of action, epidemiology, and cancer risk assessment. *Toxicol Pathol* 2013; 41: 181-189 [PMID: 23160431 DOI: 10.1177/0192623312466459]
- 2 Zhang L, Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, Sonawane BR. Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51: 181-191 [PMID: 19790261 DOI: 10.1002/em.20534]
- 3 Gentry PR, Rodricks JV, Turnbull D, Bachand A, Van Landingham C, Shipp AM, Albertini RJ, Irons R. Formaldehyde exposure and leukemia: critical review and reevaluation of the results from a study that is the focus for evidence of biological plausibility. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 661-670 [PMID: 23902349 DOI: 10.3109/10408444.2013.818618]
- 4 Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res* 2009; 681: 150-168 [PMID: 18674636 DOI: 10.1016/j.mrrev.2008.07.002]
- 5 励建荣, 朱军莉. 食品中内源性甲醛的研究进展. *中国食品学报* 2011; 11: 247-257
- 6 李颖畅, 朱军莉, 励建荣. 水产品中内源性甲醛的产生和控制研究进展. *食品工业科技*, 2012; 33: 406-408.
- 7 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]
- 8 Lytle JR, Yario TA, Steitz JA. Target mRNAs are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5' UTR as in the 3' UTR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 9667-9672 [PMID: 17535905]

- DOI: 10.1073/pnas.0703820104]
- 9 Kent OA, Mendell JT. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene* 2006; 25: 6188-6196 [PMID: 17028598 DOI: 10.1038/sj.onc.1209913]
- 10 Li Y, Li W, Yang Y, Lu Y, He C, Hu G, Liu H, Chen J, He J, Yu H. MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme. *Brain Res* 2009; 1286: 13-18 [PMID: 19559015 DOI: 10.1016/j.brainres.2009.06.053]
- 11 Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund AH. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 1026-1033 [PMID: 17991735 DOI: 10.1074/jbc.M707224200]
- 12 Karakatsanis A, Papaconstantinou I, Gazouli M, Lyberopoulou A, Polymeneas G, Voros D. Expression of microRNAs, miR-21, miR-31, miR-122, miR-145, miR-146a, miR-200c, miR-221, miR-222, and miR-223 in patients with hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic significance. *Mol Carcinog* 2013; 52: 297-303 [PMID: 22213236 DOI: 10.1002/mc.21864]
- 13 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
- 14 Motoyama K, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Kojima K, Uetake H, Sugihara K, Mori M. Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2010; 36: 1089-1095 [PMID: 20372781]
- 15 刘琳, 王月玲, 王江芬. miR-21、miR-126、miR-143和miR-373在正常宫颈组织、宫颈瘤组织及Hela细胞中的表达差异. *四川大学学报(医学版)* 2012; 43: 536-539
- 16 Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10: 552-565 [PMID: 11140439 DOI: 10.1038/sj.jea.7500111]
- 17 Ozen OA, Kus MA, Kus I, Alkoc OA, Songur A. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study. *Syst Biol Reprod Med* 2008; 54: 169-176 [PMID: 18942024 DOI: 10.1080/19396360802422402]
- 18 Bakar E, Ulucam E, Cerkezayabekir A. Investigation of the protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against the toxic effect caused by formaldehyde on the liver tissue. *Environ Toxicol* 2015; 30: 1406-1415 [PMID: 24930571 DOI: 10.1002/tox.22010]
- 19 Rager JE, Smeester L, Jaspers I, Sexton KG, Fry RC. Epigenetic changes induced by air toxics: formaldehyde exposure alters miRNA expression profiles in human lung cells. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 494-500 [PMID: 21147603 DOI: 10.1289/ehp.1002614]
- 20 Rager JE, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde and epigenetic alterations: microRNA changes in the nasal epithelium of nonhuman primates. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 339-344 [PMID: 23322811 DOI: 10.1289/ehp.1205582]
- 21 Rager JE, Moeller BC, Miller SK, Kracko D, Doyle-Eisele M, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde-associated changes in microRNAs: tissue and temporal specificity in the rat nose, white blood cells, and bone marrow. *Toxicol Sci* 2014; 138: 36-46 [PMID: 24304932 DOI: 10.1093/toxsci/kft267]
- 22 Marquez RT, Wendlandt E, Galle CS, Keck K, McCaffrey AP. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G535-G541 [PMID: 20167875 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2009]
- 23 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678 [PMID: 16924677 DOI: 10.1002/jcb.20982]
- 24 Connolly E, Melegari M, Landgraf P, Tchaikovskaya T, Tennant BC, Slagle BL, Rogler LE, Zavolan M, Tuschl T, Rogler CE. Elevated expression of the miR-17-92 polycistron and miR-21 in hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma contributes to the malignant phenotype. *Am J Pathol* 2008; 173: 856-864 [PMID: 18688024 DOI: 10.2353/ajpath.2008.080096]
- 25 Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A, Pfeffer S, Rice A, Kamphorst AO, Landthaler M, Lin C, Socci ND, Hermida L, Fulci V, Chiaretti S, Foà R, Schliwka J, Fuchs U, Novosel A, Müller RU, Schermer B, Bissels U, Inman J, Phan Q, Chien M, Weir DB, Choksi R, De Vita G, Frezzetti D, Trompeter HI, Hornung V, Teng G, Hartmann G, Palkovits M, Di Lauro R, Wernet P, Macino G, Rogler CE, Nagle JW, Ju J, Papavasiliou FN, Benzing T, Lichter P, Tam W, Brownstein MJ, Bosio A, Borkhardt A, Russo JJ, Sander C, Zavolan M, Tuschl T. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129: 1401-1414 [PMID: 17604727 DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.040]
- 26 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003; 92: 827-839 [PMID: 12730128 DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D]
- 27 Spurbeck WW, Ng CY, Vanin EF, Davidoff AM. Retroviral vector-producer cell-mediated in vivo gene transfer of TIMP-3 restricts angiogenesis and neuroblastoma growth in mice. *Cancer Gene Ther* 2003; 10: 161-167 [PMID: 12637936 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700577]
- 28 Rhee JS, Coussens LM. RECKing MMP function: implications for cancer development. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 209-211 [PMID: 12062160 DOI: 10.1016/S0962-8924(02)02280-8]
- 29 Oh J, Takahashi R, Kondo S, Mizoguchi A, Adachi E, Sasahara RM, Nishimura S, Imamura

- Y, Kitayama H, Alexander DB, Ide C, Horan TP, Arakawa T, Yoshida H, Nishikawa S, Itoh Y, Seiki M, Itohara S, Takahashi C, Noda M. The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell* 2001; 107: 789-800 [PMID: 11747814 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00597-9]
- 30 Oshima T, Kunisaki C, Yoshihara K, Yamada R, Yamamoto N, Sato T, Makino H, Yamagishi S, Nagano Y, Fujii S, Shiozawa M, Akaike M, Wada N, Rino Y, Masuda M, Tanaka K, Imada T. Clinicopathological significance of the gene expression of matrix metalloproteinases and reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs in patients with colorectal cancer: MMP-2 gene expression is a useful predictor of liver metastasis from colorectal cancer. *Oncol Rep* 2008; 19: 1285-1291 [PMID: 18425389 DOI: 10.3892/or.19.5.1285]
- 31 Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, Esau CC, Burchard J, Linsley PS, Krichevsky AM. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5369-5380 [PMID: 18591254 DOI: 10.1128/MCB.00479-08]
- 32 姜洋, 金晓明, 屠康. 平均阳性染色面积百分比法分析免疫组化结果初探. *生物医学工程学杂志* 2007; 24: 650-653

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的最佳途径

李霞, 庄丽维, 朱承雁, 薄挽澜, 米丽娜

■背景资料

临床上重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的内科治疗主要是禁食水、营养支持、抑制胰酶分泌等, 外科治疗主要是手术治疗, 最常用的是坏死组织清除加引流术, 无论是内科保守治疗还是外科手术治疗都没有太多关注胰腺本身功能的恢复, 而细胞移植在SAP治疗方面取得重大突破。

李霞, 庄丽维, 朱承雁, 薄挽澜, 米丽娜, 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150000

李霞, 住院医师, 主要从事骨髓间充质干细胞治疗急性重症胰腺炎的基础研究。

作者贡献分布: 李霞与庄丽维对此文所作贡献均等; 此课题由李霞与庄丽维设计; 研究过程由李霞、庄丽维及朱承雁操作完成; 研究所需检验项目由米丽娜完成; 数据分析由李霞完成; 论文写作由李霞与庄丽维完成; 实验动物由薄挽澜与米丽娜协助完成提供。

通讯作者: 庄丽维, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科。
 zhuangliweiyd@126.com
 电话: 0451-82576753

收稿日期: 2016-03-02
 修回日期: 2016-03-25
 接受日期: 2016-04-14
 在线出版日期: 2016-05-18

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To find the optimal route of transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of acute pancreatitis.

METHODS: Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) were derived from the bone marrow of the femur and tibia from healthy 3-week-old SD rats by primary adherent culture. Acute pancreatitis was induced in rats by intraperitoneal injection of L-arginine. The model rats were randomly divided into either a treatment group or a model group. Serum amylase was measured at 12, 24, 48, and 72 h and lipase measured at 24, 48, 72 h, and one week. The treatment group was further divided into a tail vein group, a superior mesenteric vein group, and a pancreatic local injection group, with 40 rats in each group. All experimental groups received Pkh26 labelled BMSCs transplantation. At 12, 24, 48, 72 h, and one week after the transplantation, serum amylase and lipase were measured and compared. After three weeks, Pkh26 labelled BMSCs in animals were observed, and pancreatic tissue pathology was assessed by HE staining.

RESULTS: Two weeks and three weeks after the transplantation, compared with the model group, the levels of serum amylase and lipase were statistically significant different in the tail vein injection group, and they were also significantly decreased in the pancreatic local injection group and superior mesenteric vein

Optimal route of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for therapy of acute pancreatitis

Xia Li, Li-Wei Zhuang, Cheng-Yan Zhu, Wan-Lan Bo, Li-Na Mi

Xia Li, Li-Wei Zhuang, Cheng-Yan Zhu, Wan-Lan Bo, Li-Na Mi, Department of Gastroenterology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Li-Wei Zhuang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. zhuangliweiyd@126.com

Received: 2016-03-02
 Revised: 2016-03-25
 Accepted: 2016-04-14

■同行评议者

孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

group compared with the model group ($P < 0.05$). The levels of serum amylase and lipase were significantly lower in the pancreatic local injection group than in the superior mesenteric vein group ($P < 0.05$), but they were still higher in the treatment groups than in the control group. Very few Pkh26 labeled cells were found in the tail vein group at different time points. A few Pkh26 labeled cells were found in the superior mesenteric vein group at week 2, and more were visible at week 3. A lot of Pkh26 labeled cells were found in the pancreatic local injection group at both weeks 2 and 3, but they were not found in the control group or model group at each time point.

CONCLUSION: Transplantation of bone marrow BMSCs *via* the tail vein, superior mesenteric vein and pancreatic local injection can ameliorate and repair pancreatic function of rats with pancreatic injury. Pancreatic local injection is the best route of transplantation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Keys Words: Pancreatitis; Bone marrow mesenchymal stem cells; Transplantation ways

Li X, Zhuang LW, Zhu CY, Bo WL, Mi LN. Optimal route of transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells for therapy of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2152-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2152.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2152>

摘要

目的: 探讨不同途径移植Pkh26标记的大鼠骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSCs)治疗胰腺炎的最佳移植途径。

方法: 取3周龄健康SD♀小鼠的股骨及胫骨骨髓, 进行分离纯化BMSCs。取体质量250-300 g ♀ SD大鼠160只, 分模型组及治疗组, 并在不同时间测大鼠的血清淀粉酶及血脂肪酶。将治疗组分为尾静脉组、胰腺局部注射组、肠系膜上静脉组, 各实验组均移植红色荧光染料Pkh26标记的BMSCs。细胞移植术后12、24、48、72 h、1 wk测血清淀粉酶、血脂肪酶, 3 wk观察Pkh26标记的BMSCs的定位及HE染色观察胰腺组织病理学变化。

结果: 细胞移植术后12、24、48、72 h、1 wk尾静脉注射组血清淀粉酶和血脂肪酶水平

与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组与相应的模型组比较显著下降($P < 0.05$), 胰腺局部注射组与肠系膜上静脉组比较显著下降($P < 0.05$), 但是仍高于对照组。尾静脉组各时间点胰腺内可见极少量Pkh26标记的BMSCs, 肠系膜上静脉组2 wk时胰腺内可见散在亮红色荧光的细胞, 数量少, 3 wk时数量稍多, 胰腺局部注射组2 wk及3 wk胰腺内均可见较多红色荧光的细胞, 对照组各时间点均未见Pkh26标记细胞。

结论: BMSCs经尾静脉、肠系膜上静脉、胰腺局部注射移植于胰腺炎大鼠模型体内, 明显改善受损胰腺的功能, 对胰腺炎损伤具有修复作用, 胰腺局部注射移植途径优于其他移植途径。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺炎; 骨髓间充质干细胞; 移植途径

核心提示: 本文通过不同途径移植Pkh26标记的大鼠骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSCs)治疗胰腺炎, 对不同途径在不用时间内的清淀粉酶、血脂肪酶变化进行检测, 同时对各组进行HE染色及胰腺组织病理学观察, 结果显示, 不同途径移植BMSC明显改善了受损胰腺的功能, 且胰腺局部注射移植途径优于其他移植途径。

李霞, 庄丽维, 朱承雁, 薄婉澜, 米丽娜. 移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的最佳途径. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2152-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2152.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2152>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)在临床上死亡率较高, 是由各种病因引起胰腺内的胰酶被激活, 导致胰腺组织的自身消化、出血、水肿和坏死的炎性反应, 又称出血坏死性胰腺炎^[1,2]。SAP常继发感染性腹膜炎、休克、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症, 预后极差, 是一种危害人类健康常见病和多发病^[3]。SAP患者促炎细胞因子的产生, 如: 白介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor

■ 相关报道

有研究报道, 骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSCs)具有治疗急性胰腺炎的潜能, 主要通过向损伤部位迁移并增殖, 转化为胰腺干细胞, 参与组织再生, 修复血管内皮, 改善血流, 调控炎症相关的细胞因子, 减轻炎症反应以及免疫调节功能来发挥其治疗作用, 为临床上SAP的治疗提供了新的思路。

■ 创新盘点

胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞, 并具有无限分裂和自我更新能力, 胰腺干细胞属未分化细胞, 可表达干细胞的一些分子标志, 但尚未发现其特异性分子标志, 胰腺干细胞参与胰腺的病理生理过程, 为SAP的治疗开辟了新的领域。

α , TNF- α)、IL-6、IL-8和抗炎反应系统的失衡^[4], 这些促炎细胞因子和抗炎因子的相互作用, 从而导致了胰腺的坏死, 水肿等严重并发症。目前, 临床上SAP的治疗, 内科治疗主要是禁食水、营养支持、抑制胰酶分泌、抗生素治疗等, 外科治疗主要是手术治疗, 最常用的是坏死组织清除加引流术, 无论是内科保守治疗还是外科手术治疗, 在临床上, 急性重症胰腺炎的治疗方法多侧重于抑制胰酶分泌、防止多个器官继发损害为主的原则, 而没有太多关注胰腺本身功能的恢复。随着干细胞的研究进展, 有望使细胞移植在SAP治疗方面取得重大突破。

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSCs)是存在于骨髓中的间充质干细胞, 具有定向或多向分化的潜能, 目前的研究^[5]已证明, 其有治疗急性胰腺炎的潜能, 主要通过向损伤部位迁移并增殖, 转化为胰腺干细胞, 参与组织再生, 修复血管内皮, 改善血流, 调控炎症相关的细胞因子, 减轻炎症反应以及免疫调节功能来发挥其治疗作用, 为临床上SAP的治疗提供了新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 健康SD♀大鼠200只, 清洁级, 体质量250-300 g, 健康3周龄SD♀小鼠(用于BMSCs的培养), 均来自哈尔滨医科大学动物实验中心。Pkh26购自Santa公司; 干细胞抗体购自ABcom公司; 血清、胰酶、DMEM/F12购自哈尔滨赛拓生物科技有限公司; 血清淀粉酶(amylase, AMY)和脂肪酶(lipase, LPS)试剂购自上海科华生物股份有限公司; 青霉素购自哈药集团制造六厂; 水合氯醛购自青岛宇龙海藻有限公司; 胎牛血清购自美国Hyclone公司。主要仪器: 切片机、烤箱、显微镜、离心机、37℃孵育箱、-80℃超低温冰箱、50-1000 μ L加样器、雅培ABBOTT型全自动生化分析仪。

1.2 方法

1.2.1 胰腺炎大鼠模型的建立: 胰腺炎模型组大鼠160只, 大鼠禁食不禁水12 h, 予以15% L-精氨酸150 mg/100 g腹腔注射, 第1天注射2次, 2次注射时间间隔1 h, 以后每天注射1次, 共4-5 d。1 wk后随机选取10只大鼠, 取胰腺组织做病理学检查, 检验大鼠胰腺炎模型情况。

1.2.2 BMSCs的获取及培养: BMSCs的全骨髓

贴壁培养法, 取3周龄SD小鼠, 处死, 750 mL/L乙醇浸润15 min, 在无菌条件下, 取SD小鼠两侧股骨及胫骨, 去除骨面上的肌肉及筋膜等软组织, 然后暴露骨髓腔, 用5 mL注射器吸取PBS液反复冲洗骨髓腔, 将收集的骨髓细胞反复吹打成细胞悬液, 计数后接种到直径为100 mm的一次性塑料培养皿中, 放置到含37℃、50 mL/L CO₂饱和湿度的培养箱中, 48 h后换液, 然后每隔2 d换液, 8-10 d后当细胞汇合度达到80%左右时, 加入0.25%胰蛋白酶常温下消化2 min, 然后用含10%胎牛血清的DMEM/F12培养基终止消化, 按1:3传代到新的一次性培养皿中, 以后每3-4 d按上述方法传代1次。

1.2.3 Pkh26标记BMSCs: 取第三代约90%融合的BMSCs, 倒掉培养液, PBS漂洗2次, 加入1 mL胰酶消化, 细胞呈圆形, 加培养液(2 mL双抗、血清40 mL、DMEM/F12 60 mL), 吹打成单细胞悬液, 离心(1500 r/min、15 min), 去除上清, 按 1×10^6 浓度培养液重悬细胞, 加入16 u释放液的染料, PBS洗2遍, 放置在37℃孵育箱培养5 min, 加入8 mL血清和4 mL培养液, 离心10 min, 1500 r/min, 去掉上清, 加培养液(2 mL双抗、血清40 mL、DMEM/F12 60 mL), PBS洗2遍, 0.9%氯化钠吹打重悬备用。

1.2.4 不同途径移植BMSCs: 将Pkh26标记好的BMSCs分别按3种途径移植到尾静脉组、肠系膜上静脉组和胰腺局部注射组中, 每只大鼠注入BMSCs 0.3 mL数量为 1×10^6 个细胞, 胰腺炎模型组不予处理。肠系膜上静脉组移植途径, 常规10%水合氯醛麻醉, 备皮, 消毒, 铺巾, 打开腹腔, 暴露肠系膜上静脉, 用一次性胰岛素注射器从肠系膜上静脉中下段进针, 注入BMSCs悬液, 迅速退针, 棉签压迫止血5 min, 无出血点, 逐层关闭腹腔, 术后青霉素 40×10^4 U/kg, 肌肉注射3 d, 预防感染。胰腺局部注射组途径, 常规10%水合氯醛麻醉, 备皮, 消毒, 铺巾, 打开腹腔, 暴露胰腺, 在手术显微镜下, 避开胰腺血管, 用一次性胰岛素注射器在胰腺不同位点注射BMSCs悬液0.3 mL, 棉签压迫止血5 min, 无出血点, 恢复胰腺解剖位置, 关闭腹腔, 术后青霉素 40×10^4 U/kg, 肌肉注射3 d, 预防感染。尾静脉组移植途径, 常规10%水合氯醛麻醉, 暴露尾静脉, 消毒, 从尾静脉注入BMSCs悬液0.3 mL, 压迫片刻。

1.2.5 血清淀粉酶、血脂肪酶的检测: 将模型大

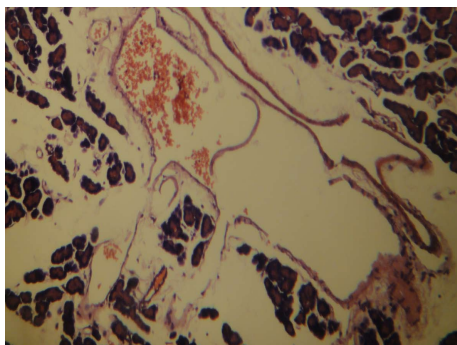


图1 模型组大鼠腹腔注射15% L-精氨酸(150 mg/100 g)后损伤的胰腺组织HE染色结果($\times 200$).

鼠随机分为2组, 模型组和治疗组, 模型组不给予任何处理, 治疗组分为尾静脉组、肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组, 治疗组以每只大鼠0.3 mL的剂量经尾静脉、肠系膜上静脉、胰腺局部注射输注BMSCs, 另设正常大鼠对照组, 逐日观察, 并分别于输入BMSCs 12、24、48、72 h, 1 wk, 每组取5只大鼠, 以10%水合氯醛腹腔麻醉, 眼球取血, 离心收集血清, 用全自动生化分析仪检测血清中血淀粉酶与脂肪酶的含量.

1.2.6 荧光显微镜观察BMSCs在胰腺的分布情况: BMSCs回输后3 wk, 处死大鼠, 采集胰腺组织立即进行冰冻切片, 进行HE染色, 荧光显微镜下直接观察, 在20倍镜下每张切片随机观察10个视野, 计算阳性细胞总数, 对照试验, 模型组大鼠未进行任何处理, 取模型组大鼠的胰腺组织, 进行冰冻切片, 荧光显微镜下观察.

1.2.7 石蜡切片及HE染色: 石蜡切片脱蜡, 置于70℃烤箱中烤片20 min, 二甲苯(5 min), 二甲苯II(5 min), 1000 mL/L乙醇(5 min), 950 mL/L乙醇(5 min), 900 mL/L乙醇(5 min), 850 mL/L乙醇(5 min), 800 mL/L乙醇(5 min), 蒸馏水洗2次(每次1 min). 置于苏木紫中8 min后, 自来水冲洗2 min, 浸入1%氨水乙醇5 s, 用自来水冲洗5 min, 而后置于伊红中8 min, 蒸馏水浸洗几下, 再行脱水, 自然晾干封片.

统计学处理 采用析因设计方差分析法用SPSS17.0软件对所有数据进行统计学分析, 所得数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 对数据进行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠胰腺炎模型的鉴定 将160只胰腺炎模型组大鼠予以15% L-精氨酸150 mg/100 g腹腔

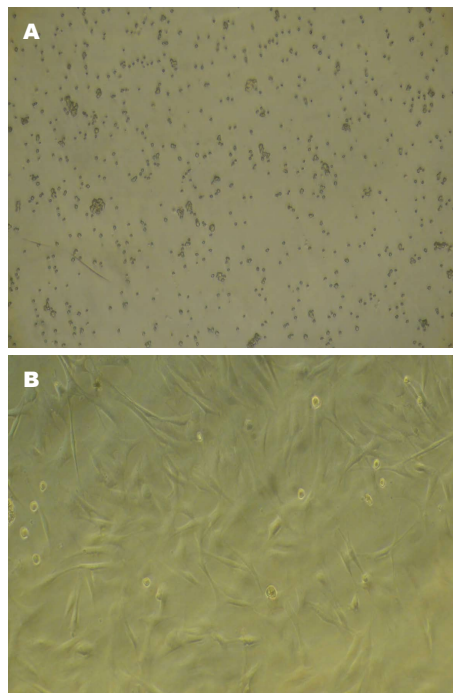


图2 倒置显微镜观察BMSCs形态变化($\times 200$). A: 原代细胞形态变化; B: 第3代细胞形态变化. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

注射4-5 d, 存活大鼠110只, 存活率为68.8%, 体质量下降至200-250 g, 大鼠毛发微黄、凌乱、无光泽, 精神萎靡, 活动少. 取6只正常大鼠和6只胰腺炎模型大鼠进行胰腺大体形态观察和病理学检查, 其余104只胰腺炎模型大鼠随机分为模型组和治疗组, 治疗组随机分为尾静脉组、肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组, 每组26只. 正常大鼠胰腺色泽亮白, 表面光滑无结节, 质地柔软. 模型大鼠胰腺组织肿大、充血水肿, 分叶模糊, 质脆, 并有新鲜出血区, 胰腺坏死可表现为红褐色或灰褐色, 有较大范围的脂肪坏死灶. 正常大鼠胰腺切片HE染色, 胰腺结构清晰, 胰腺形态正常. 模型大鼠胰腺切片HE染色见胰腺间质水肿、充血、炎症细胞浸润, 胰腺组织的坏死, 细胞结构消失, 模型组大鼠胰腺呈典型的胰腺炎病理改变, 证明造模成功(图1).

2.2 BMSCs形态学特征 倒置显微镜下观察发现BMSCs呈小圆形, 形态规整, 培养2 d后, BMSCs传代培养的细胞大小均匀, 形态较一致, 多为梭形, 随着培养液的更换, 悬浮细胞、圆形血细胞被逐渐清除, 细胞贴壁后开始分裂增殖, 体积增大, 梭形或纺锤形纤维样细胞开始出现, 2-3代后, 细胞形态变得较为均匀, 绝大部分为细长梭形细胞, 呈旋涡状排列(图2).

应用要点

通过本文研究说明胰腺局部注射途径优于其他移植途径, 可为临床上SAP的治疗提供新的方法.

同行评价

本文为动物实验研究, 较新颖, 实验设计完整, 结果可为临床提供治疗思路。

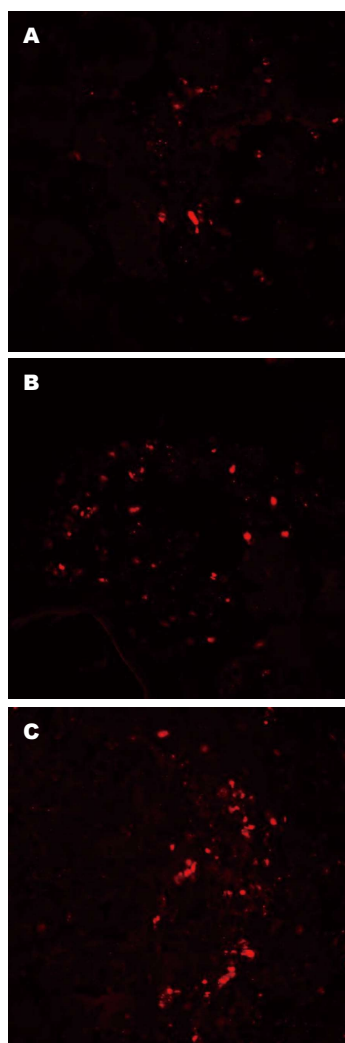


图 3 大鼠胰腺内散在的Pkh26染色阳性细胞(Pkh26 × 20). A: 尾静脉组各时间点均可见; B: 肠系膜上静脉组2 wk时数量少, 3 wk时数量稍多; C: 胰腺局部注射组2 wk及3 wk数量均多。

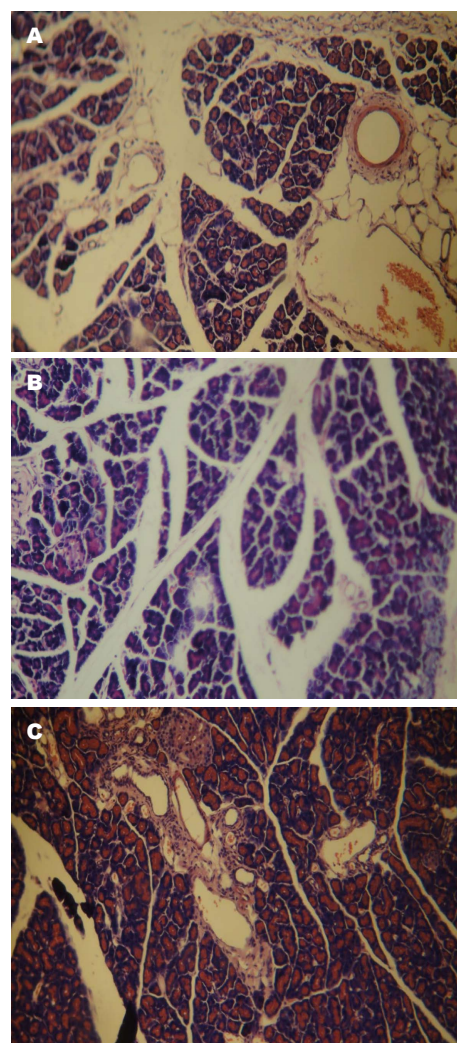


图 4 HE染色观察BMSCs 3 wk后胰腺组织病理变化(× 200). A: 尾静脉组与对照组比较形态学有所改善; B: 肠系膜上静脉组胰腺细胞坏死、充血, 炎性细胞浸润好转; C: 胰腺局部注射组较肠系膜上静脉组改善更明显. BMSCs: 骨髓间充质干细胞。

2.3 BMSCs对胰腺损伤模型大鼠的治疗作用

2.3.1 输注BMSCs后显微镜下观察胰腺组织及BMSCs在胰腺组织的分布: 光镜下可见, 模型组大鼠胰腺组织损伤区炎性细胞浸润明显, 胰腺细胞结构模糊, 胰岛结构崩解, 经BMSCs治疗后, 损伤的胰腺组织结构开始恢复, 胰岛再建, 胰腺局部注射组坏死的胰腺组织基本恢复正常. 尾静脉组各时间点胰腺内可见极少量Pkh26标记的BMSCs(图3A), 肠系膜上静脉组2 wk时胰腺内可见散在亮红色荧光的细胞, 数量少, 3 wk时数量稍多(图3B), 胰腺局部注射组2及3 wk胰腺内均可见较多红色荧光的细胞(图3C), 对照组及模型组各时间点均未见Pkh26标记细胞, 尾静脉输注组、肠系膜上静脉输注组、胰腺局部注射组Pkh26染色阳性细胞数分别为80.5个±6.59个、102.0个±9.75个、

175.1个±12.57个, 3组间的差异有统计学意义($P<0.05$).

2.3.2 胰腺组织病理学观察: 胰腺组织石蜡切片HE染色显示: 正常大鼠胰腺切片HE染色, 胰腺结构清晰, 胰腺形态正常. 模型大鼠胰腺切片HE染色见胰腺间质水肿、充血、炎症细胞浸润, 胰腺组织的坏死, 细胞结构消失, 模型组大鼠胰腺呈典型的胰腺炎病理改变(图1). 尾静脉注射组各时间点与对照组比较形态学改变有所改善(图4A), 肠系膜上静脉组2 wk时较相对应对照组有所改善, 肠系膜上静脉组3 wk时胰腺细胞坏死, 充血, 炎性细胞浸润继续好转(图4B), 胰腺局部注射病理组织学改善情况较肠系膜上静脉组更明显(图4C).

2.3.3 各组大鼠血清中血清淀粉酶及脂肪酶的

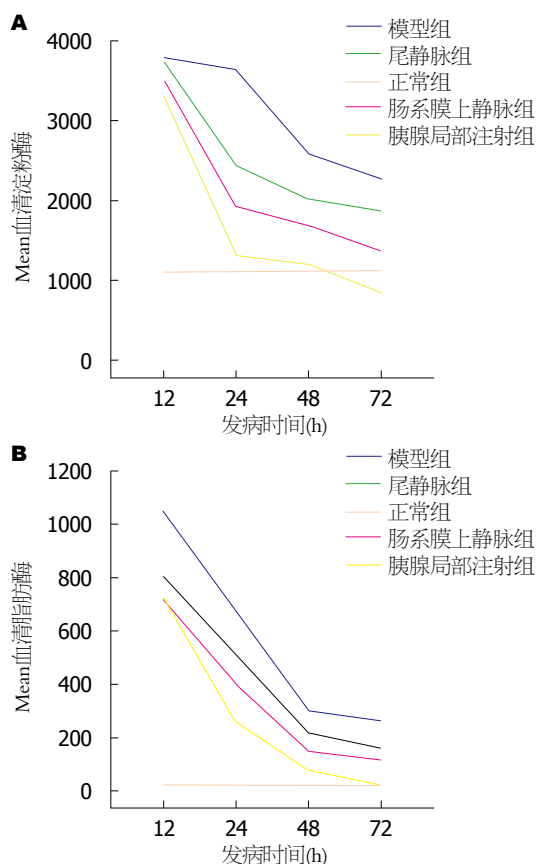


图 5 BMSCs治疗胰腺损伤后尾静脉组、肠系膜上静脉组及胰腺局部注射组大鼠血清中酶含量的变化. A: 血清淀粉酶含量的变化; B: 脂肪酶含量的变化. BMSCs: 骨髓间充质干细胞.

含量: 治疗组(尾静脉组、肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组)在12、24、48、72 h时, 治疗组血清淀粉酶含量均低于模型组($P<0.05$)(图5A). 在24、48、72 h和1 wk时, 治疗组(尾静脉组、肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组)血清中脂肪酶含量均低于模型组($P<0.05$)(图5B). 12、24、48、72 h和1 wk, 尾静脉组、肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组血清淀粉酶和脂肪酶含量仍高于正常对照组, 且差异均有统计学意义.

3 讨论

本研究的目的揭示了BMSCs在治疗胰腺炎疾病提供了一种创新、基础实践的干预方法, 急性胰腺炎的特点是发病比较急, 而且病程发展较快, 有较高的死亡率, SAP在治疗上极具挑战性, 死亡率约20%-40%, SAP常继发感染性腹膜炎、休克、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ

dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症^[6-8]. 目前几项研究表明胰腺炎的发病机制与复杂的级联反应有关, 一开始是激活胰腺腺泡细胞的胰液素, 胰液素引起胰腺细胞的损伤, 导致局部和全身的炎症反应, 炎症因子^[9]如C-反应蛋白、TNF、IL-1、IL-6、IL-8、一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素被认为与胰腺炎的发病和发展有关, 而且从轻症胰腺炎到重症胰腺炎的这个过程起重要作用. 目前临床上SAP的治疗, 内科^[10]、外科^[11]都没有更多关注胰腺本身功能的恢复. 随着干细胞的研究进展, 利用BMSCs治疗SAP有着广泛的研究前景和重大的临床意义^[12-14].

BMSCs具有多分化潜能和增殖能力的干细胞, 目前研究表明骨髓间充质干细胞有强大的免疫调节和多向分化潜能, 另有研究表明BMSCs抑制炎症反应和改善组织修复起到重要作用^[15,16]. 胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞, 并具有无限分裂和自我更新能力, 胰腺干细胞^[17]属未分化细胞, 可表达干细胞的一些分子标志, 但尚未发现其特异性分子标志, 胰腺干细胞参与胰腺的病理生理过程, 为SAP的治疗开辟了新的领域. Seaberg等^[18]通过研究小鼠的胰腺干细胞、认为胰腺干细胞为成体干细胞具有高度增殖的多向分化能力, 具备分化为胰腺内分泌细胞、腺泡细胞和导管细胞的潜能, 胰腺干细胞不是起源于中胚层. 近年来有关胰腺干细胞标志的研究取得了较大进展, 其中胰腺十二指肠同源异型盒-1(pancreatic duodenal homeobox 1, PDX-1)、Nestin及神经元素3(neurogenin3, Ngn3)是研究较多的胰腺干细胞标志^[19]. PDX-1为胰腺干细胞发育过程中表达最早的分子标记, 有研究^[20]表达PDX-1阳性的分化细胞在SAP的细胞增殖与分化过程中的作用, 结果证实PDX-1表达阳性的导管上皮细胞在总导管的分化中所起的作用至关重要. 巢蛋白最初被认定为一个标记的神经干细胞或祖细胞^[21], 巢蛋白也被认为是在胰腺的胰岛中细胞表达, 体外研究证明巢蛋白细胞是从胰腺胰岛中分离获得的, 可分化成胰腺内分泌细胞和外分泌细胞. Ishiwata等^[22]通过腹腔内注射L-精氨酸诱导大鼠胰腺炎, 使用免疫印迹法发现巢蛋白在上皮细胞及星状细胞周围

管状结构中的表达增加, 结果表明巢蛋白可表达于使L-精氨酸诱导的胰腺炎胰腺组织再生的干细胞或祖细胞. Ngn3是胰腺内分泌细胞分化过程中起关键性作用的转录因子^[23,24], 其功能的缺失可导致内分泌细胞的缺失. 目前国内、国外有文献报道用 BMSCs治疗AP的移植途径主要是尾静脉. 没有文献报道不同途径移植BMSCs治疗胰腺炎.

到目前为止, 大多数轻型胰腺炎治疗效果较好, 但SAP治愈还很难, 本实验中我们通过不同途径移植BMSCs来改善胰腺炎作为一项治疗策略, 用15%L-精氨酸建立胰腺炎模型, 通过显微镜下观察胰腺组织病理可以发现, 胰腺出现腺叶间隙增宽, 胰腺水肿、出血、炎症细胞浸润, 胰腺细胞坏死, 腺体结构消失, 血栓形成, 脂肪细胞坏死, 空泡化. 实验在无菌条件下通过直接培养法(即全骨髓细胞接种)获取间充质干细胞, 该方法操作简单, 通过换液, 控制胰酶消化时间和传代的方法, 去除杂合细胞, 且细胞活性好, 增殖力强, 通过培养法传代后可逐步纯化. 把培养好的BMSCs用红色染料Pkh26标记, 把标记好的BMSCs通过尾静脉移植途径、肠系膜上静脉移植途径, 胰腺局部注射移植途径输注于大鼠胰腺炎模型体内, 2 wk或3 wk分批处死大鼠, 立即采取大鼠胰腺组织进行冰冻切片, 制作石蜡切片并行HE染色, 在荧光显微镜下观察胰腺组织, 并在不同时间点检测血清淀粉酶及血脂肪酶, 实验结果显示细胞移植术后12、24、48、72 h, 1 wk, 尾静脉注射组血清淀粉酶和血脂肪酶水平与模型组比较差异有统计学意义, 肠系膜上静脉组、胰腺局部注射组与相应的模型组比较显著下降($P<0.05$), 胰腺局部注射组与肠系膜上静脉组比较显著下降($P<0.05$). 尾静脉组各时间点胰腺内可见极少量Pkh26标记的BMSCs, 肠系膜上静脉组2 wk时胰腺内可见散在亮红色荧光的细胞, 数量少, 3 wk时数量稍多, 胰腺局部注射组2 wk及3 wk胰腺内均可见较多红色荧光的细胞, 对照组各时间点均未见Pkh26标记细胞. 大鼠L-精氨酸诱导急性胰腺炎1 wk后胰腺组织肿大, 质软呈无光泽暗红色, 胰腺有的分叶结构模糊消失, 间质充血水肿并有中性粒细胞及单核细胞浸润, 局限性脂肪坏死. 尾静脉注射组各时间点与对照组比较无明显形态学改变, 肠系膜上静脉组2 wk时较相应对照组有

所改善, 肠系膜上静脉组3 wk时胰腺细胞坏死, 充血, 炎症细胞浸润继续好转, 胰腺局部注射病理组织学改善情况较肠系膜上静脉组更明显. 以上结果均说明胰腺局部注射途径优于其他移植途径. 进一步说明为临床上SAP的治疗提供了新的方法.

国外有研究^[25-27]表明将表达绿色荧光蛋白的BMSCs移植到大鼠体内, 在大鼠胰岛中可检测到绿色荧光蛋白阳性的细胞, 并且从胰岛中纯化出来的这些表达绿色荧光蛋白的细胞还表达胰腺干细胞特有的转录因子胰腺十二指肠同源异形盒基因-1, 证明骨髓中存在有能够分化为胰腺干细胞. 近年来有关胰腺干细胞标志的研究取得了较大进展. 其中PDX-1、Nestin及神经元素3(neurogenin3, Ngn3)是研究较多的胰腺干细胞标志^[28]. 其中有人在体外研究证明^[29]巢蛋白细胞是从胰腺胰岛中分离获得, 可分化成胰腺内分泌细胞和外分泌细胞. 近年来, 有研究^[30-32]表明, 胰腺损伤部位可能产生迁移因子, 引导干细胞到达该部位参与组织修复. 本实验经胰腺局部注射移植后, 在胰腺迁移因子的作用下BMSCs可能很快进入胰岛, 随血液循环进入身体其他部位的细胞数量很少, 因而在胰腺定植率高.

总之, BMSCs具有较强的增殖能力和多向分化潜能, 免疫原性弱, 易于从骨髓中分离、纯化及体外扩增, 且不存在伦理学问题^[33], 因此越来越受到人们的重视.

4 参考文献

- Bradley EL, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg* 2010; 251: 6-17 [PMID: 20009748 DOI: 10.1097/SLA.Ob013e3181c72b79]
- Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S3-S9 [PMID: 19896095 DOI: 10.1016/j.cgh.2009]
- Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843]
- Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 24 Suppl 1: 45-51 [PMID: 16374372]
- 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 曲雅琴, 陈玉芮, 金春香. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响. *中国生物制品学杂志* 2009; 22: 252-255
- Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751

- [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]
- 7 Yin G, Hu G, Wan R, Yu G, Cang X, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Fan Y, Xiao W, Qiu L, Wang S, Wang X. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4457-4468 [PMID: 26191136]
- 8 Schneider G, Saur D. Mesenchymal stem cells: therapeutic potential for acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 779-782 [PMID: 21266210 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.026]
- 9 Schneider L, Jabrailova B, Strobel O, Hackert T, Werner J. Inflammatory profiling of early experimental necrotizing pancreatitis. *Life Sci* 2015; 126: 76-80 [PMID: 25711429 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.01.029]
- 10 Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16868-16880 [PMID: 25493000 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16868]
- 11 Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13879-13892 [PMID: 25320523 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13879]
- 12 Prockop DJ. Further proof of the plasticity of adult stem cells and their role in tissue repair. *J Cell Biol* 2003; 160: 807-809 [PMID: 12642607]
- 13 Jensen GS, Drapeau C. The use of in situ bone marrow stem cells for the treatment of various degenerative diseases. *Med Hypotheses* 2002; 59: 422-428 [PMID: 12208182]
- 14 Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369-377 [PMID: 11348593]
- 15 Hanson SE, Gutowski KA, Hematti P. Clinical applications of mesenchymal stem cells in soft tissue augmentation. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 838-842 [PMID: 21131458 DOI: 10.1177/1090820X10386364]
- 16 Chen K, Zhou Z, Zhou B, Li Y. [Potential therapeutic effect of paracrine factors from bone marrow-derived mesenchyme stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 245-248 [PMID: 25997300]
- 17 Rovira M, Delaspre F, Massumi M, Serra SA, Valverde MA, Lloreta J, Dufresne M, Payré B, Konieczny SF, Savatier P, Real FX, Skoudy A. Murine embryonic stem cell-derived pancreatic acinar cells recapitulate features of early pancreatic differentiation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1301-1310, 1310. e1-e5 [PMID: 18725222 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.049]
- 18 Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov G, Asghar Z, Wheeler MB, Korbitt G, van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1115-1124 [PMID: 15322557]
- 19 Lin HT, Otsu M, Nakauchi H. Stem cell therapy: an exercise in patience and prudence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20110334 [PMID: 23166396 DOI: 10.1098/rstb.2011.0334]
- 20 Mitnala S, Pondugala PK, Guduru VR, Rabella P, Thiyyari J, Chivukula S, Boddupalli S, Hardikar AA, Reddy DN. Reduced expression of PDX-1 is associated with decreased beta cell function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 856-862 [PMID: 20467340 DOI: 10.1097/MPA.0b013]
- 21 Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Müller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521-533 [PMID: 11246871]
- 22 Ishiwata T, Kudo M, Onda M, Fujii T, Teduka K, Suzuki T, Korc M, Naito Z. Defined localization of nestin-expressing cells in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 360-368 [PMID: 16670618]
- 23 Swales N, Martens GA, Bonné S, Heremans Y, Borup R, Van de Casteele M, Ling Z, Pipeleers D, Ravassard P, Nielsen F, Ferrer J, Heimberg H. Plasticity of adult human pancreatic duct cells by neurogenin3-mediated reprogramming. *PLoS One* 2012; 7: e37055 [PMID: 22606327 DOI: 10.1371/journal.pone.0037055]
- 24 Yoshida T, Shiraki N, Baba H, Goto M, Fujiwara S, Kume K, Kume S. Expression patterns of epiplakin1 in pancreas, pancreatic cancer and regenerating pancreas. *Genes Cells* 2008; 13: 667-678 [PMID: 18498355 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2008.01196.x]
- 25 金善丰, 陈志耀, 黄鹤光. 绿色荧光蛋白转基因小鼠骨髓间充质干细胞干预重症急性胰腺炎大鼠后在脏器的分布. *中国组织工程研究* 2012; 16: 1711-1715
- 26 Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M. Induction of PDX-1-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats. *J Pathol* 2002; 197: 638-646 [PMID: 12210084]
- 27 Gong J, Tian F, Ren J, Luo G. Experimental evidence supporting the lack of primary stem cells in adult pancreatic tissue. *Pancreatology* 2010; 10: 620-630 [PMID: 21051917 DOI: 10.1159/000321586]
- 28 Li J, Zhu L, Qu X, Li J, Lin R, Liao L, Wang J, Wang S, Xu Q, Zhao RC. Stepwise differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells toward definitive endoderm and pancreatic progenitor cells by mimicking pancreatic development in vivo. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 1576-1587 [PMID: 23259909]
- 29 Wei P, Li L, Qi H, Zhou HX, Deng CY, Li FR. Reversible immortalization of Nestin-positive precursor cells from pancreas and differentiation into insulin-secreting cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 330-335 [PMID: 22266322 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.021]
- 30 Tu XH, Song JX, Xue XJ, Guo XW, Ma YX, Chen ZY, Zou ZD, Wang L. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2270-2279 [PMID: 22611322 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2270]
- 31 Gong J, Meng HB, Hua J, Song ZS, He ZG, Zhou B, Qian MP. The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in

- rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1575-1582 [PMID: 24626964 DOI: 10.3892/mmr.2014.2053]
- 32 Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell

- homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 206-216 [PMID: 19265660]
- 33 胡菱, 韩明子, 薛洪璐, 景德怀. 干细胞移植的安全性分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 18-20

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

Th17细胞因子在CD大鼠结肠不同炎症时期的差异表达

吴璐一, 翁志军, 吴焕淦, 陆颖, 季光

吴璐一, 陆颖, 上海市气功研究所 上海市 200030

翁志军, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

季光, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 201203

吴璐一, 助理研究员, 中医药防治炎症性肠病的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81303033
上海市教委优秀青年教师科研基金资助项目, No. zzszy12011
上海市重点学科基金资助项目, No. JZ2012019
上海市科技启明星计划基金资助项目, No. 16QA1403400

作者贡献分布: 季光与吴焕淦负责课题的设计; 翁志军与陆颖负责动物实验过程; 吴璐一负责实验指标检测、数据分析及论文写作.

通讯作者: 季光, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所.
jiliver@vip.sina.com

收稿日期: 2016-02-18

修回日期: 2016-04-13

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Differential expression of Th17 cytokines in the colon of rats in different inflammatory periods of Crohn's disease

Lu-Yi Wu, Zhi-Jun Weng, Huan-Gan Wu, Ying Lu, Guang Ji

Lu-Yi Wu, Ying Lu, Shanghai Qigong Institute, Shanghai 200030, China

Zhi-Jun Weng, Huan-Gan Wu, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Guang Ji, Institute of Digestive Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of

China, No. 81303033; Shanghai Municipal Education Commission Research Fund for Outstanding Young Teachers, No. zzszy12011; Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. JZ2012019; Shanghai Rising-Star Program, No. 16QA1403400

Correspondence to: Guang Ji, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 201203, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2016-02-18

Revised: 2016-04-13

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To observe the intestinal inflammatory status and the expression of interleukin (IL)-6, IL-17A, IL-21, and retinoid-related orphan nuclear receptor γ t (ROR γ t) secreted by Th17 cells in colon tissues of rats with trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS) induced Crohn's disease.

METHODS: Thirty male rats were randomly divided into a normal control group and 1-, 2-, 3- and 4-wk model groups. Morphological observation and HE staining were used to assess the degree of damage to the colonic mucosa. Fluorescence quantitative PCR, immunohistochemical method and other techniques were used to observe the expression of ROR γ t and IL-17A in rat colonic mucosa, and ELISA method was used to detect the contents of IL-6 and IL-21 in serum.

RESULTS: The level of IL-17A mRNA in rat colon decreased at the first induction with TNBS, but the levels of IL-17A mRNA and protein obviously increased ($P < 0.05$) at 3 wk and reached the highest after the fourth

■背景资料

在克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 大鼠结肠炎症形成的不同时期, 多种炎症因子介导炎症的发生和发展, 且与肠道的炎症程度的关系密切, 本文旨在观察介导炎症反应的白介素(interleukin, IL)-6、IL-21、IL-17A、Th17细胞特异性转录因子维甲酸相关孤儿核受体 γ t(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)在不同次数三硝基苯磺酸诱导CD结肠炎症的不同时期中的作用机制。

■同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学院; 郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

■ 研发前沿

辅助性T细胞17在自身免疫性疾病的发生和发展中发挥重要作用,其分泌的相关因子启动和扩大炎症反应。在机体中, Th7细胞与调节性T细胞在功能和分化上相互拮抗, 从而维持机体的稳态, 在CD炎症的发生发展过程中涉及多种炎症因子的参与, 亟需阐释炎症不同时期的发病机制, 为新药的开发和新的疗法提供科学依据。

induction. The expression of ROR γ t protein gradually increased after induction ($P < 0.05$), and reached the highest at the fourth induction ($P < 0.05$). The contents of IL-6 and IL-21 in serum obviously increased from the first week ($P < 0.01$), reaching the highest at the fourth week. The colon general morphological score and tissue damage score of model rats obviously increased ($P < 0.01$).

CONCLUSION: During the process of Crohn's disease induced with TNBS, the contents of IL-6, IL-17A, IL-21, and ROR γ t secreted by Th17 cells gradually increased and the degree of colonic inflammation gradually exacerbated.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Th17; Interleukin-6; Interleukin-17A; Interleukin-21; ROR γ t

Wu LY, Weng ZJ, Wu HG, Lu Y, Ji G. Differential expression of Th17 cytokines in the colon of rats with Crohn's disease during different inflammatory periods. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2161-2169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2161.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2161>

摘要

目的: 观察不同次数三硝基苯磺酸(trinitrobenzene-sulfonic acid, TNBS)灌肠刺激对大鼠肠道炎症程度及结肠组织Th17细胞因子白介素(interleukin, IL)-6、IL-17A、IL-21、维甲酸相关孤核受体 γ t(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)表达的影响。

方法: 30只清洁级♂SD大鼠, 160 g \pm 10 g, 随机分为正常对照组(NG)、1 wk造模组、2 wk造模组、3 wk造模组、4 wk造模组。按照Morris等方法制备克罗恩病(Crohn's disease, CD)大鼠模型, TNBS灌肠液由5%TNBS与500 mL/L的乙醇按2:1比例混合而成, 1次/wk。采用结肠一般形态和HE病理观察TNBS对结肠黏膜的病理损伤程度, 荧光定量PCR、免疫组织化学等技术观察各组大鼠结肠黏膜中ROR γ t、IL-17A的表达, ELISA法观察血清中IL-6、IL-21含量的变化。

结果: 大鼠结肠IL-17A mRNA水平在第1次TNBS诱导后表达为下降, 在3 wk时, IL-17A mRNA与蛋白水平明显升高($P < 0.05$), 第4次诱导后达到最高。大鼠结肠ROR γ t蛋白随着刺激次数的增加而表达量逐渐增高($P < 0.05$),

第4次诱导后达到最高($P < 0.05$); 血清中IL-6、IL-21含量也均在1 wk时间点即开始显著上升($P < 0.01$), 在第4周达到最高值。模型大鼠结肠组织大体形态评分和组织损伤评分显著增加($P < 0.01$)。

结论: TNBS诱导CD模型过程中, Th17细胞因子IL-6、IL-17A、IL-21、ROR γ t的含量随着刺激次数的增加而逐渐增加, 并伴随结肠炎症程度的加重而逐渐加重。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 克罗恩病; Th17; 白介素-6; 白介素-17A; 白介素-21; 维甲酸相关孤核受体 γ t

核心提示: Th17细胞是一群介导炎症反应的重要细胞, 维甲酸相关孤核受体 γ t(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)是Th17细胞特异性转录因子。在三硝基苯磺酸诱导克罗恩病模型过程中, Th17细胞因子白介素(interleukin, IL)-6、IL-17A、IL-21、ROR γ t的含量随着刺激次数的增加而逐渐增加。

吴璐一, 翁志军, 吴焕淦, 陆颖, 季光. Th17细胞因子在CD大鼠结肠不同炎症时期的差异表达. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2161-2169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2161.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2161>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因尚未完全明确的累及消化系统的炎症性疾病(inflammatory bowel disease, IBD), CD的发生是由多种因素相互作用引起的, 主要与遗传、免疫、感染、环境等因素有关。该病典型的病理改变呈节段性, 故又称局限性肠炎。临床症状见腹痛、腹泻、肠梗阻, 伴有发热、营养障碍等肠外表现, 具有慢性和消耗性的特征, 病程多迁延难愈^[1-3], 近年发病率逐年升高。目前认为免疫, 尤其是结肠黏膜局部的免疫紊乱在CD的发病中占有重要地位, 而促炎症性细胞因子增多和抗炎症性细胞因子相对减少是引起结肠黏膜免疫反应异常和慢性炎症的重要原因, 黏膜免疫细胞与非免疫细胞相互作用共同促进组织破坏, 而细胞因子是必需的调节者。T细胞介导的免疫反应在IBD组织破坏的发病机制中发挥中心的作用^[4,5], CD4⁺T作为效应T细胞的重要成分, 参与了免疫应答的各

个阶段. Th17细胞是一类不同于Th1和Th2细胞的CD4⁺T细胞, 分泌的细胞因子除了白介素(interleukin, IL)-17A外, 还包括IL-21、IL-22、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等, 因此Th17细胞是一群介导炎症反应的重要细胞^[6-8]. IL-17启动了其下游核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、p38 MAPK等信号转导途径, 通过协同及负调控等信号转导机制影响众多炎症因子的转录和表达^[9]. 其中IL-21作为Th17细胞自分泌调节因子, 在诱导Th17分化、抑制Th1、Treg功能方面发挥关键作用. 在炎症反应和自身免疫性疾病时, IL-6等促炎症细胞因子的过度表达通过影响初始T细胞的分化格局, 能增加Th17细胞分化, 破坏Treg/Th17平衡, 导致一系列炎症反应损伤机体. 同时维甲酸相关孤儿核受体 γ t(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)是Th17细胞特异性转录因子, 参与自身免疫性疾病、感染和肿瘤等多种病理过程, 在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义^[10]. 本实验旨在观察介导炎症反应的IL-6、IL-21、IL-17A、Th17细胞特异性转录因子ROR γ t在不同次数三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导结肠炎症的不同时期中的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 30只SPF级♂SD大鼠, 体质量为160 g \pm 10 g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[生产许可证号: SCXK(沪)2012-0002], 饲养于上海中医药大学附属龙华医院实验动物中心. 适应性饲养后, 大鼠无不良反应、饮食饮水正常者, 大鼠按体质量由小到大编号, 采用完全随机法分组并纳入实验. 所有实验对动物的处理符合中国科学技术部指导建议.

1.2 方法

1.2.1 CD大鼠模型制备: 按照Morris等^[11]方法制备CD大鼠模型, 5%TNBS与500 mL/L的乙醇按2:1比例混合而成, 3%戊巴比妥钠麻醉大鼠(按体质量计, 0.1 mL/100 g), 使其身体垂直, 处于倒立位, 每次灌肠剂量: 灌肠液(mL) = 体质量(g) \times 0.003 mL/g, 5 mL注射器连接灌肠针顺大鼠直结肠生理曲度缓缓从肛门插入约6-9 cm, 注入TNBS灌肠液. 灌肠后将大鼠倒立位约5 min. 每周第1天灌肠1次, 1次/wk.

1.2.2 分组: (1)正常对照组NG(n = 6): 饲养后不作处理; (2)1 wk造模组(n = 6): 第1周TNBS诱导第1次, 灌肠剂量(mL) = 体质量(g) \times 0.003 mL/g, 7 d后腹腔麻醉后取材; (3)2 wk造模组(n = 6): TNBS诱导2次, 1次/wk, 第2次诱导7 d后腹腔麻醉后取材; (4)3 wk造模组(n = 6): TNBS诱导3次, 1次/wk, 第3次诱导7 d后腹腔麻醉后取材; (5)4 wk造模组(n = 6): TNBS诱导4次, 1次/wk, 第4次诱导7 d后腹腔麻醉后取材.

1.2.3 标本采集与处理: 标本采集前禁食24 h, 以3%戊巴比妥钠麻醉大鼠(按体质量计, 0.1 mL/100 g), 腹主动脉采血, 离心用于ELISA检测; 沿肠系膜纵行剖开, 用预冷的4 $^{\circ}$ C生理盐水冲洗后, 肉眼观察并记录黏膜损伤情况. 截取病变明显处组织, 每只大鼠结肠标本分2份, 1份-80 $^{\circ}$ C冰箱保存待测. 另一份用10%的中性缓冲甲醛溶液固定并标记, 行病理学检测.

1.2.4 观察指标与方法: 大鼠结肠组织HE染色: 切片常规脱蜡至水; 苏木素1 min; 盐酸酒精2 s; 伊红10 s; 二甲苯透明; 中性树胶封片, 光学显微镜下观察. 大鼠结肠实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测: 组织总RNA的抽提, 组织匀浆, 采用TRIzol法提取总RNA, 检测浓度、纯度、完整性. 取相等量的总RNA, 采用SYBRGreen PCR试剂盒(上海捷瑞生物工程公司)逆转录cDNA, 用于qRT-PCR所用引物序列如下: R-IL-17A mRNA, Sense: 5'-CTGATGCTGTTGCTGCTACTGA-3'. Antisense: 5'-GTGAAGTGAACGGTTGAGGT A-3'; R- β -actin mRNA, Sense: 5'-CTAAGGCCA ACCGTGAAAAGAT-3'. Antisense: 5'-ACCAGAGGCATACAGGGACAAC-3'. 数据采用仪器自带软件分析: ABI Prism 7500 SDS Software. 大鼠结肠免疫组织化学检测: 切片0.3% H_2O_2 抑制内源性过氧化物酶20 min; 20%正常羊血清室温孵育30 min; 滴加一抗在37 $^{\circ}$ C下孵育2 h, IL-17A、ROR γ t一抗(sigma, USA); EnVision试剂(HRP/R)加入后保留30 min; DAB显色1-2 min; 苏木素染色, 树脂封片; 采用Olympus-BX53显微镜进行图像采集(\times 400), 数据分析采用Image-Pro PLUS软件. 血清ELISA法检测: 血液4 $^{\circ}$ C, 5000 r/min离心30 min, 取上清液, 加入100 μ L标准品(Standards)、100 μ L已适当稀释标本于相应板孔中; 温育20 min后洗板, 每孔加入100 μ L兔抗鼠IL-6、IL-21. 轻轻混匀30 s,

■ 相关报道

T细胞介导的免疫反应在炎症性疾病组织破坏的发病机制中发挥中心的作用, CD4⁺T作为效应T细胞的重要成分, 参与了免疫应答的各个阶段.

■ 创新盘点

本文旨在揭示介导炎症反应的IL-6、IL-21、IL-17A、Th17细胞特异性转录因子ROR γ t在CD结肠炎症的不同时期中的差异表达。

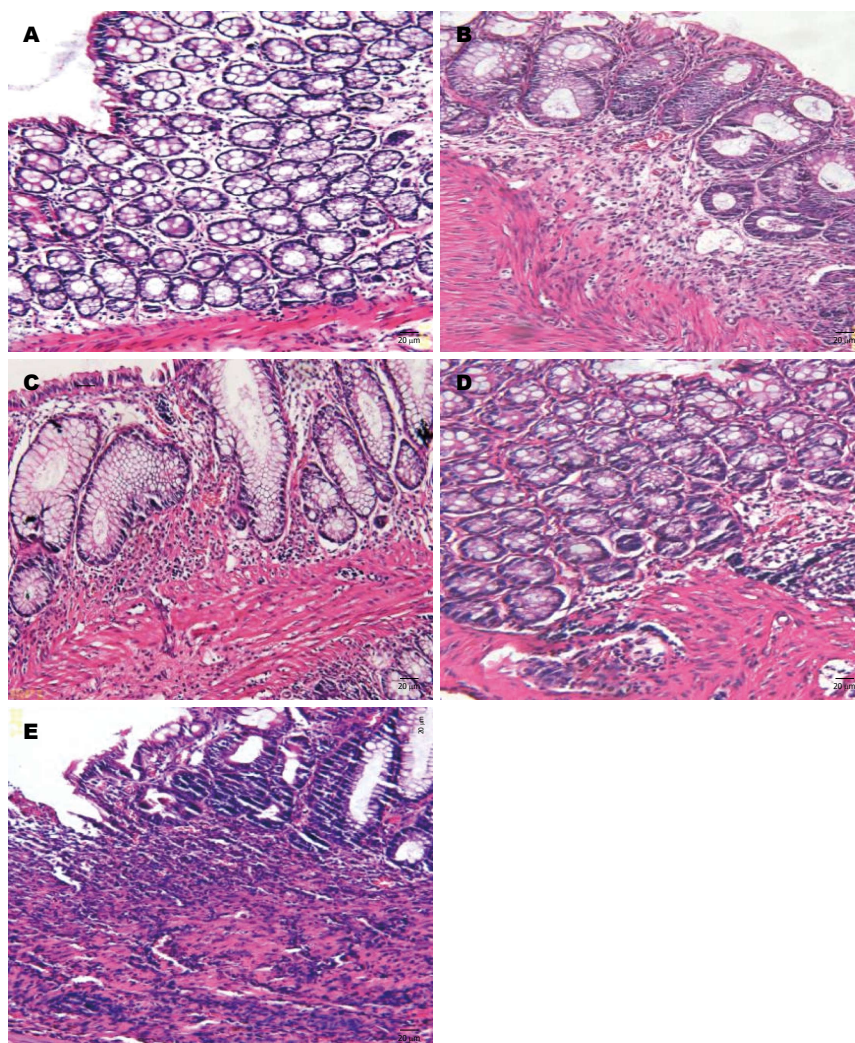


图 1 大鼠结肠HE染色($\times 400$). A: 正常组; B: 造模1 wk; C: 造模2 wk; D: 造模3 wk; E: 造模4 wk.

20 $^{\circ}\text{C}$ -25 $^{\circ}\text{C}$ 温育20 min; 洗板后加入100 μL 1x HRP. 轻轻混匀30 s, 20 $^{\circ}\text{C}$ -25 $^{\circ}\text{C}$ 温育20 min, 洗板后每孔加入100 μL TMB显色液, 轻轻混匀10 s, 每孔加入100 μL 终止液(Stop Solution). 轻轻混匀30 s, 15 min内脏450 nm处读OD值. IL-6、IL-21(ng/mL) = 标准曲线上查出的浓度 \times 标本的稀释倍数.

统计学处理 数据分析采用SPSS18.0统计软件进行统计学处理. 对数据作正态分布检验. 数据若符合正态分布, 组间差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐时采用最小显著差法(least significant difference, LSD)比较组间差异性, 方差不齐时用Games-Howell比较组间差异性, 数据不符合正态性分布的, 统计采用非参数检验, 组间比较采用ANOVA分析数据秩次, 取检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般形态及病理变化 结肠组织一般形态: 正常组: 大鼠结肠肠管均匀; 结肠壁厚薄均匀, 肠黏膜面光滑整齐、完整, 无出血点、糜烂及溃疡. 1 wk组: 肠壁厚薄较一致, 肠管较均匀, 一大片黏膜组织充血、水肿. 2 wk组: 肠壁厚薄不均, 肠管不均匀, 大片黏膜组织充血、红肿, 部分出现溃疡. 3 wk组: 大鼠结肠肠管局部狭窄; 肠壁厚薄不均, 结肠黏膜充血水肿, 广泛分布的糜烂及溃疡. 4 wk组: 大鼠结肠肠管局部狭窄; 肠壁厚薄不均, 局部增厚变硬; 结肠黏膜充血水肿, 广泛分布的糜烂及溃疡. 溃疡多数为小块状甚至连接成片, 多累及黏膜、黏膜下层, 深达肌层.

病理表现(HE染色)如图1所示, 正常组: 结肠黏膜结构完好, 上皮无缺损, 腺体排列整齐, 黏膜及黏膜下层无充血、水肿、炎细胞浸润

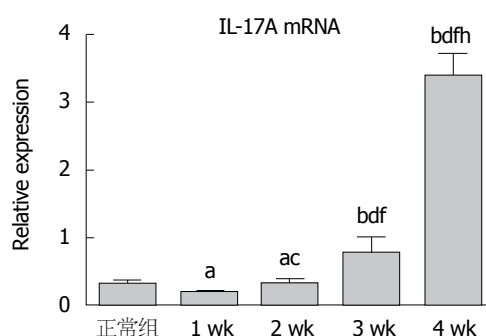


图2 结肠组织IL-17A mRNA表达($2^{-\Delta\Delta C_t}$). ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^a $P<0.05$, ^a $P<0.01$ vs 1 wk组; ^b $P<0.01$ vs 2 wk组; ^b $P<0.01$ vs 3 wk组.

等异常改变. 1 wk组: 腺体排列较整齐, 水肿、炎症细胞浸润. 2 wk组: 腺体排列结构紊乱, 黏膜下有水肿、充血. 3 wk组: 腺体排列紊乱, 炎症细胞浸润至肌层, 有水肿、充血. 4 wk组: 上皮细胞坏死、脱落, 肠壁全层大量炎症细胞浸润、肉芽肿形成, 大量纤维组织增生.

2.2 结肠组织IL-17A mRNA表达 如图2所示, 与正常组相比, CD大鼠结肠组织IL-17A mRNA水平, 在1 wk时IL-17A先下降, 在2 wk时呈上升趋势. 第4周与正常组比较有显著性升高, 差异有统计学意义.

2.3 结肠组织IL-17A、ROR γ t蛋白表达

2.3.1 结肠组织IL-17A蛋白表达: 正常组结肠黏膜上皮结构完整、排列整齐, 肠黏膜IL-17A呈弱阳性表达(图3A). 1 wk组: 结肠黏膜上皮结构紊乱, 肠黏膜IL-17A呈弱阳性表达(图3B). 2 wk组: 结肠黏膜上皮结构较紊乱, 炎症细胞明显增生, 肠黏膜IL-17A呈中度-强阳性表达(图3C). 3 wk组: 结肠黏膜上皮结构较紊乱, 炎症细胞大量增生, 肠黏膜IL-17A呈中度-强阳性表达(图3D). 4 wk组: 结肠黏膜上皮有脱落, 结构紊乱, 肠黏膜IL-17A呈强阳性表达(图3E). IL-17A主要表达于大鼠结肠黏膜上皮细胞和结肠黏膜上皮间质非上皮细胞, 在1、2、3、4 wk时间点均呈上升趋势, 在3、4 wk显著升高($P<0.01$)(图3F).

2.3.2 结肠组织ROR γ t蛋白表达: ROR γ t主要表达于大鼠结肠黏膜上皮细胞和结肠黏膜上皮间质非上皮细胞. 正常组: 结肠黏膜上皮结构完整, 肠黏膜ROR γ t呈弱阳性表达(图4A). 1 wk组: 结肠黏膜上皮腺体排列整齐, 肠黏膜ROR γ t呈中度-阳性表达(图4B). 2 wk组: 结肠黏膜上皮腺体排列较紊乱, 肠黏膜ROR γ t呈中度-阳性

表达(图4C). 3 wk组: 结肠黏膜上皮腺体排列较紊乱, 大量炎症细胞浸润, 肠黏膜ROR γ t呈中度-强阳性表达(图4D). 4 wk组: 结肠黏膜上皮脱落, 炎症细胞大量增生, 肠黏膜ROR γ t呈强阳性表达(图4E). ROR γ t蛋白表达在1、2、3、4 wk时间段均上升趋势, 在3 wk时间点出现显著升高($P<0.01$)(图4F).

2.4 血清IL-6、IL-21含量变化测定 结果显示, 与正常组相比, 血清中IL-6、IL-21含量也均在1 wk时间点即开始显著上升($P<0.01$), 在第2、3周时增加较为缓慢, 在第4周达到最高值($P<0.01$), 增幅较大(图5).

3 讨论

Th17在自身免疫性疾病的发生和发展中发挥重要作用, 其分泌的相关因子启动和扩大炎症反应在机体中^[12,13], Th17细胞与调节性T细胞在功能和分化上相互拮抗, 从而维持机体的稳态, 一旦相关因子因各种刺激造成异常表达或分化功能异常即打破Treg/Th17平衡, 即可引起一系列免疫反应, 最终导致炎症性疾病的发生. 在体内, IL-6、IL-21和IL-23都能够直接或者间接促进Th17细胞分化以及IL-17的表达^[14]. Th17特征性分泌IL-17, IL-17A是IL-17家族原型, 也是Th17细胞的主要效应因子, 除Th17细胞外, 多种T细胞亚群均可分泌IL-17A^[15], 同时IL-17又可以促进其他促炎因子诱导炎症反应, 临床研究发现IBD患者肠黏膜组织和外周血中IL-17含量明显升高^[16]. IL-17活化因子结合IL-17基因, 影响Foxp3与ROR γ t的平衡, 降低ROR γ t的表达, 抑制Th17分化^[17]. Th17细胞的分化与Treg细胞的诱导存在相互排斥的关系. 当体系内有炎性细胞因子如IL-6存在时, Foxp3⁺ T细胞的分化受到抑制, 封闭IL-6的作用则加强Foxp3⁺ T细胞的发育^[18,19]. Ivanov等^[20]发现, 表达在一些组成性分泌IL-17的肠道固有层淋巴细胞内的, 转录调节因子ROR γ t是特异性调节Th17分化及功能的转录调节因子^[21]. ROR γ t还表达在CD4⁺、CD8⁺ T细胞, 以及淋巴组织诱导(lymphoid tissue inducer, LTI)细胞内, SAT3缺陷T细胞中Th17细胞的分化受到影响, 并且ROR γ t的表达也受到抑制^[22].

在我们的实验观察中, 以TNBS灌肠造模过程中, 大鼠出现了Th17细胞因子的紊乱. 对Th17细胞相关分子进行检测发现, 其信号通路

应用要点

在CD炎症的发生发展过程中涉及多种炎症因子的参与, 亟需阐释炎症不同时期的发病机制, 为新药的开发和新的疗法提供科学依据.

■ 名词解释

Th17细胞: Th17是由TH0细胞在IL6和IL23的刺激下分化而成的辅助性T细胞, 主要分泌IL17、IL22等促炎症因子, ROR γ t是其重要的转录因子. Th17细胞在自身免疫中起重要的作用.

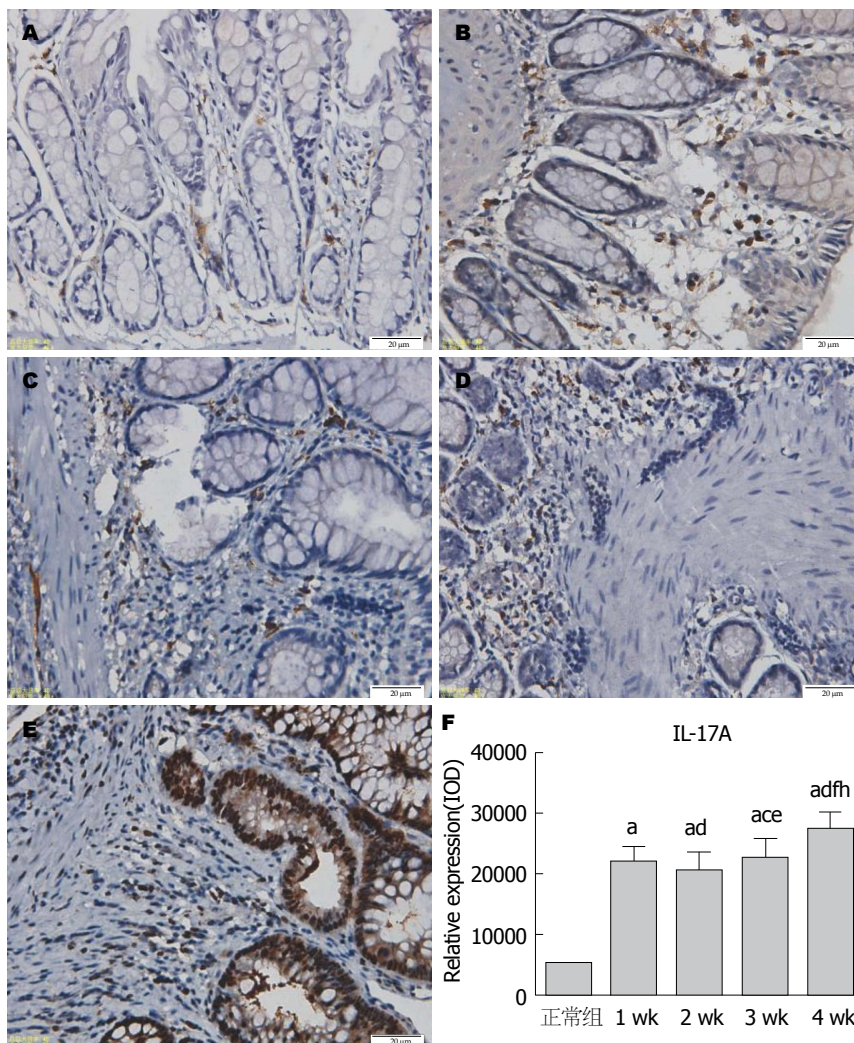


图3 IL-17A蛋白在CD大鼠结肠黏膜表达(IOD). A: 正常组($\times 400$); B: 造模1 wk($\times 400$); C: 造模2 wk($\times 400$); D: 造模3 wk($\times 400$); E: 造模4 wk($\times 400$); F: IL-17表达量. ^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 1 wk组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 2 wk组; ^b $P < 0.01$ vs 3 wk组.

上关键分子IL-17A、ROR γ t均出现明显变化. 受到抗原刺激的细胞中分化成Th17细胞, 已知ROR γ t和Foxp3调节的平衡在结肠炎症中起到了关键作用^[23,24]. 在结肠黏膜尤其是固有层中, ROR γ t可被高浓度的TGF- β 和IL-6共同作用下诱导, 然后促进Th17细胞的分化. 随着刺激程度的增加, 大鼠结肠ROR γ t蛋白和血清中IL-6、IL-21含量都出现了不同程度的升高, 可以解释这种分化程度的差异.

在我们的TNBS诱导的结肠炎大鼠结肠中还发现, 在经过不同次数灌肠刺激后, 到第4周时, 炎症反应逐步发展到慢性炎症时期, 这个发展过程中, IL-17A基因和蛋白都出现表达的上调, 以TNBS对大鼠灌肠1 wk后开始观察、取材. 通过观察显示, 大鼠IL-17A mRNA水平在1次造模后表现为下降, 在第2次造模后明显

升高, 第4次造模后达到最高. IL-17A在2 wk时明显升高, CD模型大鼠转变为IL-17A介导为主的炎症反应. Th17分化的转录因子ROR γ t可能滞后于JAK3-Stat5信号通路的启动. 表明在炎症初期, 以Stat5为主的信号转录与转录因子对于IL-17A分化处于抑制状态, IL-17A在结肠黏膜中的mRNA水平在1次造模后表现为下降状态, 随着Th17分化的转录因子ROR γ t不断分泌, 在2 wk时IL-17A出现逆转, 第4周达到最高($P < 0.05$). Stat5与ROR γ t协同作用在IL-17A的分化中发挥重要作用, 可能是改善Th17/Treg平衡的重要靶点^[25].

在由TNBS诱导形成的CD模型中, 首先乙醇是溶解肠黏膜表面物质发挥破坏肠黏膜屏障作用; TNBS作为半抗原引发肠道局部的免疫损伤反应, 进而模型大鼠全身免疫调节失

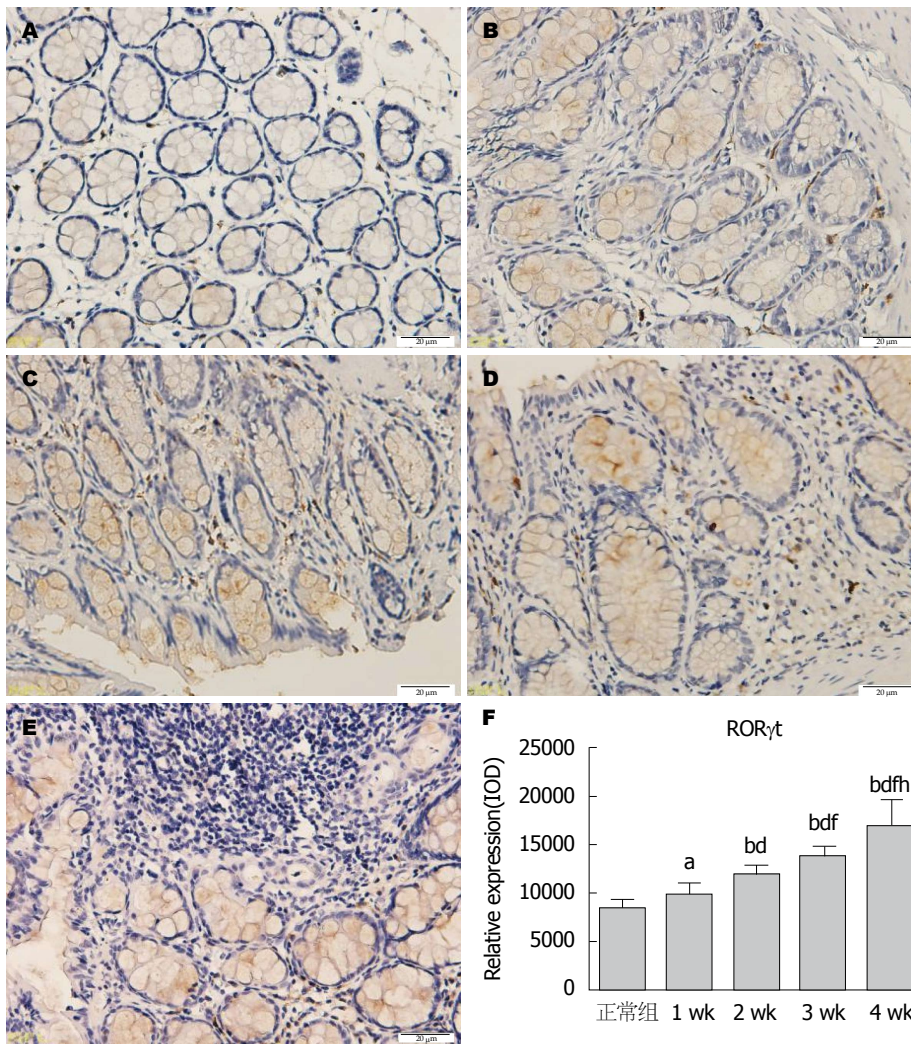


图4 ROR γ t蛋白在CD大鼠结肠黏膜表达(IOD)。A: 正常组($\times 400$); B: 造模1 wk($\times 400$); C: 造模2 wk($\times 400$); D: 造模3 wk($\times 400$); E: 造模4 wk($\times 400$); F: ROR γ t表达量。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 1 wk组; ^f $P < 0.01$ vs 2 wk组; ^h $P < 0.01$ vs 3 wk组。CD: 克罗恩病。

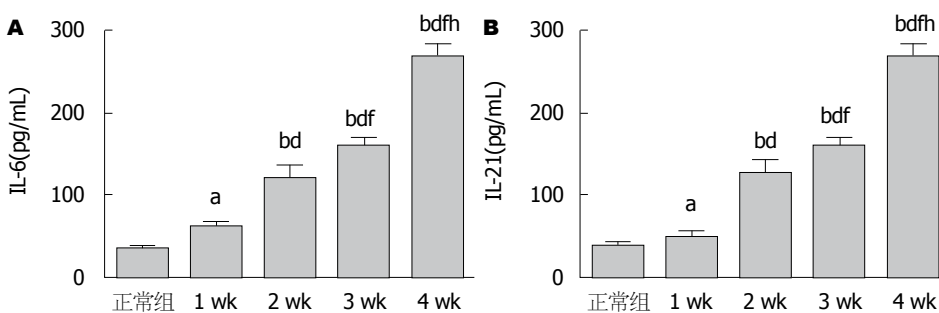


图5 血清IL-6、IL-21含量变化测定。A: IL-6表达量; B: IL-21表达量。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 1 wk组; ^f $P < 0.01$ vs 2 wk组; ^h $P < 0.01$ vs 3 wk组。IL: 白介素。

衡, 炎症过程逐级放大, 最后造成模型大鼠结肠炎症的病理变化, 体现了急性炎症逐步向慢性炎症的一个动态过程^[26], 在我们的实验中所观察的不同炎症时期IL-6、IL-21、IL-17A、ROR γ t的表达变化情况, 为研究CD急性炎症向

慢性转化的病理生理变化、新药的开发和新的疗法等等提供了参考。

4 参考文献

- 1 Cheng L, Huang MF, Mei PF, Bo WH, Deng CS.

- [The clinical, endoscopic and pathologic features of Crohn's disease in the differentiation from intestinal tuberculosis]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2013; 52: 940-944 [PMID: 24439188]
- 2 Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 558-562 [PMID: 22513434 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318247c433]
- 3 Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1723-1731 [PMID: 22553396 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1723]
- 4 Fina D, Caruso R, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-21 (IL-21) controls inflammatory pathways in the gut. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7: 288-291 [PMID: 18220949 DOI: 10.2174/187153007782794308]
- 5 Sartor RB, Muehlbauer M. Microbial host interactions in IBD: implications for pathogenesis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 497-507 [PMID: 18377803 DOI: 10.1007/s11894-007-0066-4]
- 6 Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476 [PMID: 15485625 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.018]
- 7 Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648-651 [PMID: 17187052 DOI: 10.1038/nature05505]
- 8 Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, Schluns K, Tian Q, Watowich SS, Jetten AM, Dong C. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; 448: 480-483 [PMID: 17581589 DOI: 10.1038/nature05969]
- 9 Globig AM, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, Thimme R, Bengsch B. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN- γ +IL-17+coproducing CD4+ T cells in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2321-2329 [PMID: 25248005 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000210]
- 10 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132 [PMID: 16200070 DOI: 10.1038/ni1254]
- 11 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642]
- 12 McNamee EN, Masterson JC, Veny M, Collins CB, Jedlicka P, Byrne FR, Ng GY, Rivera-Nieves J. Chemokine receptor CCR7 regulates the intestinal TH1/TH17/Treg balance during Crohn's-like murine ileitis. *J Leukoc Biol* 2015; 97: 1011-1022 [PMID: 25637591 DOI: 10.1189/jlb.3HI0614-303R]
- 13 Wu W, Chen F, Liu Z, Cong Y. Microbiota-specific Th17 Cells: Yin and Yang in Regulation of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016 Apr 6. [Epub ahead of print] [PMID: 27057688]
- 14 Choi JS, Kim KH, Lau LF. The matricellular protein CCN1 promotes mucosal healing in murine colitis through IL-6. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 1285-1296 [PMID: 25807183 DOI: 10.1038/mi.2015.19]
- 15 Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 479-489 [PMID: 20559326 DOI: 10.1038/nri2800]
- 16 Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, Fujiyama Y, Andoh A. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 160: 386-393 [PMID: 20089077 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04093.x]
- 17 Yang XP, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, Rodriguez-Canales J, Zhu J, Grainger JR, Hirahara K, Sun HW, Wei L, Vahedi G, Kanno Y, O'Shea JJ, Laurence A. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat Immunol* 2011; 12: 247-254 [PMID: 21278738 DOI: 10.1038/ni.1995]
- 18 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234 [PMID: 16648837 DOI: 10.1038/nature04754]
- 19 Ueno A, Jijon H, Chan R, Ford K, Hirota C, Kaplan GG, Beck PL, Iacucci M, Fort Gasia M, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4+ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3+ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2522-2534 [PMID: 24097227 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a85709]
- 20 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133 [PMID: 16990136 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.035]
- 21 Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1426-1434 [PMID: 24991784 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000105]
- 22 Sawa S. [Roles of ROR γ t+ innate lymphoid cells in mucosal tissues of mouse and human]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2013; 36: 11-16 [PMID: 23445727 DOI: 10.2177/jsci.36.11]
- 23 Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med* 2012; 14: 253-262 [PMID: 23114581]
- 24 Chen QQ, Yan L, Wang CZ, Wang WH, Shi H, Su BB, Zeng QH, Du HT, Wan J. Mesenchymal stem

- cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4702-4717 [PMID: 23922467 DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4702]
- 25 Connelly TM, Koltun WA, Berg AS, Hegarty JP, Brinton D, Deiling S, Poritz LS, Stewart DB. A single nucleotide polymorphism in the STAT5 gene favors colonic as opposed to small-bowel inflammation in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1068-1074 [PMID: 23929016 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829de128]
- 26 Shi XZ, Winston JH, Sarna SK. Differential immune and genetic responses in rat models of Crohn's colitis and ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G41-G51 [PMID: 20947704 DOI: 10.1152/ajpgi.00358.2010]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

结直肠癌肝转移患者尿蛋白Cathepsin D的检测和意义

蔡梦, 李薇, 高佳佳, 王征, 周志祥, 韩玥, 孙玉琳, 赵晓航

■背景资料

结直肠癌是常见的消化系统肿瘤, 易发生肝脏转移。目前对于结直肠癌肝转移的监测方式花费较高且需要频繁进出医院。尿液中含有大量非泌尿系统相关蛋白, 可用于生物标志物的研究。

蔡梦, 李薇, 高佳佳, 孙玉琳, 赵晓航, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室 北京市 100021

王征, 周志祥, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院腹部外科 北京市 100021

韩玥, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院介入治疗科 北京市 100021

蔡梦, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤癌变机制的研究。

国家自然科学基金资助, Nos. 81572365, 81372591, 81572840

作者贡献分布: 本课题由赵晓航设计; 研究过程由蔡梦与孙玉琳操作完成; 临床问题提出、病例选择及样本信息采集由周志祥、韩玥及王征指导完成; 数据分析由蔡梦、李薇及高佳佳完成; 论文起草由蔡梦、李薇、高佳佳及赵晓航完成; 文章修改和审阅由赵晓航完成。

通讯作者: 赵晓航, 教授, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室. zhaoxh@cicams.ac.cn
电话: 010-67709015
传真: 010-87778360

收稿日期: 2016-02-25
修回日期: 2016-03-31
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-05-18

Significance of detection of urinary cathepsin D in patients with colorectal cancer liver metastasis

Meng Cai, Wei Li, Jia-Jia Gao, Zheng Wang, Zhi-Xiang Zhou, Yue Han, Yu-Lin Sun, Xiao-Hang Zhao

Meng Cai, Wei Li, Jia-Jia Gao, Yu-Lin Sun, Xiao-Hang Zhao, State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Zheng Wang, Zhi-Xiang Zhou, Department of Abdominal Surgery, Cancer Hospital, Peking Union Medical College

& Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Yue Han, Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572365, 81372591 and 81572840

Correspondence to: Xiao-Hang Zhao, Professor, State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, 17 Panjiayuan South Road, Chaoyang District, Beijing 100021, China. zhaoxh@cicams.ac.cn

Received: 2016-02-25

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To find a more economical method for monitoring colorectal carcinoma liver metastasis by detecting whether cathepsin D can be used as a urinary biomarker of colorectal carcinoma liver metastasis.

METHODS: Random mid-stream urine samples were collected from patients with colorectal carcinoma with or without liver metastasis. The urine protein was enriched on NC membrane through pumping filtration, and Western blot was used to detect the concentration of cathepsin D after elution. Urine creatine was used to normalise the result.

RESULTS: The enriched protein showed a good quality and Western blot results indicated that the concentration of cathepsin D in urine of patients with colorectal carcinoma liver metastasis was significantly higher than

■同行评议者

贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科; 崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

those of healthy controls and CRC patients without metastasis.

CONCLUSION: The method of urine protein enrichment allows to obtain high quality urine protein quickly, and urinary cathepsin D may serve as a potential biomarker of colorectal carcinoma liver metastasis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma liver metastasis; Urinary biomarker; Cathepsin D

Cai M, Li W, Gao JJ, Wang Z, Zhou ZX, Han Y, Sun YL, Zhao XH. Significance of detection of urinary cathepsin D in patients with colorectal cancer liver metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2170-2177 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2170>

摘要

目的: 本文旨在寻找一种更经济的方式来监测结直肠癌肝转移, 我们尝试使用硝酸纤维素膜富集结直肠癌肝转移患者和结直肠癌患者尿蛋白, 并在尿蛋白中检测Cathepsin D是否可以作为结直肠癌肝转移尿蛋白标志分子。

方法: 收集结直肠癌肝转移患者及结直肠癌患者随机中段尿, 经抽滤法将尿蛋白富集在硝酸纤维素膜上, 用蛋白免疫印迹方法检测硝酸纤维素膜上洗脱下来的尿蛋白中的Cathepsin D含量, 并通过尿肌酐校正尿蛋白中的Cathepsin D含量。

结果: 硝酸纤维素膜可以富集到质量较好的尿蛋白, 并可用于后续研究。与健康对照和结直肠癌患者相比, Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中表达升高。经尿肌酐校正后, 结直肠癌肝转移患者样本中Cathepsin D含量显著高于健康对照和结直肠癌患者样本($P<0.01$)。

结论: 硝酸纤维素膜富集法可以快速富集到高质量的尿蛋白。经尿肌酐校正后, 结直肠癌肝转移患者尿蛋白中Cathepsin D含量显著高于健康个体和结直肠癌患者, 提示Cathepsin D可能是潜在的结直肠癌肝转移标志物。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌肝转移; 尿液标志物; Cathepsin D

核心提示: Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿液样本中含量显著上升, 提示其可能是结直肠癌肝转移潜在标志物, 对于临床监测结直肠癌肝转移有一定的价值。

蔡梦, 李薇, 高佳佳, 王征, 周志祥, 韩玥, 孙玉琳, 赵晓航. 结直肠癌肝转移患者尿蛋白Cathepsin D的检测和意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2170-2177 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2170>

0 引言

结直肠癌最常见的消化系恶性肿瘤之一, 在我国发病率居第5位^[1], 超过1/3的患者会出现肝转移, 其中至少2/3会导致死亡^[2]。目前对于结直肠癌肝转移的诊断方法主要是肝脏的超声和CT检测^[3]。但这两种方法对于长期监测结直肠癌肝转移花费较高, 需要频繁进出医院。另外, 也可以通过检测血液中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)来诊断结直肠癌肝转移, 但该方法敏感性较低(58%-89%)^[4]。因此, 找到一种经济的、无侵入性的监测方法对结直肠癌的诊断是非常必要的。

癌症的发展是癌基因活化和抑癌基因失活不断累积造成的, 这些变化造成了正常细胞和癌细胞之间基因、蛋白和代谢物的一系列差异。其中一些可以在体液中捕获到, 捕获到的这些差异分子可以用于监测体内肿瘤的状态^[5]。在人体所有的体液中, 尿液是唯一一种可以在任意时间点通过非侵入性的方式大量收集的体液^[6]。而尿液的生成包括至少两个连续的生理过程, 首先是肾小球对血浆的“滤过”, 形成原尿; 随后是肾小管对原尿的“重吸收”。此外, 肾小管、尿道或男性的前列腺还会分泌或释放一些物质入尿。因此, 尿液中携带了大量的信息, 不仅反映了肾脏和泌尿系统的变化, 由于肾小球对血浆的滤过作用, 尿液还可以反映身体其他脏器、器官的生理或病理变化^[7]。这使得尿液成为疾病诊断、监测和预后判断的生物标志物的重要来源。但是, 由于尿液中缺少内参, 收集随机尿样本无法校正因尿液体积改变而带来的影响, 而尿蛋白和肌酐在尿中的稀释程度是相似的, 所以若1 d中肌酐的排泄率相对恒定且个体差异较小, 则尿

■ 研究背景

Cathepsin D是一种天冬氨酸水解酶, 目前已有其在组织水平与结直肠癌肝转移关系的研究。但对于其是否能在尿液中检测到, 并且是否能作为监测结直肠癌肝转移的潜在标志物的相关研究较少。

■ 相关报道

有研究发现Cathepsin D与多种肿瘤的形成和发育密切相关, 在结直肠癌侵袭前沿和肝转移灶中的表达水平高于原发灶, 在晚期患者原发灶中的含量显著升高, 与远端转移和不良预后相关。

肌酐可以用于尿蛋白含量的校正^[8]。美国NKF K/DOQI指南中认为, 尿肌酐校正可以排除尿液浓度变化的影响^[9], 所以尿液中标志分子研究过程中, 需要测量尿液中尿肌酐的含量, 然后利用尿肌酐的含量校正尿液体积改变对尿蛋白浓度的影响。

Cathepsin是蛋白酶中最大的家族^[10], 特定的蛋白酶在肿瘤发展过程中的作用还不明确。但肿瘤的侵袭与肿瘤细胞表面的蛋白酶活性相关^[11]。Cathepsin D是一个天冬氨酸肽链内切酶, 可以水解包含芳香族, 尤其是含疏水氨基酸的肽键^[12]。此外, 通过激活蛋白酶原3和8参与细胞凋亡^[13]及肿瘤的侵袭和转移^[14]。2012年, Kirana等^[15]利用免疫组织化学在119例结直肠癌患者中检测了Cathepsin D的表达, 结果显示, Cathepsin D在侵袭前沿和肝转移灶中的表达水平高于原发灶, 原发灶中的Cathepsin D含量在晚期患者中显著提高, 与远端转移和不良预后相关。但是其是否存在于结直肠癌肝转移患者尿液中, 以及是否可以作为一个诊断结直肠癌肝转移的尿液标志分子, 目前并没有研究。因此, 本研究尝试使用硝酸纤维素膜富集的方法来富集结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者及健康个体尿液中的蛋白质, 得到质量较好的尿蛋白, 用于后续研究。通过比较结直肠癌肝转移患者与结直肠癌患者和健康个体相同尿液量富集到的蛋白质中Cathepsin D的含量, 初步得到Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中含量高于结直肠癌患者和健康个体。经尿肌酐校正后仍发现, Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中含量显著高于结直肠癌患者和健康个体。所以, 尿液Cathepsin D可能是潜在的结直肠癌肝转移诊断标志物。

1 材料和方法

1.1 材料 结直肠癌患者尿液样本来自中国医学科学院肿瘤医院腹部外科, 共17例(男12例, 女5例, 平均年龄54.4岁±11.2岁, 2015-07/2015-10收集), 结直肠癌肝转移患者尿液样本来自中国医学科学院肿瘤医院介入治疗科, 共19例(男10例, 女9例, 平均年龄56.2岁±7.6岁, 2015-08/2015-12收集)。小鼠抗人Cathepsin D单克隆抗体购自R&D(Minneapolis, USA)公司; 辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠二抗购自中杉

金桥生物技术公司(北京, 中国); LAS4000图像分析仪为GE公司产品。

1.2 方法

1.2.1 结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者和健康个体尿液的收集: 使用无菌的50 mL离心管收集随机中段尿, 取2 mL尿液分别放入2个1.5 mL离心管中, -80 °C冰箱保存, 用于尿肌酐检测; 剩余样本立即置于-80 °C冰箱保存。

1.2.2 尿蛋白的富集和洗脱: 收集的尿液5000 g离心45 min, 加入1/2体积的磷酸盐缓冲液, 混匀后将样本倒入含有1层硝酸纤维素膜和4层滤纸的抽滤装置中, 调节真空泵压力使样本逐滴滴下, 直到过滤完成。取出硝酸纤维素膜, 晾干, 封装于真空袋中, 置于-80 °C冰箱保存。

将吸附有尿蛋白的硝酸纤维素膜裁剪, 置于2 mL离心管中, 依次加入1.7 mL丙酮, 250 μL 0.5%碳酸氢铵水溶液, 强烈振荡10 min, 4 °C放置1 h。14000 g离心15 min, 弃上清, 室温放置30 min, 晾干。加入400 μL 裂解液吹打后强烈振荡10 min后重悬。14000 g离心15 min后取上清, 分装后-80 °C冰箱保存。

1.2.3 考马斯亮蓝染色: 取相同体积尿蛋白, 10%SDS-PAGE电泳, 置于R250染料中于摇床上染色过夜, 经脱色液脱色后采集图像。

1.2.4 蛋白免疫印迹分析: 考马斯亮蓝法测定蛋白质浓度, 10%SDS-PAGE电泳, 110 V恒压转膜, 10%脱脂牛奶室温封闭3 h, 加入稀释抗体于4 °C摇床上孵育过夜, 经TBST洗膜后加入二抗室温孵育1 h, 加入ECL化学发光试剂显色并在LAS4000图像分析仪中曝光和采集图像。

1.2.5 尿肌酐校正: 通过尿液中的肌酐与苦味酸盐作用, 生成黄红色的苦味酸肌酐复合物, 再通过测定其吸光度值, 最终得到尿肌酐的浓度值。蛋白免疫印迹经Image J软件对蛋白免疫印迹结果进行灰度扫描, 用灰度值与相应样本肌酐值的比值进行统计分析。

统计学处理 应用SPSS16.0对计量资料进行ROC曲线分析, 应用Prism5统计软件对计量资料采用秩和检验, 计量资料选择Student's *t* 检验、Mann-Whitney检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 硝酸纤维素膜富集法富集尿蛋白 传统尿蛋

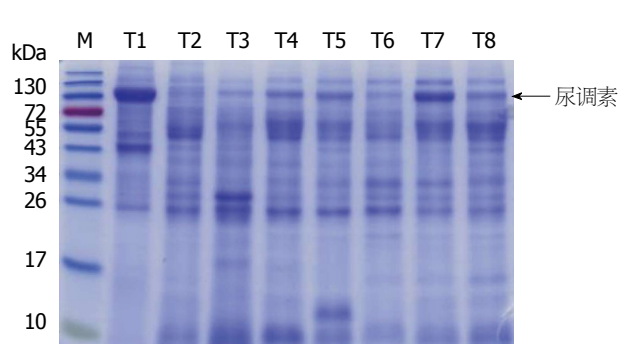


图1 硝酸纤维素膜富集尿蛋白的考马斯亮蓝染色. 硝酸纤维素膜富集尿蛋白的SDS-PAGE分离和考马斯亮蓝染色. T: 结直肠癌肝转移患者尿蛋白; M: 蛋白分子量标志.

创新点

本研究在尿液中检测了之前在组织水平研究发现的结直肠癌肝转移潜在标志物Cathepsin D, 通过与健康对照和结直肠癌患者样本比较, 发现在结直肠癌肝转移患者尿液样本中Cathepsin D含量显著上升, 可能是监测结直肠癌肝转移的潜在尿液标志物.

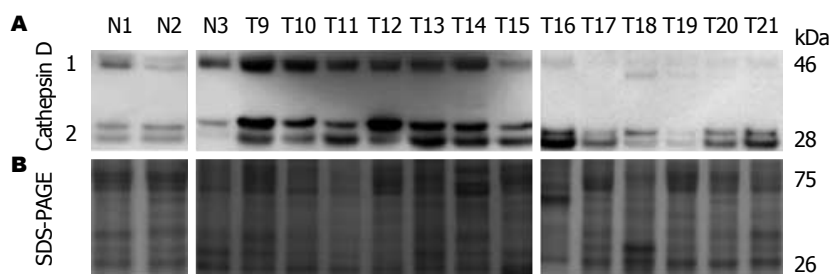


图2 结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者及健康对照尿蛋白Cathepsin D的蛋白免疫印迹分析. A: 部分结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者及健康对照样本蛋白免疫印迹结果; B: 考马斯亮蓝染色检测蛋白质量及上样量; Cathepsin D: 天冬氨酸水解酶; 1: Cathepsin D蛋白重链(分子量约为46 kDa); 2: Cathepsin D蛋白轻链(分子量约为28 kDa); N: 健康对照个体尿蛋白; T9-T15: 结直肠癌肝转移患者尿蛋白; T16-T21: 结直肠癌患者尿蛋白.

白的提取是使用丙酮沉淀法, 该方法耗时长, 并且使用的试剂对环境对人体有害. 所以需要改善尿蛋白的富集方法. 通过使用真空装置将尿液中的蛋白质吸附在硝酸纤维素膜上, 然后将蛋白洗脱用于后续研究, 可以节省人力物力, 并减少对环境和对人体的危害. 提取硝酸纤维素膜上富集到的尿蛋白质, 进行SDS-PAGE分析鉴定尿蛋白的质量. 结果显示, 在20-130 kDa之间, 蛋白条带清晰锐利, 其中110 kDa左右的尿液蛋白质中标志性蛋白分子尿调素多聚体条带明显, 且20 kDa以下的小分子量蛋白含量较少, 证明该方法富集的尿蛋白质量较高, 可以用于后续研究(图1).

2.2 结直肠癌肝转移患者尿蛋白与结直肠癌患者尿蛋白及健康个体尿蛋白中Cathepsin D的表达分析 为了检测结直肠癌肝转移患者尿蛋白、结直肠癌患者尿蛋白和健康个体尿蛋白中Cathepsin D的表达, 采用蛋白免疫印迹分析相同尿液量富集到的结直肠癌肝转移患者尿蛋白、结直肠癌患者尿蛋白和健康个体尿蛋白中Cathepsin D的含量. 结果显示, 在19例结直肠癌肝转移患者、17例结直肠癌患者和15例健康个体相同尿液量富集到的尿蛋白中, Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中

的表达量高于结直肠癌患者和健康对照样本中的表达量(图2).

2.3 结直肠癌肝转移患者尿蛋白与结直肠癌患者尿蛋白及健康个体尿蛋白中Cathepsin D的统计分析 由于尿液中缺少内参, 无法校正因尿液体积改变而带来的影响, 所以用苦味酸法测量尿液样本中尿肌酐含量, 通过尿肌酐校正由尿液体积改变带来蛋白含量的变化, 先对蛋白免疫印迹结果进行灰度扫描, 然后与尿肌酐值相比. 分析结果显示, 经校正后, Cathepsin D[Grey value/UCr(mg)]在结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者及健康个体中的中位数分别为237500(范围为70880-944200), 72690(范围为31730-599400), 64030(范围为13900-136900), 经Mann-Whitney检验发现, Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中含量高于结直肠癌患者尿蛋白及健康个体尿蛋白中的含量, 且在统计学上具有显著差异($P < 0.01$)(图3), 结果提示Cathepsin D可能是结直肠癌肝转移诊断的潜在尿液标志分子.

2.4 尿液Cathepsin D水平辅助结直肠癌肝转移诊断的分析 对19例结直肠癌肝转移、17例结直肠癌和15例健康个体样本进行尿液Cathepsin

应用要点

本研究发现结直肠癌肝转移患者尿液中Cathepsin D含量显著高于结直肠癌患者和健康对照, 提示尿液中Cathepsin D可能是结直肠癌肝转移的潜在标志物, 为结直肠癌肝转移的监测提供了新的思路。

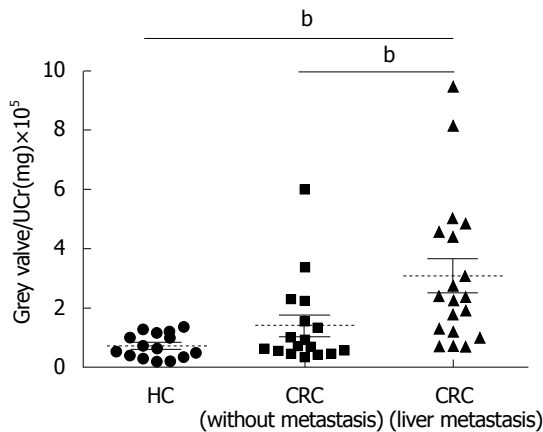


图3 结直肠癌肝转移患者、结直肠癌患者和健康对照个体Cathepsin D尿蛋白含量比较。^b $P < 0.01$ vs 结直肠癌肝转移患者尿蛋白。Cathepsin D: 天冬氨酸水解酶; HC: 健康对照个体尿蛋白; CRC(without metastasis): 结直肠癌患者尿蛋白; CRC(liver metastasis): 结直肠癌肝转移患者尿蛋白。

D含量辅助诊断结直肠癌肝转移效果的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析(图4), 结果显示曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.776和0.875, 灵敏度和特异度分别为100%、53%和69%、93%, 提示尿液中Cathepsin D可能能够作为检测结直肠癌肝转移的参考因素。

3 讨论

在发达国家中, 结直肠癌的发病率居第3位, 死亡率居第2位, 其预后与疾病进程具有显著相关性^[16]。其中, DNA检测是结直肠癌的诊断中最有效的方法^[17], 但这种方法并不适用于大规模筛查。而在血液标志分子检测中, 多种标志物的敏感性都较低。因此, 需要找到一种更有效且更易于操作的方法来辅助结直肠癌的诊断。

目前, 在疾病标志物的研究中, 其样本主要来源于血液, 但是基于血液蛋白质组学生物标志物的发现, 目前还存在一些弊端。例如, 在血液收集的过程中, 一些蛋白酶仍处于活化状态, 会进一步降解血液中的蛋白, 产生水解产物; 另外, 血液中高丰度蛋白占总蛋白的99%, 影响低丰度蛋白的鉴定; 尤为重要, 为了维持机体内环境的稳定, 血液有严格的自稳态系统, 虽然各个器官的标志物都会进入到血液中, 但由于蛋白的水解和尿液的生成, 各个器官的标志分子可能会很快被清除, 从而影响血液中标志分子的发现^[18]。从实践的角度, 血液

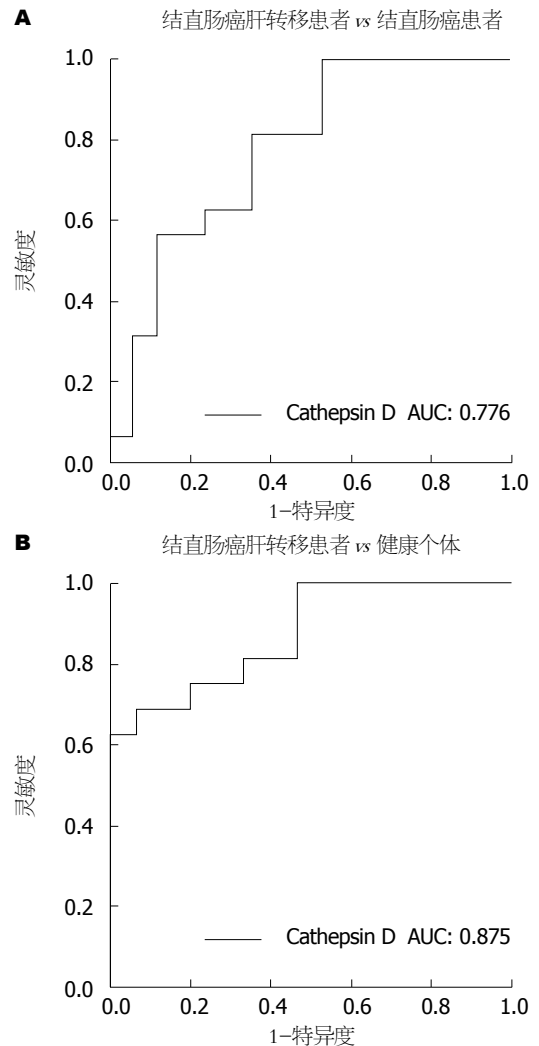


图4 尿液Cathepsin D水平辅助结直肠癌肝转移诊断的ROC曲线分析。A: 结直肠癌肝转移患者与结直肠癌患者尿液中Cathepsin D含量ROC曲线分析; B: 结直肠癌肝转移患者与健康个体尿液中Cathepsin D含量ROC曲线分析。Cathepsin D: 天冬氨酸水解酶; ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积。

的收集是侵入性的, 且不适用于连续收集, 这就为后续标志分子的研究增加了难度^[19]。与之相比, 尿液是血液经肾脏滤过后的产物, 可以简单、连续、无侵入性地收集到大量的样本。相比于血液, 蛋白水解作用可能在尿液收集之前已经完成, 所以尿液中的蛋白更加稳定; 并且, 尿液在4℃储存3 d或室温储存6 h, 尿蛋白不会发生明显变化, 这就为后续研究提供了更有利的条件^[20]。另外, 与血液中蛋白的变化相比, 机体的生理和病理改变, 更容易在尿液中得到体现。例如, 2013年Li等^[21]用6只成年♀SD大鼠测试抗凝血药物给血液及尿液带来的影响。结果发现, 肝素使大鼠尿液中27个蛋白发生变化, 而血液中只有3个蛋白发生变

化. 另一种抗凝药阿加曲班的试验结果与之相似, 尿蛋白中61个蛋白产生变化, 而血液中只有其中1个蛋白发生变化^[21]. 另外, Wu等^[22]用ELISA的方法检测了狼疮性肾炎患者血液和尿液中血管抑素的变化. 结果发现, 与健康对照相比, 狼疮性肾炎患者尿液中血管抑素浓度明显升高, 而在血清中血管抑素浓度并没有变化. 最近, Santucci等^[23]利用超速离心分离的囊泡、组合肽配体文库和有机溶剂抽提等预分离方法, 结合LTQ-Orbitrap Velos Pro质谱, 从12例健康个体的尿液中鉴定到3429个蛋白, 其中1724个蛋白未在以往的尿蛋白质组研究中鉴定到. 所以, 尿液可能是更好的疾病标志物来源.

关于尿液蛋白质富集, 传统的方法包括沉淀法、超滤法、透析冻干法和超速离心法等, 而其中最常用的方法是沉淀法. 沉淀法需要先对收集到的样本进行离心, 然后加入丙酮、甲醇等有机试剂沉淀过夜(16-18 h)得到蛋白质沉淀, 再经过重溶后进行后续实验^[24]. 虽然这些方法都能够有效富集到大量的尿蛋白质, 但需要耗费大量的有机试剂和时间. 为了节省人力物力, 并减少对环境和人体的危害, 本研究采用硝酸纤维素膜富集的方法得到尿蛋白, 这种方法通过抽滤装置使尿液以适当的速度通过硝酸纤维素膜, 其中蛋白质会吸附到膜上; 再经过洗脱就能够方便、快速的获得高质量的尿蛋白^[25], 为后续尿液中蛋白标志分子的研究提供了便利条件.

目前科学家们对Cathepsin D进行了大量的研究. Cathepsin D是普遍存在的溶酶体天冬氨酸内切酶, 参与多种生理进程, 在屏障功能、细胞凋亡和上皮分化等过程中有重要的作用^[26]. 并且Cathepsin D与许多肿瘤的发生具有相关性. 有研究^[27]证明, Cathepsin D可以刺激前列腺癌细胞的增殖. 在乳腺癌中, Cathepsin D过表达与不良预后相关, 还可能增加肿瘤转移^[28]. 相似的, 在结肠癌组织中, Cathepsin D的表达与不良预后呈正相关, 可以独立的作为预后预测标志分子^[29]. 此外, 在肺癌、骨癌等恶性肿瘤中均能检测到Cathepsin D的高表达^[30,31]. 关于Cathepsin D的大部分工作都是在细胞系、组织或血清的基础上完成的, 并且证明了Cathepsin D的高表达可能与多种恶性肿瘤的侵袭转移有关. 目

前, 关于尿液中结直肠癌肝转移标志分子的研究还比较少, 也没有关于Cathepsin D是否可以作为结直肠癌肝转移患者尿液标志物的研究. 本研究选择结直肠癌肝转移患者作为研究对象, 研究其尿液中Cathepsin D的表达是否会发生变化, 是否可以作为结直肠癌肝转移患者诊断的标志物, 为结直肠癌肝转移患者的诊断提供便利条件. 本研究通过硝酸纤维素膜富集到的质量较好的尿蛋白, 可以用于后续的研究. 通过蛋白免疫印迹分析17例结直肠癌肝转移患者、19例结肠癌患者和15例健康个体相同尿量中提取的蛋白质中Cathepsin D的含量. 结果发现, 结直肠癌肝转移患者尿蛋白中Cathepsin D的含量高于结肠癌患者和健康个体尿蛋白中蛋白含量. 对蛋白免疫印迹结果进行灰度扫描, 然后与尿肌酐含量进行对比. 结果仍发现, 经尿肌酐校正后Cathepsin D在结直肠癌肝转移患者尿蛋白中的含量仍高于结肠癌患者和健康个体尿蛋白中的含量, 且具有统计学意义($P<0.01$). ROC曲线分析同样发现Cathepsin D作为诊断结直肠癌肝转移的标志物效果良好. 以上结果证明, 尿液中Cathepsin D的含量可能是潜在的结肠癌肝转移诊断标志物. 但进一步应用于临床, 仍需扩大样本量来验证.

同行评价

发展经济、无侵入性的监测方法诊断结直肠癌肝转移具有明显的临床价值, 本文以硝酸纤维素膜富集法快速富集到高质量的尿蛋白, 经尿肌酐校正后, 发现结直肠癌肝转移患者尿蛋白中Cathepsin D含量显著高于健康对照组, 提示尿液Cathepsin D可能是潜在的结直肠癌肝转移标志物, 对结直肠癌肝转移的临床诊断有一定参考价值.

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1410 [PMID: 7515134]
- Bröker ME, Lalmahomed ZS, Roest HP, van Huizen NA, Dekker LJ, Calame W, Verhoef C, Ijzermans JN, Luiders TM. Collagen peptides in urine: a new promising biomarker for the detection of colorectal liver metastases. *PLoS One* 2013; 8: e70918 [PMID: 23976965 DOI: 10.1371/journal.pone.0070918]
- Hara M, Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Negative serum carcinoembryonic antigen has insufficient accuracy for excluding recurrence from patients with Dukes C colorectal cancer: analysis with likelihood ratio and posttest probability in a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1675-1680 [PMID: 18633674 DOI: 10.1007/s10350-008-9406-1]
- Zhang H, Cao J, Li L, Liu Y, Zhao H, Li N, Li B, Zhang A, Huang H, Chen S, Dong M, Yu L, Zhang J, Chen L. Identification of urine protein

- biomarkers with the potential for early detection of lung cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 11805 [PMID: 26133466 DOI: 10.1038/srep11805]
- 6 Olszowy P, Buszewski B. Urine sample preparation for proteomic analysis. *J Sep Sci* 2014; 37: 2920-2928 [PMID: 25132110 DOI: 10.1002/jssc.201400331]
- 7 Casado-Vela J, Gómez del Pulgar T, Cebrián A, Alvarez-Ayerza N, Lacal JC. Human urine proteomics: building a list of human urine cancer biomarkers. *Expert Rev Proteomics* 2011; 8: 347-360 [PMID: 21679116 DOI: 10.1586/epr.11.26]
- 8 邹勇华, 杜新. 点时间尿蛋白与尿肌酐比值与24h尿蛋白定量对应关系的研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2008; 28: 798-800
- 9 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266 [PMID: 11904577]
- 10 Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-1270 [PMID: 9293916]
- 11 Waszkiewicz N, Zalewska-Szajda B, Szajda SD, Kępa A, Waszkiewicz M, Roszkowska-Jakimiec W, Wojewódzka-Żeleźniakowicz M, Milewska AJ, Dadan J, Szulc A, Zwierz K, Ladny JR. Lysosomal exoglycosidases and cathepsin D in colon adenocarcinoma. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 551-556 [PMID: 23111620]
- 12 Davies DR. The structure and function of the aspartic proteinases. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* 1990; 19: 189-215 [PMID: 2194475 DOI: 10.1146/annurev.bb.19.060190.001201]
- 13 Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355-365 [PMID: 9039262]
- 14 Winchester B. Lysosomal metabolism of glycoproteins. *Glycobiology* 2005; 15: 1R-15R [PMID: 15647514 DOI: 10.1093/glycob/cwi041]
- 15 Kirana C, Shi H, Laing E, Hood K, Miller R, Bethwaite P, Keating J, Jordan TW, Hayes M, Stubbs R. Cathepsin D Expression in Colorectal Cancer: From Proteomic Discovery through Validation Using Western Blotting, Immunohistochemistry, and Tissue Microarrays. *Int J Proteomics* 2012; 2012: 245819 [PMID: 22919486 DOI: 10.1155/2012/245819]
- 16 Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001216 [PMID: 17253456 DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2]
- 17 Moshkowitz M, Arber N. Emerging technologies in colorectal cancer screening. *Surg Oncol Clin N Am* 2005; 14: 723-746 [PMID: 16226688 DOI: 10.1016/j.soc.2005.05.010]
- 18 Gao Y. Urine is a better biomarker source than blood especially for kidney diseases. *Adv Exp Med Biol* 2015; 845: 3-12 [PMID: 25355564 DOI: 10.1007/978-94-017-9523-4_1]
- 19 Pedroza-Díaz J, Röthlisberger S. Advances in urinary protein biomarkers for urogenital and non-urogenital pathologies. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25: 22-35 [PMID: 25672464 DOI: 10.11613/BM.2015.003]
- 20 Schaub S, Wilkins J, Weiler T, Sangster K, Rush D, Nickerson P. Urine protein profiling with surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Kidney Int* 2004; 65: 323-332 [PMID: 14675066 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00352.x]
- 21 Li M, Zhao M, Gao Y. Changes of proteins induced by anticoagulants can be more sensitively detected in urine than in plasma. *Sci China Life Sci* 2014; 57: 649-656 [PMID: 24907934 DOI: 10.1007/s11427-014-4661-y]
- 22 Wu T, Du Y, Han J, Singh S, Xie C, Guo Y, Zhou XJ, Ahn C, Saxena R, Mohan C. Urinary angiotensin--a novel putative marker of renal pathology chronicity in lupus nephritis. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 1170-1179 [PMID: 23345539 DOI: 10.1074/mcp.M112.021667]
- 23 Santucci L, Candiano G, Petretto A, Bruschi M, Lavarello C, Inglese E, Righetti PG, Ghiggeri GM. From hundreds to thousands: Widening the normal human Urinome (1). *J Proteomics* 2015; 112: 53-62 [PMID: 25123350 DOI: 10.1016/j.jprot.2014.07.021]
- 24 Liu X, Shao C, Wei L, Duan J, Wu S, Li X, Li M, Sun W. An individual urinary proteome analysis in normal human beings to define the minimal sample number to represent the normal urinary proteome. *Proteome Sci* 2012; 10: 70 [PMID: 23170922 DOI: 10.1186/1477-5956-10-70]
- 25 Jia L, Liu X, Liu L, Li M, Gao Y. Urinem, a membrane that can store urinary proteins simply and economically, makes the large-scale storage of clinical samples possible. *Sci China Life Sci* 2014; 57: 336-339 [PMID: 24292885 DOI: 10.1007/s11427-013-4582-1]
- 26 Egberts F, Heinrich M, Jensen JM, Winoto-Morbach S, Pfeiffer S, Wickel M, Schunck M, Steude J, Saftig P, Proksch E, Schütze S. Cathepsin D is involved in the regulation of transglutaminase 1 and epidermal differentiation. *J Cell Sci* 2004; 117: 2295-2307 [PMID: 15126630 DOI: 10.1242/jcs.01075]
- 27 Vetvicka V, Vetvickova J, Fusek M. Effect of procathepsin D and its activation peptide on prostate cancer cells. *Cancer Lett* 1998; 129: 55-59 [PMID: 9714335]
- 28 Rochefort H, Garcia M, Glondou M, Laurent V, Liaudet E, Rey JM, Roger P. Cathepsin D in breast cancer: mechanisms and clinical applications, a 1999 overview. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 157-170 [PMID: 10675721]
- 29 Shin IY, Sung NY, Lee YS, Kwon TS, Si Y, Lee YS, Oh ST, Lee IK. The expression of multiple proteins as prognostic factors in colorectal cancer: cathepsin D, p53, COX-2, epidermal growth factor receptor, C-erbB-2, and Ki-67. *Gut Liver* 2014; 8: 13-23 [PMID: 24516696 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.13]
- 30 Gemoll T, Epping F, Heinrich L, Fritzsche B, Roblick UJ, Szymczak S, Hartwig S, Depping R, Bruch HP, Thorns C, Lehr S, Paech A, Habermann JK. Increased cathepsin D protein expression is a biomarker for osteosarcomas, pulmonary metastases and other bone malignancies. *Oncotarget* 2015; 6: 16517-16526 [PMID: 26203049]

DOI: 10.18632/oncotarget.4140]
31 Mima T, Tsuta K, Maeshima AM, Okada M,
Asamura H, Kondo T, Tsuda H. Cathepsin

D as a potential prognostic marker for lung
adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 534-540
[PMID: 22824147 DOI: 10.1016/j.prp.2012.05.020]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版
集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展

赵凯, 李朝霞, 黄涛, 尔启东

■背景资料

食管裂孔疝是一种常见的疾病, 发病率随年龄增加而增加, 主要表现为胃食管反流的症状。在外科手术方面, 同传统的开腹开胸手术相比, 腹腔镜手术具有创伤小, 住院时间短, 患者恢复快等优点, 已逐渐成为治疗食管裂孔疝的最主要的治疗方式。

赵凯, 黄涛, 尔启东, 天津市西青医院普外一科 天津市 300380

李朝霞, 天津市西青医院耳鼻喉科 天津市 300380

赵凯, 主治医师, 主要从事腹腔镜微创外科的研究。

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由赵凯完成; 总体思路与论文设计指导由李朝霞、黄涛及尔启东完成; 文献收集由李朝霞与黄涛完成。

通讯作者: 赵凯, 主治医师, 300380, 天津市西青区西青道403号, 天津市西青医院普外一科。lzx1291@126.com

收稿日期: 2016-02-25

修回日期: 2016-03-25

接受日期: 2016-04-05

在线出版日期: 2016-05-18

laparoscopic treatment of hiatal hernia has become a new trend in surgical treatment, and laparoscopic hiatal hernia repair and laparoscopic fundoplication have become the main forms of surgery. In this paper, we review the progress in laparoscopic treatment of hernia hernia.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hiatal hernia; Laparoscopic Nissen fundoplication; Laparoscopic hiatal hernia repair

Zhao K, Li ZX, Huang T, Er QD. Progress in laparoscopic treatment of hiatal hernia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2178-2183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2178.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2178>

Progress in laparoscopic treatment of hiatal hernia

Kai Zhao, Zhao-Xia Li, Tao Huang, Qi-Dong Er

Kai Zhao, Tao Huang, Qi-Dong Er, Department of General Surgery, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Zhao-Xia Li, Department of Otolaryngology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Correspondence to: Kai Zhao, Attending Physician, Department of General Surgery, Tianjin Xiqing Hospital, 403 Xiqing Road, Xiqing District, Tianjin 300380, China. lzx1291@126.com

Received: 2016-02-25

Revised: 2016-03-25

Accepted: 2016-04-05

Published online: 2016-05-18

Abstract

Hiatal hernia is a common disease whose incidence increases with age. It can be divided into four types: I, II, III and IV. Currently,

摘要

食管裂孔疝是一种常见的疾病, 发病率随年龄增加而增加, 可分为 I 型、II 型、III 型和 IV 型。早期的食管裂孔疝手术治疗方式为开胸、开腹手术, 手术创伤大, 术后患者心、肺等脏器并发症的发生率高, 随着手术技术的提高和手术器械的发展, 腹腔镜治疗食管裂孔疝已成为外科治疗的新趋势, 同传统的开胸、开腹手术相比, 腹腔镜治疗食管裂孔疝的优势逐渐得到人们的认可。目前, 腹腔镜食管裂孔疝修补术和胃底折叠抗反流术已成为外科手术治疗的主要方式。本文对食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管裂孔疝; 腹腔镜食管裂孔疝修补术;

■同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 陈大伟, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

腹腔镜胃底折叠术

核心提示: 在我国, 随着老龄人口的不断增多, 食管裂孔疝的患者在逐渐增多, 早期治疗食管裂孔疝的手术多数为开胸开腹手术, 随着腹腔镜技术的发展, 行腹腔镜治疗食管裂孔疝的手术方式逐渐被人们接受, 并且成为治疗食管裂孔疝的标准手术方式, 本文着重介绍了腹腔镜治疗食管裂孔疝的新进展。

赵凯, 李朝霞, 黄海, 尔启东. 食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2178-2183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2178.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2178>

0 引言

食管裂孔疝是良性疾病, 是指腹段食管、食管胃连接部和部分胃组织通过膈食管裂孔凸入胸腔^[1]而引起一系列症状的疾病。食管裂孔疝是一种常见的疾病, 多在平卧时出现或症状加重^[2], 多见于40岁以上的患者, 在西方国家发病率较高, 亚洲国家发病率低于西方国家, 国外发病率为4.5%-15%, 国内发病率为3.3%, 已明确其发病率与年龄呈正相关关系, 即发病率随年龄增加而增加^[3]。目前食管裂孔疝分为I型、II型、III型和IV型。I型指滑动性食管裂孔疝, 为胃贲门部进入胸腔; II型指食管旁型裂孔疝, 为胃底于食管旁疝入胸腔而胃贲门部未进入胸腔; III型指复合型裂孔疝, 即滑动性食管裂孔疝和食管旁裂孔疝同时存在, 即胃贲门部和胃底都疝入胸腔, IV型指巨大型食管裂孔疝(疝环>5 cm或三分之一以上胃及其他腹腔脏器疝入胸腔), 此型约占食管裂孔疝的5%-15%^[4]。

食管裂孔疝的腹腔镜手术治疗已经逐渐被人们所接受, 腹腔镜食管裂孔疝修补术和胃底折叠抗反流术已成为外科手术治疗的最常用手术方式。同传统的开胸、开腹手术相比, 腹腔镜治疗食管裂孔疝具有术中视野广阔、显露清晰、组织损伤小、术后并发症少、术后恢复快、住院时间短、短期疗效确切^[5]等优点, 尤其适用于年龄较大, 身体体质较差的患者^[6,7]。食管裂孔疝的腹腔镜手术中转开腹率低, 文献报道的中转开腹概率在3%以下^[8], 并且可以获得与传统开胸、开腹手术相同的治疗效果^[9]。食管裂孔疝的腹腔镜治疗在国外开展的较早, 目前, 在国外腹腔镜食管裂孔疝修

补术和胃底折叠术已被认为是食管裂孔疝治疗的金标准术式^[10-12]。

1 食管裂孔疝患者行腹腔镜手术治疗时的手术适应证和禁忌证

1.1 腹腔镜手术适应证 根据美国胃肠内镜外科医师协会(SAGES)工作指南, 目前确定的手术适应证为^[13-15]: (1)患者为自愿要求外科手术的; (2)患者经过一段时间内科抑酸、促进胃动力治疗后, 效果不满意或是治疗失败的病例; (3)患者经24 h胃酸pH值监测显示为胃食管反流的重度病例; 或是患者具有食管裂孔疝的一些非典型症状: 如胸痛、哮喘、咳嗽、误咽以及声音嘶哑等症状; (4)患者合并Barrett食管、食管狭窄及重症食管炎。行腹腔镜手术的适应证包括I型滑动性食管裂孔疝合并严重胃食管反流症状并且经过长期内科非手术治疗后显示无效的患者, 所有的II型、III型和IV型食管裂孔疝患者^[16-18]。

1.2 腹腔镜手术禁忌证 (1)患者有难以纠正的凝血功能障碍致术中难以止血者; (2)患者患有严重的心脏、肺脏功能障碍性疾病和近期有心肌梗塞发作等疾病, 致使患者不能耐受全身麻醉的; (3)患者既往有上腹部手术史致使术中腹腔镜操作困难者(此条可作为相对手术禁忌证)^[19]。

2 手术方法

气管插管全身麻醉后患者取仰卧位, 头高足低, 头侧抬高15°-30°, 双腿分开外展, 建立气腹, 气腹压力为12-14 mmHg, 于脐上和左侧锁骨中线与肋缘交汇处下方置10 mm Trocar, 分别置入镜头和作为主操作孔, 剑突下置5 mm Trocar, 放入扇形牵肝器, 牵开肝脏左叶, 然后于右侧锁骨中线与肋缘交汇处下方和左侧腋前线与肋缘交汇处下方分别置入5 mm的Trocar, 作为手术的副操作孔。手术时经脐上戳孔置入腹腔镜镜头, 进腹后首先常规仔细探查腹腔内的情况, 了解食管裂孔疝情况, 包括食管裂孔疝的大小、食管裂孔疝的分型、食管裂孔疝的疝内容物能否从胸腔内拖回腹腔复位以及能否经腹腔镜完成食管裂孔疝修补术, 明确是否合并存在其他腹腔内疾病。术中助手可用扇形牵开器抬举左肝叶, 以便清楚显露胃贲门部, 小心仔细地将疝内容物还纳回腹腔, 注意防止气

■ 研究前沿

本文介绍了腹腔镜治疗食管裂孔疝的手术适应证、手术方式、术后并发症及处理、是否使用补片治疗及补片的应用指征等相关方面的情况。

■ 相关报道

吕杰敏等报道, 生物补片因为与周围组织的黏连较少, 所以术后补片发生吞咽困难、食管狭窄、补片移位、补片侵蚀食管和胃底致穿孔、补片继发感染等相关并发症的几率较低, 是一种理想的修复材料。

■ 创新盘点

本文着重阐述了腹腔镜治疗食管裂孔疝的具体手术方式, 胃底折叠术的种类及各种胃底折叠术的手术方法和优缺点, 以及手术后出现并发症的预防和处理。

胸及出血的发生, 使用超声刀于肝左外侧叶脏面处的肝胃韧带无血管区开窗, 切开小网膜囊, 注意止血和防止损伤周围组织, 仔细分离食管前面的腹膜及胃底周围组织, 使食管的侧壁及后壁充分游离, 最后将食管完全游离, 注意保护双侧迷走神经主干, 确定左右膈肌脚位置, 仔细剥离疝囊。使用器械“金手指”自食管后方穿过游离完全的食管, 并带过牵引带牵拉食管, 此时食管裂孔可完全显露, 于食管后方用不可吸收性缝合线缝合膈肌脚, 将扩大的食管裂孔缩小至1 cm左右, 应注意防止食管裂孔因缝合过紧致裂孔过于缩小, 引起术后吞咽困难。术中发现食管裂孔 >5 cm时, 可于缝合食管裂孔后加用食管裂孔疝专用补片固定于修补处, 以加强食管裂孔的修补效果, 防止术后复发, 固定补片时, 补片边缘应覆盖疝环边缘超过2 cm以上, 这样可保证补片的修补效果确定, 补片可予不可吸收线缝合再加钉合固定, 也可使用生物胶水进行黏合固定^[20]。完成食管裂孔修补术后应加做胃底折叠术, 发挥抗反流作用。

3 胃底折叠抗反流手术

一些学者认为如果食管裂孔疝患者没有胃食管反流的症状, 可以不必行胃底折叠术, 只行单纯的食管裂孔疝修补术。但是实际上大多数食管裂孔疝患者都伴有胃食管反流性疾病, 因此, 目前多数学者的意见是为了减轻术后胃食管反流的症状, 在行腹腔镜食管裂孔疝修补术的同时常规行胃底折叠术, 特别是对于裂孔缺损较大的裂孔疝, 这样术后可以有效地预防和治疗胃食管反流病的发生^[21]。抗反流手术的基本目的就是重建功能性食管下端括约肌, 术中游离2-3 cm长的腹段食管是进行胃底折叠术操作和避免术后食管裂孔疝复发的关键, 胃底折叠包括部分折叠(270°、180°)和全周折叠(360°)。一般认为和部分折叠相比, 全周折叠术后食管裂孔疝和胃食管反流性疾病的复发率低, 但是术后吞咽困难、腹胀、胃肠功能紊乱等症状的发生率要高一些。

3.1 Nissen术式 经典的Nissen术式是切断部分胃短血管^[22]将胃底游离, 把游离的胃底自食管后方向前包裹食管360°, 并用不可吸收缝合线在食管前与食管左侧胃底的浆肌层进行间断缝合。Dalleymagne等^[23]和Geagea^[24]于1991年首先报道了腹腔镜Nissen胃底折叠术, 开创了腹

腔镜治疗食管裂孔疝的新时代, 这种方法抗反流非常有效, 但因为360°包绕食管, 易致食管下端胃底包裹过紧, 所以术后出现胃胀气、胃肠功能紊乱、吞咽困难、贲门失弛缓症等并发症的发生率较高^[25]。改良Nissen术式是将食管前折叠袢的宽度缩小为2 cm左右, 这样可降低术后吞咽困难的发生率。

3.2 Toupet术式 Toupet术式的基本步骤是将胃底自食管后方向前包裹食管270°, 然后用不可吸收线将胃底与食管右前壁进行间断缝合, 同时将折叠的胃底外侧缘与膈肌脚缝合固定, 防止术后折叠环上下移动。Toupet术式因为包绕食管角度较少, 所以术后吞咽困难、胃肠功能紊乱等发生率较低。

3.3 Dor术式 Dor术式是将胃底翻转到食管的前方180°, 将胃底、食管右侧壁与右侧膈肌脚缝合固定, 完成胃底对食管的180°包绕。这种术式因为术中分离少, 创伤小, 所以术后的并发症更少, 患者耐受性更好。

3.4 Collis手术 Collis手术是沿食管方向切开胃底并再次缝合, 以延长腹段食管和重建His角, 然后再行胃底折叠术。主要用于食管缩短或食管狭窄的患者, 目前, 该手术方式已很少被使用。

3.5 Belsey手术 Belsey手术是将胃底部折叠在食管下端3-5 cm处, 完成胃底对食管的240°包绕。

4 术后并发症及预防

4.1 出血 出血是食管裂孔疝手术中较为常见的并发症。出血多因术中操作分离胃短血管时损伤出血或过度牵拉肝、脾致肝脏、脾脏撕裂出血。术中分离胃短血管时应防止用力牵拉致使血管断裂出血, 切断胃短血管时应使用超声刀切断, 切断前可使用可吸收夹先闭合再切断。术中应使用专用拉钩牵拉肝脏, 牵拉肝脾时动作应轻柔, 防止暴力撕裂出血, 一般出血较少时可使用电凝、压迫或放置止血材料止血, 如出血不能控制时, 则需开腹手术治疗^[26]。

4.2 气胸 发生率一般为2%-3%^[27], 多因食管裂孔疝疝囊较大, 分离疝囊时损伤胸膜引起。如胸腔内气体较少, 可不放置胸腔引流, 术后气体多可自行吸收; 如气体较多, 则应行胸腔闭式引流治疗。

4.3 食管、胃穿孔 发生率约为1%-3%, 多因术中食管、胃底结构显露不清, 分离时造成误损伤穿孔或是因为操作时动作过大, 暴力撕裂致

穿孔. 术中可行胃镜检查有无穿孔发生^[28], 发生穿孔后可行腹腔镜下穿孔修补术, 并放置引流管进行通畅引流, 术后予禁食水及营养支持治疗多可获得较好的效果.

4.4 吞咽困难 吞咽困难是食管裂孔疝术后最常见的并发症, 术后吞咽困难一般在早期的发生率为17%, 在给予一段时间的非手术治疗后发生率可下降至4%, 平均的发生率为10%. 目前考虑术后早期吞咽困难的发生, 可能与术后胃食管连接部的水肿或血肿有关^[29], 经非手术治疗, 如进行抑酸治疗、增加胃肠动力治疗及对症治疗, 通常于术后1-2 mo症状可以缓解. 同时应注意减轻患者的紧张、焦虑情绪, 安抚患者, 防止因情绪因素引起的胃肠功能紊乱、吞咽困难的发生. 长期吞咽困难的发生率为2%-31%, 一般由于食管裂孔关闭过紧或行胃底折叠术时食管下端胃底包裹过紧^[30]及周围瘢痕化引起, 可经内镜行狭窄段扩张术进行治疗, 如不能减轻症状, 则需要再次手术行食管狭窄段切除术^[31,32]和食管胃吻合术治疗.

4.5 胸腔积液 多见于巨大食管裂孔疝患者, 因疝囊较大, 将疝囊完全切除后胸腔内手术创面或空腔较大, 术后创面渗液积存引起. 术中创面空腔较大时应放置引流管, 预防术后胸腔积液的发生^[33]; 也可因巨大疝囊不能完全切除, 术后残留疝囊引起胸腔积液, 文献报道术中完整切除疝囊, 可降低术后胸腔积液的发生率^[34-36]. 少量胸腔积液可以逐渐吸收, 积液较多或并发感染时应行穿刺引流治疗.

5 术中补片应用

1993年Kuster等^[37]首次报道了应用补片修补食管裂孔疝. 对于食管裂孔疝修补术中是否使用人工补片修补, 目前还没有形成统一的标准, 一些术者认为可以不使用补片, 多数术者认为应根据术中所见疝环大小判断, 如术中见疝环>5 cm或双侧膈肌脚薄弱时可以使用补片, 以加强修补防止术后食管裂孔疝的复发. 对于巨大食管裂孔疝, 建议使用补片, 如果不使用补片, 则术后复发率较高, Champion等^[38]报道术后复发率>10%, 因此应用补片的优势更为突出, 并且远期疗效也得到肯定^[39]. 使用补片时应先间断缝合食管裂孔将其缩小至1 cm左右, 如术中食管裂孔特别巨大, 缝合食管裂孔并将其缩小至1 cm左右较困难时, 可部分缝合

裂孔使缝合处膈肌组织不会产生较大张力致缝合处撕裂后再使用补片进行加固修补, 固定补片时, 应保证补片的边缘至少超过疝环边缘2 cm的距离^[40,41], 以防止术后复发. 目前一般认可的补片使用指征为: (1)巨大食管裂孔疝, 术中发现食管裂孔缺损大于6 cm^[9,42](也有一些学者认为食管裂孔缺损>5 cm即可使用补片); (2)体型肥胖的患者, BMI>30 kg/m²^[43]; (3)膈肌脚组织发育不良, 肌纤维较薄弱, 缝合后肌纤维因为缝线切割容易撕裂的患者^[44]. Granderath等^[45]报道应根据食管裂孔的面积来制定治疗方案: 食管裂孔面积<4 cm², 行食管裂孔单纯缝合术; 裂孔面积在4-8 cm², 行食管裂孔单纯缝合术后使用补片加强修补; 裂孔面积>8 cm², 行使用补片覆盖的无张力修补术. 有学者认为如患者伴有呕吐、顽固性呃逆、肥胖、慢性支气管炎、便秘、前列腺增生等易导致疝复发的慢性疾病, 也可考虑使用补片加强修补.

补片分为人工合成补片和生物补片两种, 人工合成补片包括聚丙烯补片、聚丙烯和聚四氟乙烯复合补片、聚四氟乙烯-膨体聚四氟乙烯补片等. 使用人工合成补片可出现吞咽困难、食管狭窄、补片移位、补片侵蚀食管和胃底致穿孔、补片继发感染等相关并发症^[46]. Targarona等^[47]报道患者应用人工合成补片后出现补片侵蚀食管壁, 造成食管瘘出现. 补片相关并发症的发生与补片材质、制作工艺、手术放置的方法均有关系^[48]. 生物补片如猪小肠黏膜下层基质补片也在食管裂孔疝的腹腔镜修补术中使用. 因为生物补片不会像人工合成补片那样发生侵蚀胃和食管的并发症, 而且补片与腹腔内脏器的黏连也很轻微, 被认为是一种理想的修复材料^[49]. 但是有报道认为生物补片的修补强度不够稳定, 术后易出现食管裂孔疝的复发^[50].

6 结论

腹腔镜食管裂孔疝修补术和胃底折叠抗反流术已逐渐成为外科治疗的主要手段, 随着腹腔镜技术的发展, 食管裂孔疝的腹腔镜治疗将越来越普遍. 但是, 在临床实践中, 医生还应根据患者的具体病情和自己的手术经验, 选择合适的手术方式, 只有这样, 才能体现个体化治疗的优点^[51].

应用要点

本文对食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展进行了全面的介绍, 为临床进行治疗提供了详细的处理原则和参考意见, 有利于腹腔镜治疗食管裂孔疝技术的普及, 有利于患者的治疗.

■名词解释

腹腔镜手术: 腹腔镜是一种带有微型摄像头的器械, 腹腔镜手术就是利用腹腔镜及其相关器械进行的手术, 他使用冷光源提供照明, 将腹腔镜镜头插入腹腔内, 镜头拍摄到的图像实时显示在监视器上, 医生通过监视器屏幕上的图像, 对患者进行手术治疗。

7 参考文献

- 于涛, 曾多, 李建业, 于磊. 滑动型食管裂孔疝的外科治疗. 中华外科杂志 2004; 42: 654
- McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010; 59: 430-431 [PMID: 20332515 DOI: 10.1136/gut.2009.192922]
- 褚海波, 仇明, 潘龙文, 江道振, 王怡波, 徐永波, 宗波. 腹腔镜Nissen胃底折叠术的临床疗效评价. 腹腔镜外科杂志 2008; 13: 281-283
- Morino M, Giaccone C, Pellegrino L, Rebecchi F. Laparoscopic management of giant hiatal hernia: factors influencing long-term outcome. *Surg Endosc* 2006; 20: 1011-1016 [PMID: 16763927 DOI: 10.1007/s00464-005-0550-6]
- 彭际奎, 王举, 王永强, 姜洪伟. 腹腔镜治疗食管裂孔疝的临床分析. 内蒙古医科大学学报 2015; 37: 173-175
- 秦鸣放, 孙向宇. 腹腔镜180°前胃底折叠术治疗胃食管反流性疾病临床研究. 中国实用外科杂志 2009; 29: 138-140
- 田文, 马冰, 藏传波, 姚胜, 杜晓辉, 肖西平, 李荣, 陈凇. 腹腔镜食管裂孔疝修补术. 中国微创外科杂志 2008; 8: 411-413
- Braghetto I, Korn O, Csendes A, Burdiles P, Valladares H, Brunet L. Postoperative results after laparoscopic approach for treatment of large hiatal hernias: is mesh always needed? Is the addition of an antireflux procedure necessary? *Int Surg* 2010; 95: 80-87 [PMID: 20480847]
- Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, Schuchert MJ. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 395-404, 404.e1 [PMID: 20004917 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.005]
- Diaz S, Brunt LM, Klingensmith ME, Frisella PM, Soper NJ. Laparoscopic paraesophageal hernia repair, a challenging operation: medium-term outcome of 116 patients. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 59-66; discussion 66-67 [PMID: 12559186 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00151-8]
- Nijjar RS, Watson DI, Jamieson GG, Archer S, Bessell JR, Booth M, Cade R, Cullingford GL, Devitt PG, Fletcher DR, Hurley J, Kiroff G, Martin IJ, Nathanson LK, Windsor JA. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic Nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2010; 145: 552-557 [PMID: 20566975 DOI: 10.1001/archsurg.2010.81]
- 克力木, 张成, 牛伟亚. 腹腔镜下Toupet胃底折叠术式治疗食管裂孔疝的临床应用. 国际外科学杂志 2009; 36: 594-597
- 蔡秀军, 郑雪咏. 腹腔镜食管裂孔疝修补、胃底折叠术的综合评价. 中华外科杂志 2006; 44: 7-9
- 马冰, 田文, 陈凇, 刘培发. 腹腔镜下食管裂孔疝修补术. 临床外科杂志 2010; 18: 162-163
- Erenoglu C, Miller A, Schirmer B. Laparoscopic Toupet versus Nissen fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Int Surg* 2003; 88: 219-225 [PMID: 14717528]
- 李忠, 左旭辉, 肖越华, 王卫斌, 周旺, 唐果. 腹腔镜手术治疗食管裂孔疝及胃食管反流性疾病的临床体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 109-111
- 李琪, 罗小丽. 腹腔镜下微创手术治疗食管裂孔疝的临床分析. 中国实用医药 2013; 8: 147-148
- 赵宏志, 秦鸣放, 王庆, 勾承月, 李宁. 腹腔镜食管裂孔疝修补术143例临床分析. 中国实用外科杂志 2011; 31: 159-161
- 刘昶, 万会魁, 纪艳超. 食管裂孔疝的微创治疗. 临床外科杂志 2011; 19: 372
- Zehetner J, Lipham JC, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Chen W, Demeester SR, Sohn HJ, Banki F, Hagen JA, Dickey M, Demeester TR. A simplified technique for intrathoracic stomach repair: laparoscopic fundoplication with Vicryl mesh and BioGlue crural reinforcement. *Surg Endosc* 2010; 24: 675-679 [PMID: 19690911 DOI: 10.1007/s00464-009-0662-5]
- Furnée EJ, Draaisma WA, Gooszen HG, Hazebroek EJ, Smout AJ, Broeders IA. Tailored or routine addition of an antireflux fundoplication in laparoscopic large hiatal hernia repair: a comparative cohort study. *World J Surg* 2011; 35: 78-84 [PMID: 20957361 DOI: 10.1007/s00268-010-0814-8]
- Markar SR, Karthikesalingam AP, Wagner OJ, Jackson D, Hewes JC, Vyas S, Hashemi M. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen fundoplication with or without division of the short gastric vessels. *Br J Surg* 2011; 98: 1056-1062 [PMID: 21560121 DOI: 10.1002/bjs.7519]
- Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 138-143 [PMID: 1669393]
- Geagea T. Laparoscopic Nissen's fundoplication: preliminary report on ten cases. *Surg Endosc* 1991; 5: 170-173 [PMID: 1839573 DOI: 10.1007/BF02653255]
- 李青, 渠时学, 谢光伟. 腹腔镜食管裂孔疝修补术12例报告. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 752-754
- 秦明放, 赵宏志. 腹腔镜手术治疗胃食管结合部良性疾病术后并发症及处理. 中国实用外科杂志 2013; 33: 295-297
- Gryskala PV, Vernon JK. Tension-free repair of hiatal hernia during laparoscopic fundoplication: a ten-year experience. *Hernia* 2005; 9: 150-155 [PMID: 15723153 DOI: 10.1007/s10029-004-0312-8]
- Finley CJ, Kondra J, Clifton J, Yee J, Finley R. Factors associated with postoperative symptoms after laparoscopic Heller myotomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 392-396 [PMID: 20103306 DOI: 10.1016/j.athorac]
- Pierre AF, Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Little VR, Schauer PR. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1909-1915; discussion 1915-1916 [PMID: 12643372]
- Tsuboi K, Lee TH, Legner A, Yano F, Dworak T, Mittal SK. Identification of risk factors for postoperative dysphagia after primary anti-reflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25: 923-929 [PMID: 20737174 DOI: 10.1007/s00464-010-1302-9]
- Chory ET. Laparoscopic surgical treatment of paraesophageal hiatal hernia. *Lancet Gene Hosp* 2007; 2: 56-59
- Priego P, Ruiz-Tovar J, Pérez de Oteyza J. Long-term results of giant hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 139-141 [PMID: 22146080]

- DOI: 10.1089/lap.2011.0340]
- 33 赵宏志, 秦鸣放. 腹腔镜下巨大食管裂孔病修补术25例. 中华胸心血管外科杂志 2011; 27: 152-154
 - 34 Watson DI, Davies N, Devitt PG, Jamieson GG. Importance of dissection of the hernial sac in laparoscopic surgery for large hiatal hernias. *Arch Surg* 1999; 134: 1069-1073 [PMID: 10522848 DOI: 10.1001/archsurg.134.10.1069]
 - 35 孙向宇, 秦鸣放, 赵宏志. 腹腔镜巨大食管裂孔疝修补术75例临床分析. 中国实用外科杂志 2014; 34: 54-57
 - 36 Palanivelu C, Rangarajan M, Shanker GK, Madankumar MV. Laparoscopic fundoplication with mesh repair of a large typeIII hiatal hernia. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 872-875
 - 37 Kuster GG, Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 331-338 [PMID: 8268502 DOI: 10.1089/lps.1993.3.331]
 - 38 Champion JK, Rock D. Laparoscopic mesh cruroplasty for large paraesophageal hernias. *Surg Endosc* 2003; 17: 551-553 [PMID: 12582773 DOI: 10.1007/s00464-002-8817-7]
 - 39 El-Hayek KM, Chand B. Biologic prosthetic materials for hernia repairs. *J Long Term Eff Med Implants* 2010; 20: 159-169 [PMID: 21342090 DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v20.i2.90]
 - 40 Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter J, Soper N, Brunt M, Sheppard B, Jobe B, Polissar N, Mitsumori L, Nelson J, Swanstrom L. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2006; 244: 481-490 [PMID: 16998356 DOI: 10.1097/01.sla.0000237759.42831.03]
 - 41 克里木, 张成, 牛伟亚, 凯塞尔, 艾克拜尔, 阿扎提, 于文庆. 食管裂孔疝的腹腔镜治疗. 中国现代普通外科进展 2009; 12: 206-207
 - 42 Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T, Asche KU, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication with prosthetic hiatal closure reduces postoperative intrathoracic wrap herniation: preliminary results of a prospective randomized functional and clinical study. *Arch Surg* 2005; 140: 40-48 [PMID: 15655204 DOI: 10.1001/archsurg.140.1.40]
 - 43 王斌, 张伟, 单成祥, 姜治国, 刘晟, 江道振, 郑向民, 仇明. 单纯缝合和补片加固治疗食管裂孔疝的对比研究. 中华胃食管反流病电子杂志 2014; 1: 19-23
 - 44 Müller-Stich BP, Linke GR, Borovicka J, Marra F, Warschkow R, Lange J, Mehrabi A, Königer J, Gutt CN, Zerz A. Laparoscopic mesh-augmented hiatoplasty as a treatment of gastroesophageal reflux disease and hiatal hernias-preliminary clinical and functional results of a prospective case series. *Am J Surg* 2008; 195: 749-756 [PMID: 18353273 DOI: 10.1016/j.amgsurg.2007.06.022]
 - 45 Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery: tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surg Endosc* 2007; 21: 542-548 [PMID: 17103275 DOI: 10.1007/s00464-006-9041-7]
 - 46 吴继敏. 食管裂孔疝诊治中应重视的几个问题. 临床外科杂志 2013; 21: 419-420
 - 47 Targarona EM, Grisales S, Uyanik O, Balague C, Pernas JC, Trias M. Long-term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World J Surg* 2013; 37: 1878-1882 [PMID: 23604303 DOI: 10.1007/s00268-013-2047-0]
 - 48 孙向宇, 秦鸣放, 赵宏志, 王庆, 勾承月, 李宁. 腹腔镜无张力补片修补巨大食管裂孔疝远期随访. 中华胸心血管外科杂志 2014; 30: 49-50
 - 49 吕杰敏, 黄迪宇, 林辉, 王先法. 生物补片应用于腹腔镜抗反流手术治疗胃食管反流病疗效观察. 浙江大学学报(医学版) 2015; 44: 74-78
 - 50 Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 2002; 137: 649-652 [PMID: 12049534 DOI: 10.1001/archsurg.137.6.649]
 - 51 Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S, Papafili A, Luu M, Roberts J, Zeni T, Frantzides A. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surg Endosc* 2010; 24: 1017-1024 [PMID: 19997755 DOI: 10.1007/s00464-009-0718-6]

同行评价

本文是一篇综述性文章, 文章系统介绍了食管裂孔疝的腹腔镜治疗进展, 引用文献详实, 文笔流畅。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



慢性肝病与缺氧

冯瑞兵

■背景资料

中国有大量的慢性肝病患者,慢性肝病对国家和家庭造成了巨大的社会和经济负担。慢性肝病如得不到及时有效的治疗则易发展为肝硬化乃至肝癌。本文从缺氧的角度探讨了慢性肝病的进展机制,并力图为临床治疗提供更多理论依据。

冯瑞兵, 河北医科大学附属人民医院(石家庄市第一医院)消化二科 河北省石家庄市 050011

冯瑞兵, 主任医师, 主要从事肝脏疾病与慢性胃病的研究。

作者贡献分布: 本文由冯瑞兵独立完成。

通讯作者: 冯瑞兵, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市长安区范西路36号, 河北医科大学附属人民医院(石家庄市第一医院)消化二科. ruibingf2005@aliyun.com
电话: 0311-86919270

收稿日期: 2016-02-22

修回日期: 2016-04-11

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Relationship between chronic liver disease and liver hypoxia

Rui-Bing Feng

Rui-Bing Feng, Department of Digestive Diseases (Division II), People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University (the First Hospital of Shijiazhuang City), Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Rui-Bing Feng, Chief Physician, Department of Digestive Diseases (Division II), People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University (the First Hospital of Shijiazhuang City), 36 Fanxi Road, Chang'an District, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. ruibingf2005@aliyun.com

Received: 2016-02-22

Revised: 2016-04-11

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

■同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科;
牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

Abstract

The liver is an organ that metabolizes various substances very vigorously. During hepatic metabolism a large amount of oxygen needs to be provided for the liver, so the liver is

vulnerable to hypoxia. Many chronic liver diseases are accompanied by liver cell hypoxia. In turn, liver cell hypoxia not only worsens liver tissue damage on the basis of primary liver lesion and inhibits hepatocellular regeneration but also accelerates liver fibrosis, cirrhosis, and even primary liver carcinoma. With chronic liver diseases exacerbating, liver hypoxia becomes more and more serious, and vice versa. This is an important mechanism by which chronic liver diseases gradually get worse and worse. As the most important hypoxia signal transduction factor *in vivo*, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) plays an indispensable key role in the process of adaptive responses of the liver to hypoxia stimulus. Some progress in therapy for chronic liver diseases has been being made as the relationship between chronic liver diseases and liver hypoxia has been revealed and understood more deeply, especially by regulating and controlling HIF-1 α and its downstream target to treat liver fibrosis. In addition, it has been found that some medicines have positive therapeutic effects on patients with chronic liver diseases through improving liver microcirculation and ameliorating liver hypoxia. However, the very complicated mechanism of interaction between chronic liver diseases and liver hypoxia, which involves a number of complex signal pathways, has not been completely elucidated, and therefore more basic and clinical studies need to be carried out for the clarification of their interaction.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic liver disease; Liver hypoxia;

Hypoxia inducible factor-1 α ; Angiogenesis; Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Liver microcirculation

Feng RB. Relationship between chronic liver disease and liver hypoxia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(14): 2184-2190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2184>

摘要

肝脏代谢需要充足的氧气供应, 因此肝脏对缺氧损害极为敏感. 慢性肝损伤均伴有缺氧; 缺氧反过来又加重肝损伤, 抑制肝细胞再生, 促进肝纤维化、肝硬化乃至肝癌的发生; 他们互为因果, 互相促进, 是各种慢性肝病发展的重要机制. 作为体内最重要的缺氧信号传递因子, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)参与肝脏许多缺氧适应性调节活动. 随着对慢性肝病与缺氧相互关系的不断认识, 肝纤维化时针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗已取得一些进展; 一些药物通过改善肝脏微循环, 部分纠正肝脏缺氧, 对慢性肝病具有积极的治疗作用. 但慢性肝病与缺氧之间涉及到复杂的信号通路, 其确切调控机制仍需要大量研究工作去进一步阐明.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 慢性肝病; 缺氧; 缺氧诱导因子-1 α ; 血管增生; 肝星状细胞; 肝纤维化; 肝脏微循环

核心提示: 慢性肝损伤均伴有缺氧, 导致慢性肝病不断进展. 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是体内重要的缺氧传递因子, 参与慢性肝病的许多病理生理过程. 目前, 针对HIF-1 α 的肝纤维化治疗已取得一些进展; 一些药物通过纠正肝脏缺氧, 对慢性肝病具有治疗作用.

冯瑞兵. 慢性肝病与缺氧. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2184-2190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2184>

0 引言

肝脏是机体主要的代谢器官, 其正常功能的维持有赖于充分的氧气供应. 慢性肝病时肝内血管重建, 出现肝窦的毛细血管化及肝内血液分流, 从而引起肝脏缺氧. 肝脏受损及继发炎症时, 均伴有缺氧现象^[1,2]. 肝脏对缺氧损害极为

敏感, 在慢性肝病早期, 缺氧不仅引起肝细胞损伤和炎症, 也抑制肝细胞再生, 并通过刺激肝血管增生和肝纤维化发生, 促进肝癌的发生. 缺氧主要导致缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的产生增多, 从而引起一系列病理生理反应导致组织损伤.

1 慢性肝病与缺氧的相互影响

1.1 缺氧与HIF-1 α 肝组织的氧张力对维持肝细胞生存能力是至关重要的. 伴随着肝细胞和组织的缺氧, 出现一系列基因的转录反应, 涉及到血管生成、红细胞生成、葡萄糖吸收和代谢、细胞生存和增殖, 调节这种反应的主要因子是HIF-1. HIF-1包含1个不稳定的 α 亚单位(HIF-1 α)和1个稳定的 β 亚单位(HIF-1 β). HIF-1 α 仅在缺氧细胞的核中存在, HIF-1 β 则在正常细胞和缺氧细胞的细胞核和细胞质中均有表达. 人类有3个HIF- α 家族成员, 包括HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α . HIF-1 α 和HIF-2 α 包含2个反式激活结构域, 当结合到靶DNA时可以激活转录过程. HIF-3 α 蛋白质是否激活转录目前尚不太确定. 低氧引起HIF-1 α 或HIF-2 α 亚单位激活的机制包括HIF- α 家族肽基序中2个保守的脯氨酸残基1个或全部羟基化. 在含氧量正常的细胞, HIF- α 亚单位通过氧依赖性脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)进行羟基化, 然后通过包含希佩尔林道肿瘤抑制蛋白(protein von Hippel Lindau, pVHL)的泛素连接酶复合物E3进行多聚泛素化并在蛋白酶体的作用下降解, 这种机制可解释为何缺乏pVHL的肿瘤过度产生HIF- α 及其下游靶位. 在缺氧的细胞, 作用于HIF-1 α 及HIF-2 α 氧依赖性降解结构域的PHD活性被抑制, 因此, HIF-1 α 及HIF-2 α 结构保持稳定并转移至细胞核. 在细胞核, HIF-1 α 、HIF-2 α 与HIF-1 β 结合为异源二聚体并调节目标基因的表达. HIF-1 α 和HIF-2 α 几乎在所有的器官均有表达, 但其目标基因不同. 3个PHD家族成员(PHD1、PHD2、PHD3)均有能力羟化HIF- α , 其羟化活性与组织的含氧量密切相关. 三者中, PHD2似乎是主要的HIF脯氨酸羟化酶, 而PHD1、PHD3与PHD2起协同作用^[3]. HIF脯氨酸羟化酶与导致胶原合成的脯氨酸羟化酶不同. 肝纤维化导致缺氧时, HIF脯氨酸羟化酶活性被抑制, 而参与胶原合成的脯氨酸羟化酶活性不受影响.

■ 研究前沿

慢性肝病发病机制极为复杂, 涉及复杂的细胞信号通路. 近年来, 从分子生物学角度对其机制进行研究成为该领域的研究热点和重点, 其中包括对缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)及其下游细胞因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)等的研究. 这些因子在慢性肝病发病机制中的双重作用是亟待研究的问题.

■ 相关报道

Moon等通过对HIF-1 α 基因缺陷小鼠动物模型的研究表明, HIF-1 α 是肝纤维化的重要刺激因子. Yang等通过对鼠肝纤维化动物模型的研究表明, 使用VEGF中和抗体虽阻止鼠肝纤维化进展, 但也抑制肝组织修复及肝纤维化的消退, 表明了VEGF具有双重作用.

1.2 慢性肝损伤与缺氧 慢性肝损伤时, 脉管系统结构紊乱可造成继发性肝局部缺氧. 肝细胞的高能量消耗使其容易受到缺氧的损伤^[4]. 缺氧不仅影响细胞生存能力还影响肝脏的重要功能. 肝硬化患者给以氧气供应增加了肝脏的药物清除能力并可恢复肝细胞能量储存. 在大鼠的研究发现, 动脉血供障碍导致肝细胞缺氧会诱发胆汁淤积, 这与胆盐转运子[钠离子/牛磺胆盐共转运体(Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multi-drug resistance associated protein 2, MRP2)]表达显著减少有关^[5,6].

缺氧是肝脏慢性炎症性疾病时重要的微环境特征. 核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是一个关键的免疫调节因子, 参与免疫和炎症反应. 缺氧、多种病原的组分(如脂多糖)及前炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factors, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、丝裂原等]均可激活NF- κ B通路. NF- κ B亦是HIF-1 α 重要的转录激活因子, 一定的NF- κ B活性是缺氧动物HIF-1 α 在肝脏积累所必需. I κ B激酶(IKK) β 是NF- κ B通路的关键性激酶, 通过降解NF- κ B二聚体抑制性蛋白而激活NF- κ B活性. 当发生炎症时, IKK- β 是巨噬细胞HIF-1 α 升高所必需, 因此IKK- β 是一个重要的缺氧反应促成因子, 将炎症反应与缺氧联系起来^[7].

1.3 肝细胞再生与缺氧 研究表明, 动物部分肝切除术后4 h出现HIF-1 mRNA增高, 许多参与肝再生的生长因子和细胞因子[如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)、胰岛素、IL-6和TNF- α]均受到缺氧或HIF-1 α 的影响. 在出现肝细胞再生的大鼠肝脏可发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体增加并导致窦内皮细胞增生. 正常大鼠部分肝切除术后给以VEGF可刺激肝脏再生^[8], 但在肝硬化的肝脏, 由于缺氧可导致肝再生失败^[9,10].

HGF是c-Met配位体, 是部分肝切除术和肝损伤后早期参与肝再生的一个主要有丝分裂原. HGF在肝脏发挥多种生物功能, 包括促有丝分裂、抗纤维化和保护肝细胞活性. 在肝脏, HGF由非肝实质细胞产生, 如肝星状细

胞(hepatic stellate cells, HSCs)、肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cells, SECs)、枯否(Kupffer)细胞和胆管上皮细胞. 正常大鼠行部分肝切除术可引起肝细胞再生和肝HGF的表达显著增加, 而c-Met表达仍然稳定. 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)所诱发肝硬化大鼠肝细胞再生活性增强, 这种增强可能是由于EGF或TGF- α 所触发^[11]; 这些动物行三分之二肝切除术后, 肝细胞没有表现出明显再生, 也无肝脏HGF的表达, 而c-Met表达下降^[9]. 四氯化碳(CCl₄)所诱发肝硬化行部分肝切除术后c-Met表达亦减少^[10]. 体外缺氧情况下, 内皮细胞、HSCs转化的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)中HGF表达及肝细胞中c-Met表达均明显减少^[9], 其机制有待进一步阐明. 通过抑制HGF/c-Met通路介导的增生, 可导致缺氧时肝再生失败.

1.4 肝纤维化与缺氧 大量研究表明, 缺氧可能通过介导慢性炎症、激活HSCs、诱发上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管增生等机制参与肝纤维化的发生发展. 纤维化的肝组织中HIF-1 α 表达升高^[12], 在诱导小鼠肝纤维化的过程中发挥作用; HIF-1 α 基因缺失小鼠肝纤维化程度显著轻于对照组小鼠^[13]. 缺氧可能通过诱导多种分子转录因子(主要有: HIF-1 α 、NF- κ B)参与肝纤维化过程^[14-17]. 缺氧可刺激Kupffer细胞参与肝纤维化进程. Copple等^[18]研究发现, 缺氧可通过激活HIF-1 α 调节Kupffer细胞中一系列细胞因子的表达, 这些细胞因子可能通过旁分泌作用于HSCs或SECs, 参与肝纤维化的进展. 缺氧可通过激活NF- κ B通路上调巨噬细胞中炎症分子的表达参与肝纤维化^[19,20]. 在肝纤维化发展过程中, 肝细胞通过EMT转化是MFB的一个重要来源^[21]. 最近有研究^[22]表明, 缺氧通过激活抗凋亡蛋白Bcl-2/调节转录因子Twist1的协同作用促进EMT转化. Copple等^[23]利用HIF-1 α 基因敲除小鼠进行研究发现, 缺氧能增加原代小鼠肝细胞 α -SMA和波形蛋白等MFB标志分子的表达, 提示缺氧能够刺激肝细胞EMT, 促进肝纤维化.

肝内血管增生和肝纤维化有着密切的联系. 研究发现: 在不同原因引发的肝纤维化中, 肝内新生血管数量和肝纤维化的程度呈正比, 和肝纤维化的可逆性呈反比^[24]. 在纤维化肝脏的低氧区域, 肝细胞以及星状细胞表达

慢性肝病发病机制的研究一直是肝病研究热点,但更多是着眼于某细胞因子对乙型肝炎慢性化发展中某一过程的影响。本文从更为宏观的角度较广泛探讨了慢性肝病与缺氧的相互影响,重点说明了缺氧是肝损伤和血管增生之间重要的中介环节。

VEGF. 在肝纤维化进展过程中伴随的或人为造成的肝组织缺氧通过其效应分子HIF-1 α 上调HSCs、SECs中VEGF、血管生成素等基因表达,诱导SECs向毛细血管内皮转化^[25],导致肝窦表面筛孔数量明显减少甚至消失^[26],这种肝内结构的异常改变将促进肝纤维化,导致肝内血管阻力增加、门静脉高压形成。

慢性肝损伤时血管增生是疾病进展的关键因素,一些研究^[27-31]已阐明急慢性肝病时血管增生对肝纤维化的促进作用。血管增生是一个缺氧刺激和各种生长因子依赖的过程。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-2是一个促血管增生和肝纤维化因子,能够抑制内皮细胞凋亡并与VEGF起协同作用,但与VEGF相反,FGF-2对缺氧不敏感。缺氧和VEGF诱导产物在同一部位出现,但FGF-2表达较晚且与VEGF诱导产物分布不一致,表明肝细胞缺氧时血管增生首先由VEGF介导,而FGF-2可能后期对血管增生的维持发挥作用^[31]。

缺氧激活HSCs参与肝纤维化。Copples等^[32]将HSCs在缺氧条件下培养发现,缺氧可以直接和通过HIF-1 α 间接调节HSCs,从而起到促纤维化作用。在正常大鼠肝组织,通过双重免疫染色法检测结蛋白阳性的静止HSCs细胞未发现VEGF、血管生成素-1、Flt-1、Flk-1或Tie-2的表达^[32]。慢性肝损伤时,HSCs临近肝细胞、Kupffer细胞、SECs和血小板等通过旁分泌作用可分泌多种细胞因子,作用于HSCs并使之出现MFB表型转化。当HSCs转化的MFB暴露于缺氧、缺氧介导介质、重组人VEGF和血管生成素-1时可引起依赖于Ras/ERK通路的细胞迁移和趋化,并主要通过VEGFR-2/Flk-1途径而被激活。激活的HSCs可自分泌TGF- β 、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、内皮素(endothelin, ET)等细胞因子使活化得以持续。通过自分泌和旁分泌机制导致HSCs的持续激活是肝纤维化发生发展的关键环节。激活的HSCs大量增殖并分泌过量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)从而促进肝纤维化的形成。

小叶内HSCs比肝内门静脉周围的MFB更容易受到缺氧的影响。研究^[33]发现,HSCs转化而来的MFB比汇管区的MFB表达更多缺氧相关基因。在缺氧愈合反应初期,HSCs获得促血管生成基因表型并迁移到纤维界面的隔膜,促

进纤维化发生和血管生成。在选择性动脉缺血的动物模型中发现,胆管上皮细胞在缺血48 h后表达VEGF并出现增生,但强血管增生仅出现在汇管区,纤维化反应非常有限^[5],表明伴有HSCs活化的小叶内血管增生对肝纤维化发生可能是必需的。

1.5 门静脉高压与缺氧 肝硬化时肝细胞缺氧除由于肝内动静脉分流、肝窦区减少和肝窦毛细血管化^[34]外,还包括HSCs在血管腔密度增大和覆盖增多、血管收缩剂产生过度^[35-37]。由于HSCs的收缩特性,导致肝窦血管收缩,入肝血流减少,加重缺氧。缺氧及HIF-1上调ET-1、ET-1受体及ET-B受体导致的血管收缩进一步加剧局部缺氧。肝内无数扭曲的新生血管和围绕肝再生结节的异常纤维修复一同进展^[34,38],最终导致肝硬化时肝脏重构和门体侧支分流。

门脉高压以肝内血管阻力增加和广泛的门体侧支循环形成为特征。除了机械机制外,门体侧支循环形成至少部分归因于VEGF诱导的血管增生^[39]、内脏高动力循环和门静脉血流增加。在小鼠和大鼠门脉高压模型中存在时间依赖性的CD31增加(CD31是血管内皮细胞特异性标志物),在不同的内脏区域存在时间依赖性的促血管增生物质VEGF、VEGFR-2/Flk-1水平升高。使用抑制VEGFR-2/Flk-1受体的单克隆抗体,可减少50%门体侧支循环形成^[39]。实验表明,CCl₄诱导肝硬化大鼠肝脏和内脏的新生血管形成与缺氧和VEGF-A、血管生成素-1、血管生成素-2和胎盘生长因子的过表达有关^[40],说明缺氧是肝损伤和血管增生之间重要的中介环节。

2 慢性肝病时缺氧相关治疗策略

2.1 肝纤维化时HIF-1 α 相关治疗策略 HIF-1 α 是肝纤维化的主要调节因子,从理论角度来看,针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗可能是一种治疗肝纤维化的有效方法。VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼通过抗血管增生和抑制HSCs的增殖具有抗肝纤维化作用^[41]。但在肿瘤动物的实验研究中发现,抗血管生成治疗倾向作用于不成熟的新生血管;同时能促进新生血管的成熟和血管重塑,而成熟的血管对抗血管生成治疗的敏感性大为下降;此外抗血管生成治疗会进一步造成局部组织缺氧加重^[42],值得引起注意。最近的研究结果

应用要点

本文探讨了HIF-1 α 在慢性肝病发病机制中的研究成果,为肝纤维化时采取针对HIF-1 α 及其下游靶位的治疗以及慢性肝病时采取改善肝脏微循环纠正肝脏缺氧的治疗提供了理论依据;对今后进一步研究慢性肝病的发病机制具有借鉴作用。

对于抑制VEGF可促进肝纤维化恢复这一观念提出了质疑。Yang等^[43]在胆汁淤积性肝纤维化小鼠模型中发现,以VEGF中和抗体阻断VEGF的作用,虽然阻止肝纤维化的进展,但却抑制了肝组织修复和纤维化愈合;提示研究者应考虑到肝纤维化过程中抗VEGF治疗的双重作用。近年来,肝纤维化的研究取得了长足进展,治疗上证实肝纤维化与一定程度的肝硬化是可逆的,部分药物可促进肝纤维化逆转,尤其是中医药具有较好的综合疗效^[44]。一些中药制剂可影响HIF-1 α 及其下游靶位基因表达发挥抗肝纤维化作用。朱丹等^[45]研究发现,复方鳖甲软肝片可明显下调肝纤维化大鼠肝组织中HIF-1 α mRNA、VEGF mRNA、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) mRNA表达。尚立芝等^[46]研究表明,柴胡疏肝散可能通过干预TGF- β /Smad信号转导途径,抑制TGF- β 1基因表达,阻止肝纤维化进展。最近, Hsu等^[47]研究发现,绿茶多酚可通过直接抑制HIF-1 α 、Akt信号通路及其下游靶基因VEGF表达而明显改善BDL(胆总管结扎)大鼠肝内血管增生、肝纤维化和门体分流。

2.2 药物对肝脏微循环的改善作用 缺氧可引起或加重肝损伤,因此通过积极纠正缺氧可改善慢性肝损伤及其所引发的肝纤维化乃至肝硬化等病变。一些药物通过改善肝脏微循环从而可改善慢性肝损伤时缺氧状态。丹参可减少血小板聚集,加速微循环血流,解除微血管痉挛,从而具有保护肝脏,促进坏死肝细胞修复等作用。刘腊香等^[48]利用复方丹参注射液治疗肝硬化患者的临床研究显示,治疗60 d后流经肝脏的微血流量明显增加。山莨菪碱能解除微血管痉挛,从而改善肝脏微循环。王子骥等^[49]在病毒性肝炎与微循环障碍的研究中发现,应用山莨菪碱治疗后光镜及电镜下动物肝脏微循环障碍明显改善,肝脏病理损伤减轻。肝素具有抗凝、降低血黏度作用,可改善肝脏微循环。郝菁华等^[50]对34例慢性乙型肝炎患者的临床研究表明,使用肝素/低分子量肝素治疗后肝窦腔瘀血、肝细胞肿胀明显减轻,SECs上窗孔、基底膜和狄氏腔内胶原纤维沉积等病理改变均有不同程度改善。应该指出,肝损伤往往是慢性肝病和缺氧恶性循环的始动因素,因此,及早去除肝损伤病因、积极保肝治疗仍然是改

善慢性肝病预后的关键。对于肝脏炎症,无论是否存在有效的病因疗法,均应考虑实施抗炎保肝治疗。对于缺乏有效病因治疗或暂不能进行病因治疗的部分患者,更应考虑抗炎保肝治疗^[51]。

3 结论

慢性肝损伤和肝组织缺氧互为因果。随着肝损伤的持续进展,缺氧区域不断扩大,缺氧导致HIF-1 α 激活, HIF-1 α 可能通过复杂的信号通路触发肝血管增生并最终导致肝纤维化、肝硬化和门静脉高压。血管增生是一把“双刃剑”,其是肝损伤时纠正肝组织缺血缺氧、促进肝组织成功修复所必需,但在慢性肝病状态下,VEGF所诱导生成的新生血管具有不成熟性和高渗透率,无法完全纠正肝脏缺氧状态,持续缺氧进一步加重肝损伤并最终刺激胶原蛋白过量生成和肝纤维化。随着对肝纤维化发生发展过程中HIF-1 α 及其下游靶位参与机制的深入认识,针对HIF-1 α 及其下游靶位的干预研究亦将不断走向深入。此外,改善肝脏微循环的药物在动物和人体研究中显示出对肝损伤的积极治疗作用,为慢性肝病的治疗提供了更多手段。由于缺氧与慢性肝病之间涉及到复杂的信号通路,其确切调控机制仍需要大量的研究工作去进一步揭示,以期更有效地治疗慢性肝病患者。

4 参考文献

- 1 Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5447-5454 [PMID: 1448077 DOI: 10.1128/mcb.12.12.5447]
- 2 Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268: 21513-21518 [PMID: 8408001]
- 3 Minamishima YA, Moslehi J, Padera RF, Bronson RT, Liao R, Kaelin WG. A feedback loop involving the Phd3 prolyl hydroxylase tunes the mammalian hypoxic response in vivo. *Mol Cell Biol* 2009; 29: 5729-5741 [PMID: 19720742 DOI: 10.1128/mcb.00331-09]
- 4 Martin H, Sarsat JP, Lerche-Langrand C, Housset C, Balladur P, Toutain H, Albaladejo V. Morphological and biochemical integrity of human liver slices in long-term culture: effects of oxygen tension. *Cell Biol Toxicol* 2002; 18: 73-85 [PMID: 12046692]
- 5 Beaussier M, Wendum D, Fouassier L, Rey C, Barbu V, Lasnier E, Lienhart A, Scoazec JY,

- Rosmorduc O, Housset C. Adaptive bile duct proliferative response in experimental bile duct ischemia. *J Hepatol* 2005; 42: 257-265 [PMID: 15664253 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.025]
- 6 Fouassier L, Beaussier M, Schiffer E, Rey C, Barbu V, Mergey M, Wendum D, Callard P, Scoazec JY, Lasnier E, Stieger B, Lienhart A, Housset C. Hypoxia-induced changes in the expression of rat hepatobiliary transporter genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G25-G35 [PMID: 17615179 DOI: 10.1152/ajpgi.00175.2006]
 - 7 Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, Johnson RS, Haddad GG, Karin M. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature* 2008; 453: 807-811 [PMID: 18432192 DOI: 10.1038/nature06905]
 - 8 Bockhorn M, Goralski M, Prokofiev D, Dammann P, Grünwald P, Trippler M, Biglarnia A, Kamler M, Niehues EM, Frilling A, Broelsch CE, Schlaak JF. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy. *J Surg Res* 2007; 138: 291-299 [PMID: 17275844 DOI: 10.1016/j.jss.2006.07.027]
 - 9 Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Chignard N, Housset C, Poupon R, Rosmorduc O. Hepatocyte growth factor and c-Met inhibition by hepatic cell hypoxia: a potential mechanism for liver regeneration failure in experimental cirrhosis. *Am J Pathol* 2002; 160: 613-620 [PMID: 11839582 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64881-x]
 - 10 Masson S, Scotté M, François A, Coeffier M, Provot F, Hiron M, Ténrière P, Fallu J, Salier JP, Daveau M. Changes in growth factor and cytokine mRNA levels after hepatectomy in rat with CCl(4)-induced cirrhosis. *Am J Physiol* 1999; 277: G838-G846 [PMID: 10516150]
 - 11 Schiffer E, Housset C, Cacheux W, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Rey C, Clergue F, Poupon R, Barbu V, Rosmorduc O. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 307-314 [PMID: 15660382 DOI: 10.1002/hep.20538]
 - 12 Jeong WI, Do SH, Yun HS, Song BJ, Kim SJ, Kwak WJ, Yoo SE, Park HY, Jeong KS. Hypoxia potentiates transforming growth factor-beta expression of hepatocyte during the cirrhotic condition in rat liver. *Liver Int* 2004; 24: 658-668 [PMID: 15566519 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0961.x]
 - 13 Moon JO, Welch TP, Gonzalez FJ, Copple BL. Reduced liver fibrosis in hypoxia-inducible factor-1alpha-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G582-G592 [PMID: 19136383 DOI: 10.1152/ajpgi.90368.2008]
 - 14 Yee Koh M, Spivak-Kroizman TR, Powis G. HIF-1 regulation: not so easy come, easy go. *Trends Biochem Sci* 2008; 33: 526-534 [PMID: 18809331 DOI: 10.1016/j.tibs.2008.08.002]
 - 15 Bandyopadhyay RS, Phelan M, Faller DV. Hypoxia induces AP-1-regulated genes and AP-1 transcription factor binding in human endothelial and other cell types. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1264: 72-78 [PMID: 7578260 DOI: 10.1016/0167-4781(95)00116-x]
 - 16 Lee K A, Burgoon LD, Lamb L, Dere E, Zacharewski TR, Hogenesch JB, LaPres JJ. Identification and characterization of genes susceptible to transcriptional cross-talk between the hypoxia and dioxin signaling cascades. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 1284-1293 [PMID: 17040097 DOI: 10.1021/tx060068d]
 - 17 Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kappaB in hypoxic inflammation. *J Physiol* 2008; 586: 4055-4059 [PMID: 18599532 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.157669]
 - 18 Copple BL, Bai S, Moon JO. Hypoxia-inducible factor-dependent production of profibrotic mediators by hypoxic Kupffer cells. *Hepatol Res* 2010; 40: 530-539 [PMID: 20412331 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00635.x]
 - 19 Luedde T, Schwabe RF. NF-kB in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
 - 20 Koong AC, Chen EY, Mivechi NF, Denko NC, Stambrook P, Giaccia AJ. Hypoxic activation of nuclear factor-kappa B is mediated by a Ras and Raf signaling pathway and does not involve MAP kinase (ERK1 or ERK2). *Cancer Res* 1994; 54: 5273-5279 [PMID: 7923153]
 - 21 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347 [PMID: 17562716 DOI: 10.1074/jbc.M700194200]
 - 22 Liu K, Sun B, Zhao X, Wang X, Li Y, Qiu Z, Gu Q, Dong X, Zhang Y, Wang Y, Zhao N. Hypoxia induced epithelial-mesenchymal transition and vasculogenic mimicry formation by promoting Bcl-2/Twist1 cooperation. *Exp Mol Pathol* 2015; 99: 383-391 [PMID: 26318343 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.08.009]
 - 23 Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver Int* 2010; 30: 669-682 [PMID: 20158611 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02205.x]
 - 24 Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-620 [PMID: 19157625 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.011]
 - 25 Tijeras-Raballand A, Hainaud-Hakim P, Contreres JO, Gest C, Le Henaff C, Levy BI, Pocard M, Soria C, Dupuy E. Rosuvastatin counteracts vessel arterialisatation and sinusoid capillarisation, reduces tumour growth, and prolongs survival in murine hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 640797 [PMID: 21528105 DOI: 10.1155/2010/640797]
 - 26 Straub AC, Stolz DB, Ross MA, Hernández-Zavala A, Soucy NV, Klei LR, Barchowsky A. Arsenic stimulates sinusoidal endothelial cell capillarization and vessel remodeling in mouse liver. *Hepatology* 2007; 45: 205-212 [PMID: 17187425 DOI: 10.1002/hep.21444]
 - 27 Rosmorduc O, Wendum D, Corpechot C, Galy B, Sebbagh N, Raleigh J, Housset C, Poupon R. Hepatocellular hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in experimental biliary cirrhosis. *Am*

同行评价

本文综述了HIF-1α在慢性肝病发病机制中的研究成果,对目前的治疗也提供了新的依据与方案.本文题目简洁明了,正文结构紧凑,论点明确,论据充分,内容新颖、详实,干预及结论部分可操作性强,对临床有较大的指导意义.

- J Pathol* 1999; 155: 1065-1073 [PMID: 10514389 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65209-1]
- 28 Corpechot C, Barbu V, Wendum D, Kinnman N, Rey C, Poupon R, Housset C, Rosmorduc O. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 1010-1021 [PMID: 11981751 DOI: 10.1053/jhep.2002.32524]
 - 29 Ankoma-Sey V, Matli M, Chang KB, Lalazar A, Donner DB, Wong L, Warren RS, Friedman SL. Coordinated induction of VEGF receptors in mesenchymal cell types during rat hepatic wound healing. *Oncogene* 1998; 17: 115-121 [PMID: 9671320 DOI: 10.1038/sj.onc.1201912]
 - 30 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Masaki T, Fukui H. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* 2003; 52: 1347-1354 [PMID: 12912869 DOI: 10.1136/gut.52.9.1347]
 - 31 Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Caligiuri A, Cravanzola C, Compagnone A, Colombatto S, Marra F, Pinzani M, Parola M. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 2007; 170: 1942-1953 [PMID: 17525262 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060887]
 - 32 Copple BL, Bai S, Burgoon LD, Moon JO. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates the expression of genes in hypoxic hepatic stellate cells important for collagen deposition and angiogenesis. *Liver Int* 2011; 31: 230-244 [PMID: 20880076 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02347.x]
 - 33 Bosselut N, Housset C, Marcelo P, Rey C, Burmester T, Vinh J, Vaubourdolle M, Cadoret A, Baudin B. Distinct proteomic features of two fibrogenic liver cell populations: hepatic stellate cells and portal myofibroblasts. *Proteomics* 2010; 10: 1017-1028 [PMID: 20049859 DOI: 10.1002/pmic.200900257]
 - 34 Onori P, Morini S, Franchitto A, Sferra R, Alvaro D, Gaudio E. Hepatic microvascular features in experimental cirrhosis: a structural and morphometrical study in CCl₄-treated rats. *J Hepatol* 2000; 33: 555-563 [PMID: 11059860 DOI: 10.1034/j.1600-0641.2000.033004555.x]
 - 35 Housset C, Rockey DC, Bissell DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9266-9270 [PMID: 8415690 DOI: 10.1073/pnas.90.20.9266]
 - 36 Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and in vivo. *J Clin Invest* 1993; 92: 1795-1804 [PMID: 8408632 DOI: 10.1172/JCI116769]
 - 37 Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, Carayon A, Vallee P, Rey C, Housset C. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998; 27: 472-480 [PMID: 9462646 DOI: 10.1002/hep.510270222]
 - 38 Rappaport AM, MacPhee PJ, Fisher MM, Phillips MJ. The scarring of the liver acini (Cirrhosis). Tridimensional and microcirculatory considerations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983; 402: 107-137 [PMID: 6420982]
 - 39 Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2005; 43: 98-103 [PMID: 15893841 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.022]
 - 40 Tugues S, Fernandez-Varo G, Muñoz-Luque J, Ros J, Arroyo V, Rodés J, Friedman SL, Carmeliet P, Jiménez W, Morales-Ruiz M. Antiangiogenic treatment with sunitinib ameliorates inflammatory infiltrate, fibrosis, and portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2007; 46: 1919-1926 [PMID: 17935226 DOI: 10.1002/hep.21921]
 - 41 Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, Bjarnason GA, Christensen JG, Kerbel RS. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232-239 [PMID: 19249681 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.021]
 - 42 魏于全, 赫捷. 肿瘤学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 118-119
 - 43 Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, Mukhopadhyay D, Schuppan D, Bi Y, Simonetto D, Shah VH. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1339-50.e1 [PMID: 24503129 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061]
 - 44 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 866-870
 - 45 朱丹, 陈芝芸, 王利群, 严茂祥, 蔡丹莉. 复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠肝脏低氧诱导因子1 α 及其下游分子mRNA表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2012; 20: 293-296
 - 46 尚立芝, 王付, 王琦, 苗小玲, 甘陈菲, 张慧娜, 王帮众. 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠TGF- β 1/Smad 信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 125-128
 - 47 Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Huo TI, Lee WS, Lin HC, Lee SD. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126: 633-644 [PMID: 24063570 DOI: 10.1042/CS20130215]
 - 48 刘腊香, 张冬平, 刘胜勇, 任松, 江涛, 张泽波, 李宏杰, 李学军, 秦如松, 杨志勇. 复方丹参注射液对肝硬化患者门脉微循环及肝门脉血流动力学影响的临床研究. 微循环学杂志 2002; 12: 314
 - 49 王子骥, 徐有青, 卢青, 王颖. 肝损伤模型家兔的微循环障碍山莨菪碱治疗作用的实验研究. 中华传染病杂志 1997; 15: 36-37
 - 50 郝菁华, 石军, 任万华, 韩国庆, 朱菊人, 王万忠, 王书运, 谢英渤. 肝素在慢性乙型肝炎治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2002; 18: 109-110
 - 51 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中国实用内科杂志 2014; 34: 152-162

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



林奇综合征的风险管理

沈燕如, 冶生芳, 索朗央金, 陈晓红

沈燕如, 西藏自治区人民医院 西藏自治区高原病研究所
西藏自治区拉萨市 850000

冶生芳, 西藏自治区人民医院检验科 西藏自治区拉萨市
850000

索朗央金, 陈晓红, 西藏自治区人民医院消化内科 西藏自
治区拉萨市 850000

沈燕如, 住院医师, 主要从事高原地区消化系统肿瘤的临床研究.

作者贡献分布: 资料收集及论文撰写由沈燕如完成; 论文修改
由冶生芳与索朗央金完成; 论文审批由陈晓红完成.

通讯作者: 陈晓红, 主治医师, 850000, 西藏自治区拉萨市林
廓北路18号, 西藏自治区人民医院消化内科.
zghnsyzlkzy@163.com
电话: 0891-6333324

收稿日期: 2016-02-27

修回日期: 2016-03-27

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-18

China. zghnsyzlkzy@163.com

Received: 2016-02-27

Revised: 2016-03-27

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-18

Abstract

Lynch syndrome has been known as hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), and it is a dominantly inherited cancer syndrome caused by genetic mutations in cell mismatch repair genes, often leading to digestive system and female reproductive system tumors. At present, there is a high misdiagnosis rate for Lynch syndrome. This paper reviews the latest progress in Lynch syndrome risk management with regards to its monitoring, surgical treatment, pharmaceutical treatment, life style improvement and screening.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lynch syndrome; Mismatch repair gene; Tumor; Risk management

Shen YR, Ye SF, Suo-Lang YJ, Chen XH. Lynch syndrome risk management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2191-2197 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2191>

摘要

林奇综合征曾被称为遗传性非息肉病性结直肠癌, 是一种显性遗传性癌症综合征, 由细胞错配修复基因的可遗传突变引起, 易导致消化系统及女性生殖系统等肿瘤。目前, 林奇综合征的误诊漏诊率极高, 本文就林奇

背景资料

林奇综合征是一种显性遗传性癌症综合征, 表现为肿瘤倾向特征的综合征, 包括患某些特定癌症的患病风险明显升高, 多种原发肿瘤的高发病率, 并且没有典型危险因素。但临床上重视度不高, 误诊漏诊率极高, 了解林奇综合征的风险管理可为临床上提供理论基础, 具有十分重要的临床及科研意义。

同行评议者

张鹏, 副研究员, 同济大学附属第十人民医院普外科; 陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Lynch syndrome risk management

Yan-Ru Shen, Sheng-Fang Ye, Yang-Jin Suo-Lang, Xiao-Hong Chen

Yan-Ru Shen, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Institute of High Altitude Sickness of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Sheng-Fang Ye, Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Yang-Jin Suo-Lang, Xiao-Hong Chen, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiao-Hong Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, 18 Linkuo North Road, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region,

■ 研究前沿

本文就林奇综合征监测、手术、药物、生活方式、筛查等风险管理的最新进展做报道, 让读者对林奇综合征新的研究进展有了一定的认识, 为进一步指导临床和科研奠定了较好的理论基础。

综合征监测、手术、药物、生活方式、筛查等风险管理的最新进展做一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 林奇综合征; 错配修复基因; 肿瘤; 风险管理

核心提示: 本文就林奇综合征监测、手术、药物、生活方式、筛查等风险管理方面进行了详实的分析和阐述, 内容较丰富, 学术价值良好, 对临床也有一定的借鉴作用。

沈燕如, 冶生芳, 索朗央金, 陈晓红. 林奇综合征的风险管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2191-2197 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2191>

0 引言

林奇综合征(Lynch syndrome, LS)曾被称为遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种显性遗传性癌症综合征, 由细胞错配修复(mismatch repair, MMR)基因的可遗传突变引起, 表现为易患结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、小肠癌等肿瘤。MMR系统组成复杂, 作用是检测和纠正DNA复制错误, 而*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*是翻译MMR蛋白质的基因^[1-3]。目前LS的诊断标准主要有Amsterdam I标准、Amsterdam II标准及Bethesda指南, 敏感性和特异性均为60%和70%^[4,5]。LS是最常见的遗传性结直肠癌综合征, 发病率约为1/440, 占结直肠癌总数的2%-3%, 美国每35例结直肠癌就有1例源于LS^[6], 但目前LS误诊漏诊率极高。2015年7月美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)发布了《林奇综合征诊断和管理指南》^[6](以下简称AGA指南), 结合2014年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的《遗传/家族高风险评估-结直肠癌》^[7](以下简称NCCN指南)和2013年欧洲专家组发布的《林奇综合征临床管理指南》^[8](以下简称欧洲指南)里的建议和指导方针, 本文就LS的监测、手术、药物、生活方式和筛查等风险管理方面的进展做一阐述。

1 监测

LS具有肿瘤倾向特征, 使某些特定癌症在没

有典型危险因素参与的情况下患病风险明显增高。LS患者患结直肠癌风险高达75%, 中位年龄为44-61岁^[9-12]。普通人群中的结直肠癌约10%发生在50岁之前, 而LS的结直肠癌患者约50%在50岁之前就出现结直肠癌病灶, 并且10年内出现第二个原发病灶的风险约为15%-20%, 20年内为40%-50%风险, 而30年内>60%^[13,14]。LS患者从出现结直肠息肉到发展为结直肠癌的平均时间比普通人群短得多, 可能在2-3年内息肉即可发展为癌, 而普通人群息肉恶变的时间>4年^[15]。但有研究发现LS结直肠癌患者的总体存活率高于散发性结直肠癌患者, 前者的5年生存率为82.5%, 而后者5年生存率为56.4%^[16]。为NCCN指南建议, 根据LS患者的家庭史和基因型, 应从20-25岁开始每年进行一次或两次结肠镜检查用以监视并切除息肉以减少结直肠癌的发生。通常在LS家族中最早被诊断为结直肠癌的成员届时年龄的基础上推前5-10年时开始考虑结肠镜检查, 癌症在早期被识别可改善整体生存率^[8,17]。而AGA指南亦建议对LS患者进行结肠镜监测, 间隔时间则为1-2年。

LS患子宫内膜癌风险约为60%, 8%-9%子宫内膜癌源于LS, 7%-21%子宫内膜癌合并卵巢癌源于LS^[6,18,19]。在确诊后10年内幸存的LS结直肠癌女性患者中, 多达26%的人可能在此期间患原发性子宫内膜癌^[20]。MSH2或MSH6突变者患子宫内膜癌风险最高, 高达44%^[21]。子宫内膜癌的症状包括异常子宫出血和疼痛, 这通常是容易被患者察觉的早期指标。约有2%的卵巢癌是源于LS, 女性LS患者患卵巢癌风险为6.7%-12.0%, 而55%的LS卵巢癌患者同时或异时合并另一LS相关癌症^[19,22,23]。在LS中诊断卵巢癌的平均年龄主要在40-50岁, 高达30%的LS相关卵巢癌在35岁之前被诊断^[19,24]。欧洲指南建议可从35-40岁开始每1-2年进行妇科检查、阴道超声或针吸活组织检查来监测子宫内膜癌和卵巢癌的癌前病变或早期癌症。

约5%-13%的胃癌源于LS, 男性多于女性, 平均年龄为55岁, 肠型胃癌及弥漫型胃癌均有可能出现^[23,25-27]。多于6%的由*MLH1*和*MSH2*突变引起的LS发展为小肠癌的中位年龄为50岁左右, *MSH6*突变为54岁^[23]。肾盂移行细胞癌在普通人群是极其罕见的。相比之下, LS患者在

■ 相关报道
目前, 关于林奇综合征的遗传基础的研究较多, 林奇综合征患者患肿瘤风险受到细胞错配修复基因突变的强烈影响, 同时也受到基因-环境相互作用的影响。

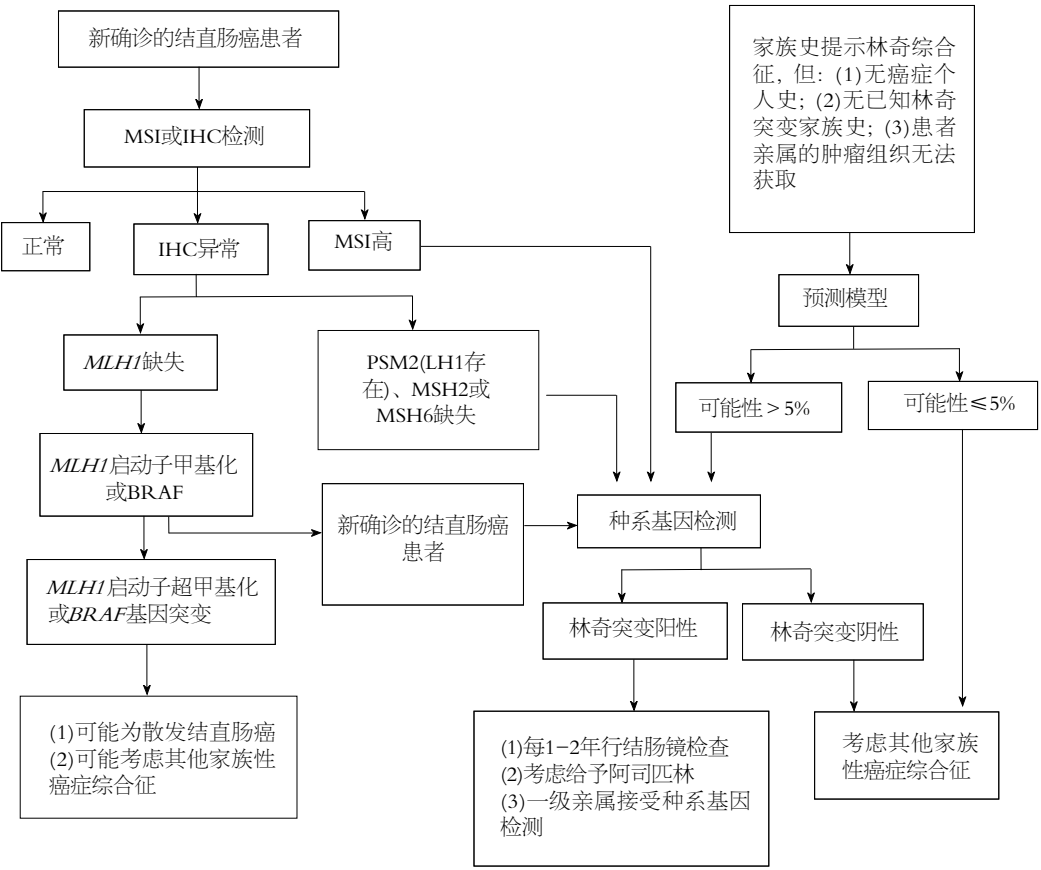


图 1 林奇综合征临床决策流程图.

70岁左右患肾盂移行细胞癌的概率为8%, 中位年龄为58-62岁. 最近的数据显示LS患者患膀胱癌的风险为正常人的2-4倍, MSH2突变的LS患者在70岁左右患尿道癌的概率可能接近或超过20%^[28,29]. 在LS患者中, 皮脂肿瘤的发病率已高达9%, 发病年龄更常出现在60岁之前(中位年龄56岁), 病灶多个而非孤立^[30]. 对LS患者的死亡原因分析发现, 61%癌症相关死亡与结直肠癌和子宫内膜癌无关, 而是其他癌症(胃癌、小肠癌、泌尿系恶性肿瘤等)引起的死亡^[31]. 有些医生可能会考虑行小肠X线和/或胃镜检查排查上消化道癌症, 尿液细胞学检查或超声排查移行细胞癌, 但缺乏有效的循证依据. 欧洲指南只推荐胃癌发病率较高国家中的LS家族或者幽门螺杆菌感染史>25年的LS患者, 可从30-35岁开始每1-2年进行胃镜监测; 而通过尿脱落细胞学检查和超声检查来监测泌尿道肿瘤只推荐用于研究.

2 手术

LS患者结直肠癌治疗应该行部分结肠切除术还是全结肠切除术至今仍存在争议. 研究^[32]表

明, 部分结肠切除术后10年内再发结直肠癌概率为16%. 因此有外科医生可能会选择给LS并诊断结直肠癌的患者行全/次全结肠切除术, 但由此会影响患者术后生存质量^[33]. 欧洲指南建议在行全/次全结肠切除术前应进行优点及缺点的讨论研究.

完成生育后预防性切除子宫和双侧卵巢基本被大众认可. 因为对卵巢癌和子宫内膜癌缺乏有效的监督, 并且在预防手术后该两种肿瘤风险明显降低^[34]. LS子宫内膜癌的平均发病年龄是55岁, 有建议行经腹全子宫切除术和双边输卵管卵巢切除手术的年龄为50岁^[35]. 而欧洲指南建议预防性切除子宫和双侧卵巢手术年龄为40岁, 可与结直肠癌手术同台进行.

3 药物预防

Rothwell等^[36]一项包含8个预防心血管疾病随机试验的荟萃分析发现, 服用阿司匹林5年后结直肠癌风险降低. Burn等^[37]一项包含1009例LS患者的随机对照试验发现服用阿司匹林至少2年后LS相关癌症发病率降低, 且服药剂量与癌症发病率呈负相关. AGA及欧洲指南均

■ 创新盘点

本文分5部分系统地介绍林奇综合征的风险管理, 且附录林奇综合征的临床决策流程图, 有效指导临床实践过程中林奇综合征患者的管理。

建议LS患者每日服用阿司匹林预防癌症发生。但推荐服用阿司匹林的最佳开始年龄及剂量尚未提出。普通人群中避孕药可降低子宫内膜癌和卵巢癌的风险, 而对部分LS的女性也有该效果^[38]。

4 生活方式

LS患者患癌症风险受生活方式的影响, 多项研究表明吸烟与高质量指数(body mass index, BMI)的LS患者患结直肠癌风险更高, 而水果和膳食纤维饮食会降低腺癌风险^[39-42]。另有前瞻性研究^[43]发现高热量的饮食习惯者腺癌风险增加。故欧洲指南建议LS患者体质量保持在正常范围内, 避免吸烟。

5 筛查

LS的识别需要多个步骤, 包括典型特征的识别和适当的测试和/或转介遗传学提供者。系统收集、记录和评估家族史是高度可变的, 极少病理学家能认出LS的组织学特征。考虑到这些局限性, 普遍筛查成为一种有效识别个人和高危家庭成员LS的办法。LS筛查是通过评价所有结直肠癌和/或子宫内膜癌患者是否有MMR缺陷。指南均建议对结直肠癌和子宫内膜癌患者进行微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)或免疫组织化学(immunological histological chemistry, IHC)检测, 来筛查LS。NCCN指南建议的筛查流程是用改良的Bethesda指南先筛选患者, 然后通过MSI或IHC检测MMR基因表达状态, 最后进行基因测序验证。AGA指南附有临床决策流程图(图1), 指导临床医生对LS患者进行管理。普遍筛查结直肠癌和子宫内膜癌患者的研究表明, 多达70%的LS患者不符合Amsterdam或Bethesda的诊断标准^[44]。普遍筛查LS被认为符合成本效益^[45-48]。

6 结论

LS的遗传学复杂, 而基因与环境相互作用仍需进一步探究。如何有效识别和适当管理LS患者的指南和共识将继续完善。而临床医生需不断学习相关知识和进展, 从而能有效识别LS患者和管理他们的健康状况, 由此改善其预后及生存质量。

7 参考文献

1 Weissman SM, Burt R, Church J, Erdman S,

- Hampel H, Holter S, Jaspersion K, Kalady MF, Haidle JL, Lynch HT, Palaniappan S, Wise PE, Senter L. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns* 2012; 21: 484-493 [PMID: 22167527 DOI: 10.1007/s10897-011-9465-7]
- 2 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 42-65 [PMID: 19125127 DOI: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db]
- 3 Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sánchez-Heras AB, Castillejo MI, Rojas E, Barberá VM, Cigüenza S, Lopez JA, Piñero O, Román MJ, Martínez-Escoriza JC, Guarinos C, Perez-Carbonell L, Aranda FI, Soto JL. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One* 2013; 8: e79737 [PMID: 24244552 DOI: 10.1371/journal.pone.0079737]
- 4 Liu T, Wahlberg S, Burek E, Lindblom P, Rubio C, Lindblom A. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 17-25 [PMID: 10564582]
- 5 Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet* 2000; 37: 641-645 [PMID: 10978352]
- 6 Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015; 149: 777-782; quiz e16-e17 [PMID: 26226577 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.036]
- 7 Hampel H. NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 829-831 [PMID: 24853227]
- 8 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling IM, Genuardi M, Heinimann K, Hes FJ, Hodgson SV, Karagiannis JA, Lalloo F, Lindblom A, Mecklin JP, Möller P, Myrholm T, Nagengast FM, Parc Y, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Sijmons RH, Tejpar S, Thomas HJ, Rahner N, Wijnen JT, Järvinen HJ, Möslin G. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-823 [PMID: 23408351 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304356]
- 9 Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 229-240 [PMID: 23604856 DOI: 10.1007/s10689-013-9615-1]
- 10 Pérez-Cabornero L, Infante M, Velasco E, Lastra E, Miner C, Durán M. Genotype-phenotype correlation in MMR mutation-positive families with Lynch syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:

- 1195-1201 [PMID: 23588873 DOI: 10.1007/s00384-013-1685-x]
- 11 Ramsoekh D, Wagner A, van Leerdam ME, Dooijes D, Tops CM, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Cancer risk in MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers; different risk profiles may influence clinical management. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7: 17 [PMID: 20028567 DOI: 10.1186/1897-4287-7-17]
 - 12 Choi YH, Cotterchio M, McKeown-Eyssen G, Neerav M, Bapat B, Boyd K, Gallinger S, McLaughlin J, Aronson M, Briollais L. Penetrance of colorectal cancer among MLH1/MSH2 carriers participating in the colorectal cancer familial registry in Ontario. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7: 14 [PMID: 19698169 DOI: 10.1186/1897-4287-7-14]
 - 13 Win AK, Parry S, Parry B, Kalady MF, Macrae FA, Ahnen DJ, Young GP, Lipton L, Winship I, Boussioutas A, Young JP, Buchanan DD, Arnold J, Le Marchand L, Newcomb PA, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1829-1836 [PMID: 23358792 DOI: 10.1245/s10434-012-2858-5]
 - 14 Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Clendenning M, Sotamaa K, Prior T, Westman JA, Panescu J, Fix D, Lockman J, LaJeunesse J, Comeras I, de la Chapelle A. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5783-5788 [PMID: 18809606 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5950]
 - 15 Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA, Cruz-Correa M, Giardiello FM. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 340-343 [PMID: 21070872 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.033]
 - 16 魏薇. 遗传性非息肉性结直肠癌患者及散发性结直肠癌患者的生存情况比较. *中国普外基础与临床* 2010; 17: 228-228
 - 17 Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, Ramesar R. Surveillance colonoscopy improves survival in a cohort of subjects with a single mismatch repair gene mutation. *Colorectal Dis* 2009; 11: 126-130 [PMID: 19143775 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01702.x]
 - 18 Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP, Karlan BY. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 516-521 [PMID: 20034658 DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.021]
 - 19 Kim MK, Song SY, Do IG, Kim SH, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, Kim BG. Synchronous gynecologic malignancy and preliminary results of Lynch syndrome. *J Gynecol Oncol* 2011; 22: 233-238 [PMID: 22247799 DOI: 10.3802/jgo.2011.22.4.233]
 - 20 Obermair A, Youlden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA, Newcomb P, Parry S, Hopper JL, Haile R, Jenkins MA. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127: 2678-2684 [PMID: 20533284 DOI: 10.1002/ijc.25501]
 - 21 Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, Vriends AH, Cartwright NR, Barnetson RA, Farrington SM, Tenesa A, Hampel H, Buchanan D, Arnold S, Young J, Walsh MD, Jass J, Macrae F, Antill Y, Winship IM, Giles GG, Goldblatt J, Parry S, Suthers G, Leggett B, Butz M, Aronson M, Poynter JN, Baron JA, Le Marchand L, Haile R, Gallinger S, Hopper JL, Potter J, de la Chapelle A, Vasen HF, Dunlop MG, Thibodeau SN, Jenkins MA. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 193-201 [PMID: 20028993 DOI: 10.1093/jnci/djp473]
 - 22 Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, Schackert HK, Goergens H, von Knebel Doeberitz M, Goecke TO, Schmiegel W, Buettner R, Moeslein G, Letteboer TG, Gómez García E, Hes FJ, Hoogerbrugge N, Menko FH, van Os TA, Sijmons RH, Wagner A, Kluijdt I, Propping P, Vasen HF. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-4415 [PMID: 23091106 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2278]
 - 23 Pal T, Permuth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 733-742 [PMID: 18543306 DOI: 10.1002/cncr.23601]
 - 24 Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, Halvarsson B, Ridderheim M, Borg A, Nilbert M. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 238-243 [PMID: 16360201]
 - 25 Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrthøj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449 [PMID: 18398828 DOI: 10.1002/ijc.23508]
 - 26 Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J* 2012; 18: 355-363 [PMID: 22846738 DOI: 10.1097/PP0.0b013e31826246dc]
 - 27 Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, Vasen HF, Kuipers EJ. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138: 487-492 [PMID: 19900449 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.051]
 - 28 van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, Bodmer D, Schaap L, Kets CM, van Krieken JH, Hoogerbrugge N. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010; 47: 464-470 [PMID: 20591884 DOI: 10.1136/jmg.2010.076992]
 - 29 Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S, Pollett A, Kuk C, van Rhijn B, Bostrom P, Cohen Z, Fleshner NE, Jewett MA, Hanna S, Shariat SF, Van Der Kwast TH, Evans A, Catto J, Bapat B, Zlotta AR. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;

应用要点

本文详细介绍林奇综合征的风险管理, 为临床实践提供有力的理论基础, 加强临床医生对林奇综合征的认识, 使临床医生能有效识别林奇综合征患者和管理他们的健康状况, 由此改善患者预后及生存质量。

同行评价

本文全面地介绍了林奇综合征的监测、手术、药物、生活方式、筛查等风险管理方面的最新进展, 内容丰富, 且提供美国指南建议的临床决策流程图, 指导林奇综合征患者的管理。

- 63: 379-385 [PMID: 22883484 DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.047]
- 30 Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Thomas CS, Heckman MG, Krishna M, DiCauda DJ, Bridges AG, Hunt KS, Rumilla KM, Cappel MA. Screening for Muir-Torre syndrome using mismatch repair protein immunohistochemistry of sebaceous neoplasms. *J Genet Couns* 2013; 22: 393-405 [PMID: 23212176 DOI: 10.1007/s10897-012-9552-4]
- 31 Pylvänäinen K, Lehtinen T, Kellokumpu I, Järvinen H, Mecklin JP. Causes of death of mutation carriers in Finnish Lynch syndrome families. *Fam Cancer* 2012; 11: 467-471 [PMID: 22684865 DOI: 10.1007/s10689-012-9537-3]
- 32 Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, Baron JA, Giles GG, Leggett BA, Winship I, Lipton L, Young GP, Young JP, Lodge CJ, Southey MC, Newcomb PA, Le Marchand L, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60: 950-957 [PMID: 21193451 DOI: 10.1136/gut.2010.228056]
- 33 Vasen HF, de Vos tot Nederveen Cappel WH. Cancer: Lynch syndrome-how should colorectal cancer be managed? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 184-186 [PMID: 21460875 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.34]
- 34 Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-269 [PMID: 16421367]
- 35 Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, La Jeunesse J, Nakagawa H, Westman JA, Prior TW, Clendenning M, Penzone P, Lombardi J, Dunn P, Cohn DE, Copeland L, Eaton L, Fowler J, Lewandowski G, Vaccarello L, Bell J, Reid G, de la Chapelle A. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66: 7810-7817 [PMID: 16885385]
- 36 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31-41 [PMID: 21144578 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1]
- 37 Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-2087 [PMID: 22036019 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0]
- 38 Lu KH, Loose DS, Yates MS, Nogueras-Gonzalez GM, Munsell MF, Chen LM, Lynch H, Cornelison T, Boyd-Rogers S, Rubin M, Daniels MS, Conrad P, Milbourne A, Gershenson DM, Broadus RR. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 774-781 [PMID: 23639481 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0020]
- 39 Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, LeMarchand L, Lindor NM, Campbell PT, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Frazier ML, Amos CI. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1331-1339 [PMID: 20145170 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1877]
- 40 Botma A, Nagengast FM, Braem MG, Hendriks JC, Kleibeuker JH, Vasen HF, Kampman E. Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4346-4353 [PMID: 20733131 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.0453]
- 41 Win AK, Dowty JG, English DR, Campbell PT, Young JP, Winship I, Macrae FA, Lipton L, Parry S, Young GP, Buchanan DD, Martínez ME, Jacobs ET, Ahnen DJ, Haile RW, Casey G, Baron JA, Lindor NM, Thibodeau SN, Newcomb PA, Potter JD, Le Marchand L, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and non-carriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. *Br J Cancer* 2011; 105: 162-169 [PMID: 21559014 DOI: 10.1038/bjc.2011.172]
- 42 Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF, Kampman E. Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 241-247 [PMID: 22062356 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.033]
- 43 Botma A, Vasen HF, van Duijnhoven FJ, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Kampman E. Dietary patterns and colorectal adenomas in Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *Cancer* 2013; 119: 512-521 [PMID: 23254892 DOI: 10.1002/cncr.27726]
- 44 Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, Boland CR, Syngal S, Vasen HF, Gruber SB, Burt RW. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 9-22 [PMID: 21088223 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0262]
- 45 Ramsoekh D, Wagner A, van Leerdam ME, Dinjens WN, Steyerberg EW, Halley DJ, Kuipers EJ, Dooijes D. A high incidence of MSH6 mutations in Amsterdam criteria II-negative families tested in a diagnostic setting. *Gut* 2008; 57: 1539-1544 [PMID: 18625694 DOI: 10.1136/gut.2008]
- 46 Gudgeon JM, Williams JL, Burt RW, Samowitz WS, Snow GL, Williams MS. Lynch syndrome screening implementation: business analysis by a healthcare system. *Am J Manag Care* 2011; 17:

- 47 e288-e300 [PMID: 21851136]
Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010; 12: 93-104 [PMID: 20084010 DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181cd666c]
- 48 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland CR, Ford J, Elkin E, Phillips KA. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 69-79 [PMID: 21768580 DOI: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00002]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

直肠前突影像学诊断的研究进展

杜永红, 薛雅红, 金黑鹰

■背景资料

直肠前突是女性盆底松弛导致便秘的主要表现之一, 不同程度的直肠前突治疗方法有差异, 因此其评估方法尤其重要, 了解不同影像学方法对其的诊断价值, 指导该病的诊治有重要意义。

杜永红, 薛雅红, 金黑鹰, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科 南京市中医院全国肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001

杜永红, 主管护师, 主要从事与肛肠疾病相关的中西医结合护理研究。

南京市卫生局基金资助项目, No. YKK14148

作者贡献分布: 本文综述有杜永红与薛雅红完成; 金黑鹰审核。

通讯作者: 金黑鹰, 教授, 主任医师, 210001, 江苏省南京市金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科, 南京市中医院全国肛肠医疗中心。jinheiyang70@163.com
电话: 025-52276228

收稿日期: 2016-01-25

修回日期: 2016-03-02

接受日期: 2016-04-14

在线出版日期: 2016-05-18

Advances in imaging diagnosis of rectocele

Yong-Hong Du, Ya-Hong Xue, Hei-Ying Jin

Yong-Hong Du, Ya-Hong Xue, Hei-Ying Jin, Department of Anorectal Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; the National Anorectal Medical Center, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: Nanjing Health Bureau Foundation, No. YKK14148

Correspondence to: Hei-Ying Jin, Professor, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; the National Anorectal Medical Center, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinling Road, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jinheiyang70@163.com

Received: 2016-01-25

Revised: 2016-03-02

Accepted: 2016-04-14

Published online: 2016-05-18

■同行评议者

肖文波, 主任医师, 浙江大学附属第一医院放射科; 王荣福, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院核医学科

Abstract

Rectocele is one of the common manifestations of outlet obstructive constipation. There are several imaging methods for evaluating rectocele including conventional defecography, dynamic nuclear magnetic resonance imaging (MRI) defecography and pelvic floor ultrasonography. These diagnostic techniques can identify the degree of rectocele and provide evidence for treatment. Defecography is still considered the gold standard for evaluating rectocele and guiding the operation, but it exposes patients to radiation. MRI defecography has the advantages of multi-dimensional imaging, excellent soft-tissue contrast and no radiation, and has broad prospects in the future, but it is expensive nowadays and has an unphysiological defecation way. Pelvic floor ultrasonography, especially endoanal and transperineal techniques, is able to identify all dysfunctions of the posterior pelvic floor compartment without radiation, but needs further studies.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectocele; Constipation; X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Ultrasonography

Du YH, Xue YH, Jin HY. Advances in imaging diagnosis of rectocele. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2198-2203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2198>

摘要

直肠前突是出口梗阻型便秘的常见表现之

一, 目前临床上评估直肠前突的常用影像学方法包括传统排粪造影、动态磁共振排粪造影、盆底超声检查, 用以明确直肠前突的分度, 以指导临床治疗。目前认为传统排粪造影仍然是诊断的金标准, 直肠前突的手术指征仍以其测量的深度为标准, 但是存在辐射等缺点; 磁共振排粪造影具有多方位成像、优良的软组织对比度、无电离辐射等优点, 有广阔的应用前景, 但存在检查费用高、非生理姿势排便状态下检查等缺点; 盆底超声成像技术作为一项新近开展的诊断技术, 能够对后盆底内所有功能异常状态进行有效评估, 同时避免辐射损害, 但还需要进一步的研究。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 直肠前突; 便秘; X射线计算机; 磁共振成像; 超声

核心提示: 直肠前突是出口梗阻型便秘的常见原因之一。影像学检查对其诊断起着重要作用。排粪造影是诊断直肠前突的主要检查方法。近年来, 磁共振成像、超声等现代影像学技术被逐步应用于盆底疾病的诊断, 体现出了相对的优势及广泛的应用前景。

杜永红, 薛雅红, 金黑鹰. 直肠前突影像学诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2198-2203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2198>

0 引言

直肠前突(rectocele, RC)是指排便时直肠前壁突入阴道后壁形成的囊袋, 为出口梗阻型便秘的主要原因之一, 临床上主要表现为排便费力、排空困难、排便不尽感及手助排便(手指压迫阴道后壁或会阴部)。在经产妇女中发病率为78%-99%^[1-3]。相关研究^[4]显示, RC同样存在于无症状人群中。其明确的病因包括: 阴道生产史(多产、难产、产程延长、会阴撕裂等), 慢性便秘长期腹压增加, 子宫切除术史, 年龄, 盆底支撑结构的先天性或后天性缺陷^[5]。潜在的发病机制主要考虑盆底支撑结构减弱、直肠阴道筋膜变薄或撕裂^[5,6]。RC临床上常常伴有肠疝、会阴下降、直肠脱垂、盆底失弛缓等其他盆底功能障碍性表现^[7,8]。目前, RC的诊断主要依据病史、体格检查(直肠指诊)、影像学及肛门直肠生理检查, 而影像学技术起着关

键作用。目前用于RC的影像学诊断技术主要有排粪造影、磁共振和超声, 任何一种诊断技术都存在各自的优点和局限性。本文主要阐述传统排粪造影(动态排粪造影)、动态核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)排粪造影(MRI排粪造影)及盆底超声在评估和诊断RC上的意义及价值, 以便能更好的优选用于临床快速诊断和指导治疗。

1 传统排粪造影

排粪造影技术(defecography, DF)最初由Wallden^[9]于1953年提出, 是一种对直肠和盆底在静息状态和排便动作过程进行评估的放射性技术手段。此项技术经济有效, 目前仍然得到广泛使用。传统排粪造影在评估出口梗阻型便秘上仍是重要技术, 不仅能进行诊断而且可对病因进行分型, 研究^[7,10,11]表明对多种盆底功能异常合并存在时, 有较高的诊断准确性, 能给临床医生提供可靠的治疗依据。临床上尤其有助于鉴别导致排出受阻的相关解剖学功能障碍, 如RC、小肠疝和直肠内套叠等^[12]。国内RC的诊断和分度标准: 当用力排粪时, 直肠肛管交界处前上方前突深>6 mm者考虑异常, 以深度作为分度标准, 即前突的皱襞深≤15 mm为轻度; >15-30 mm为中度; >30 mm者为重度^[13]。国外根据Faccioli等^[14]和Yang等^[15]的研究, 将RC分为3级: I级, <2 cm, 基本上没有临床意义; II级, 2-4 cm; III级, >4 cm。认为RC<2 cm一般见于无症状女性, >2 cm明显伴有排便障碍^[16]。有研究^[17]显示, 便秘与前突的深度和大小有关, 前突囊袋深而大者症状更重。但RC同样存在正常人群中, 存在RC的已婚妇女中, 有便秘病史者只占6.81%^[18]。认为排粪造影对RC的诊断敏感性过高, 需慎重评价其临床意义^[19]。因此有学者提出^[13]对于排粪造影诊断出口梗阻型便秘应该注意以下几点: (1)必须达到功能、形态学和计量相结合的水平, 才有利于治疗和疗效观察; (2)完整、全面并分清主次特别重要。为此, 排粪造影的检查方法、操作、测量、诊断必须规范, 否则容易产生假阴性结果。在指导手术方面, 一般认为排粪造影下前突<10 mm的, 多不考虑手术, 效果不理想^[13]; 而>30 mm, 特别是力排时需手助排便的患者行适当修补后, 效果良好。目前临床上, 我们多采用中华医学会外科学分会结直肠肛肠外科学组2010年

■ 研究前沿

已有不少研究分别报道了传统排粪造影、磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、盆底超声对直肠前突的诊断价值, 但尚未发现对直肠前突影像学检查方法的综合报道。

■ 相关报道

Pilkington等认为常规排粪造影与MRI排粪造影诊断直肠前突效果相当, 但对于直肠前膨出中的对比剂排空诊断, 常规排粪造影要优于MRI排粪造影, 主要原因是MRI排粪造影患者非生理的检查体位。

制定的便秘外科诊治专家共识, RC的手术适应证应包括: (1)前突深度 >3 cm; (2)RC内有造影剂存留; (3)有明显症状; (4)用手辅助排便有效^[20]。

排粪造影的缺点主要是辐射和不能显示肛周软组织结构^[21,22]。同时对于年轻人来说没有良好的耐受性^[23], 尤其对生殖能力活跃的年轻女性危害极大。近年来数字胃肠机得到广泛应用, 有关动态采集法排粪造影(动态排粪造影)有所报道, 研究显示动态排粪造影具有如下优点: 可动态采集患者排便全过程的图像, 通过动态回放其排便过程, 反复分析直肠肛门口运动情况; 由于其采集时间短, 可减少辐射及消除运动造成的伪影; 能更好地显示直肠肛管部功能性病变。动态排粪造影能捕捉到直肠壶腹前壁形态及功能的瞬间变化, 因此可提高RC及其他异常的显示率, 更准确地反映RC的深度^[24,25]。

2 动态MRI排粪造影

1991年Yang等^[26]率先采用MRI快速扫描对盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)的诊断进行尝试, 表明了动态MRI用于评价PFD的可行性。由于快速成像序列的应用, MRI技术有了较快的发展。动态MRI排粪造影具有极好的软组织对比和多平面成像功能, 动态提供盆底功能和结构信息, 一次检查即可对整个盆底(包括器官及支撑结构)进行全面、高分辨成像, 尤其适用于多脏器病变的评价^[1], 对出口梗阻型便秘, 尤其是复合型盆底功能障碍引起的便秘及大便失禁等有重要的诊断价值。同时, 此项检查具有无X射线辐射危害、安全无创、操作简单等优点^[27]。

Brandão等^[28]在研究中详细阐述了MRI排粪造影。检查时相包括静坐、提肛、强忍和排便, 同传统排粪造影基本相同。根据检查体位不同分为: 仰卧位(封闭式MRI)和直立坐位(开放式MRI), 目前临床上主要采用仰卧位的方式。MRI成像的矢状位图像上能清晰显示盆底的三盆腔结构: 前盆(尿道、膀胱), 中盆(阴道、子宫), 后盆(肛门、直肠、乙状结肠)。在矢状面上以耻尾线(耻骨联合下缘与骶尾关节的连线, PCL线)为组织标记, 记录患者在静息、提肛及排便时肛门直肠交界、膀胱基底及阴道穹隆到PCL的距离、肛管直肠角(肛管

纵轴与直肠后壁的夹角肛)的变化、耻骨直肠肌的收缩舒张情况及排便时直肠前后壁轮廓及直肠黏膜的变化情况等^[29]。MRI排粪造影对RC诊断灵敏度在82%-100%^[30], 可以明确显示RC病变的程度^[31]。虽然研究^[11]显示了MRI排粪造影与X射线排粪造影对RC的诊断有很好一致性, 但两者还是存在一定的差异。MRI排粪造影下直肠前壁向前呈囊袋状突出, 深度超过预计正常直肠前壁边界以外垂直距离2 cm, 认为有临床意义^[32]。但在实际研究中发现, MRI排粪造影显示RC深度小于X线排粪造影, 主要是因为X线排粪造影时患者采用生理坐姿, 即坐位排便, 造成盆底最大程度的松弛, 而MRI排粪造影时患者以近似仰卧位进行, 这个体位不是患者生理性排便体位, 造成其排便期所显示的RC等病变程度容易低估。Pilkington等^[33]等的研究也发现在前突膨出深度的测量上, 常规排粪造影与MRI排粪造影相差约2.6 cm, 这种差别有临床意义, 认为不能用MRI排粪造影评价直肠膨出的程度。临床上 <1.3 cm的RC在MRI上也常常容易被忽略^[34,35]。

MRI排粪造影多方位、多角度、动态成像, 全面评价3个盆底隔室的解剖生理和疾病的范围、程度及演变过程, 提供了对出口梗阻型便秘形态、功能方面的评估。可以较好地解释盆底组织松弛时盆腔器官的高活动性, 发现临床体检不能发现的轻微改变, 为制定完善的盆底重建方案提供了直观客观的依据。此外, 磁共振对软组织具有较好的空间分辨率, 无需对比剂即可清晰显示肠壁及整个盆腔的结构, 如普通X线不能发现的泌尿及生殖系统等。很多研究已经证实其对排出梗阻的评价作用与排粪造影结果一致。但是, 在目前临床上他尚无法完全代替传统排粪造影, 认为MRI排粪造影可以作为传统排粪造影的补充检查, 尤其对于一些多盆腔功能障碍的患者, 可以提供最佳治疗方法, 降低术后复发^[36]。此外, 由于费用昂贵并需要非常专业的影像学医生进行操作, MRI排粪造影目前只能在相对较少的医疗机构完成。

3 盆底超声

20世纪90年代英国人发明了经直肠腔内探头, 精确认识了肛门括约肌的解剖结构, 清楚描述了超声下直肠壁的层次^[37]; 同时, 还清楚显示了耻骨直肠肌、坐骨直肠间隙、阴道和尿道

的解剖形态. 随着超声技术在盆底功能障碍性疾病中的应用发展, 进入了由解剖到功能、断面到三维、静态到动态、单一的超声检查与其他技术联合发展的阶段. 尤其是三维动态超声的广泛应用, 和二维超声相比, 能够更好的评估尿道、肛提肌、盆腔脏器脱垂和肛管括约肌形态^[38-40]. 盆底超声的不断发展, 使之成为明确盆底解剖、诊断盆底功能障碍性疾病的一项关键技术^[41]. 目前已有多种类型的盆底超声广泛应用于临床^[42]. 根据检查路径不同, 主要有: 经会阴、经阴道、经直肠超声. 在诊断出口梗阻型便秘方面, 经会阴超声可能取代传统排粪造影, 能清晰显示前、中、后三盆腔结构, 通过嘱患者行Valsalva运动时, 能动态显示直肠脱垂、RC、肠疝、肛直角变化、膀胱脱垂等, 并能精确测量相关指标^[43-45]; 三维经直肠超声能清晰显示并评估肛直角、RC等, 且与传统排粪造影比较, 两者在诊断上一致性高^[46]. 因盆底超声检查具备诊断迅速、非侵入式、非辐射、花费低、患者耐受性好的特点, 更适用于临床, 为患者所接受^[47].

因使用探头类型、入路等存在差异, 目前临床上超声诊断RC还没有明确的标准. 临床上用于评估RC的盆底超声主要采用经会阴和经直肠超声. 经会阴超声可使用二维、三维、四维凸阵探头, 在静息状态下可清晰显示盆腔三盆解剖结构. 相关研究显示, 经会阴超声下嘱患者行Valsalva动作, RC的显示主要是测量直肠远端突出最顶端至肛管内括约肌延长线的垂直距离, 临床上>1 cm有诊断意义^[38,48]. 南京中医药大学第三附属医院采用经会阴超声检查RC, 超声下测得RC的平均深度为(15 mm±6 mm)(7-24 mm), 同时与动态MRI排粪造影作了相关性研究, 两者诊断RC的一致性较好($k = 0.737, P < 0.05$), 两者测量RC深度高度相关($r = 0.874, P < 0.05$)^[49]. 经直肠超声采用高分辨率360°三维直肠腔内探头, 将探头插入距肛缘约6-7 cm直肠内, 需向直肠注入耦合剂, 在超声三维成像后矢状位纵切立体图像, 测量最初极力排时突出端与阴道后壁相平行的两条切线的垂直距离, Murad-Regadas等^[50]通过此项检查制定了RC经肛管直肠三维动态超声标准: I度<0.6 cm; II度: 0.7-1.3 cm; III度>1.3 cm. 三维经直肠超声是一种可靠的分析评估盆底功能失调的检查方法^[51,52], 可以验证肛管直肠解剖

结构的完整性, 有助于鉴别所有的盆底功能性障碍, 而且能够对采用传统排粪造影检查所获取的结果进行确认.

盆底超声可以实时观察、分析患者排便时的盆底解剖情况, 对盆底肌肉的检查更加直观敏感. 但是, 盆底超声检查也存在着一些不足: (1)依赖于检查者的诊断; (2)患者检查体位为仰卧位或左侧卧位, 并不是在正常的排便状态; (3)腔内探头可能会阻止前突的完全显示, 导致低估了前突的程度^[42]. 目前各类盆底超声在诊断RC等方面尚缺乏量化的诊断标准, 无法明确评估其严重程度, 需要进一步结合排粪造影、MRI进行对比研究.

4 结论

传统排粪造影在诊断和评估出口梗阻型便秘中的作用是不可忽视的, 操作简单易行, 诊断价值肯定, 依然是被人们作为诊断RC的金标准. 磁共振排粪造影目前认为是评价盆底功能障碍性疾病最佳影像学检查手段, 他在印证临床诊断、指导制定精密的盆底手术方案和评价手术效果等方面表现出广阔的应用前景, 但因费用昂贵并需要非常专业的影像学医生进行操作, 只能在相对较少的医疗机构完成, 需要进一步推广. 盆底超声是一项新近开展的诊断技术, 采取经会阴和经肛的途径, 对排出梗阻的患者进行评估, 与传统排粪造影能取得较好的一致性, 这一省时、廉价、无辐射的检查技术相信今后更容易广泛的应用于临床.

5 参考文献

- 1 Stoker J, Halligan S, Bartram CI. Pelvic floor imaging. *Radiology* 2001; 218: 621-641 [PMID: 11230632]
- 2 Hedrick TL, Friel CM. Constipation and pelvic outlet obstruction. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 863-876 [PMID: 24280404]
- 3 Felt-Bersma RJ, Tiersma ES, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, solitary rectal ulcer syndrome, and enterocoele. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 645-68, ix [PMID: 18794001 DOI: 10.1016/j.gtc.2008.06.001]
- 4 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Oliveira L, Barreto RG, de Souza MH, Silva FR. Types of pelvic floor dysfunctions in nulliparous, vaginal delivery, and cesarean section female patients with obstructed defecation syndrome identified by echodefecography. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1227-1232 [PMID: 19495778 DOI: 10.1007/s00384-009-0746-7]
- 5 Felt-Bersma RJ, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, and solitary

应用要点

盆底超声目前应用于泌尿、妇科领域较多, 用于后盆的研究相对缺乏, 关于盆底超声下直肠前突分度尚没有明确的标准, 有待于进一步与传统排粪造影、动态MRI行对比研究.

■ 同行评价

国内外采用普通X射线传统排粪造影、动态磁共振排粪造影和盆底超声等影像技术对直肠前突影像学诊断已有较多报道, 但综合目前各种影像学技术进行直肠前突的诊断研究进展综述报道不多, 本文有一定的新颖性和创新性。

- rectal ulcer syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 199-222 [PMID: 11394031 DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70174-6]
- 6 Kenton K, Shott S, Brubaker L. The anatomic and functional variability of rectoceles in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 96-99 [PMID: 10384970 DOI: 10.1007/PL00004019]
- 7 Maglinte DD, Bartram C. Dynamic imaging of posterior compartment pelvic floor dysfunction by evacuation proctography: techniques, indications, results and limitations. *Eur J Radiol* 2007; 61: 454-461 [PMID: 17161573 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.07.031]
- 8 Maglinte DD, Bartram CI, Hale DA, Park J, Kohli MD, Robb BW, Romano S, Lappas JC. Functional imaging of the pelvic floor. *Radiology* 2011; 258: 23-39 [PMID: 21183491 DOI: 10.1148/radiol.10092367]
- 9 Wallden L. Roentgen examination of the deep rectogenital pouch. *Acta radiol* 1953; 39: 105-116 [PMID: 13040061]
- 10 Maglinte DD, Kelvin FM, Fitzgerald K, Hale DS, Benson JT. Association of compartment defects in pelvic floor dysfunction. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 439-444 [PMID: 9930799 DOI: 10.2214/ajr.172.2.9930799]
- 11 Kelvin FM, Maglinte DD, Hale DS, Benson JT. Female pelvic organ prolapse: a comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 81-88 [PMID: 10628459]
- 12 Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, Melton LJ. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 604-612 [PMID: 16464225]
- 13 沈辉, 王卫星, 田冰, 刘莉, 张雪凤, 徐振华, 郝强. 出口梗阻型便秘影像学诊断. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 925-929
- 14 Faccioli N, Comai A, Mainardi P, Perandini S, Moore F, Pozzi-Mucelli R. Defecography: a practical approach. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 209-216 [PMID: 20108205 DOI: 10.4261/1305-3825]
- 15 Yang XM, Partanen K, Farin P, Soimakallio S. Defecography. *Acta Radiol* 1995; 36: 460-468 [PMID: 7640087]
- 16 Hiltunen KM, Kolehmainen H, Matikainen M. Does defecography help in diagnosis and clinical decision-making in defecation disorders? *Abdom Imaging* 1994; 19: 355-358 [PMID: 8075564 DOI: 10.1007/BF00198198]
- 17 郭建平, 张永军, 焦旅忠, 赵文召. 排粪造影对直肠前突的诊断价值. *上海医学影像* 2005; 14: 145-146
- 18 吴青眉. 直肠前突的流行病学调查研究. *江西中医药* 2005; 36: 19-20
- 19 李冠武, 顾强. 出口梗阻性便秘MRI排粪造影研究. *上海医学影像* 2007; 16: 338-340
- 20 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 便秘外科诊治专家共识. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 546-547
- 21 Morteale KJ, Fairhurst J. Dynamic MR defecography of the posterior compartment: Indications, techniques and MRI features. *Eur J Radiol* 2007; 61: 462-472 [PMID: 17145152 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.11.020]
- 22 Colaiacomo MC, Masselli G, Poletti E, Lanciotti S, Casciani E, Bertini L, Gualdi G. Dynamic MR imaging of the pelvic floor: a pictorial review. *Radiographics* 2009; 29: e35 [PMID: 19270071 DOI: 10.1148/rg.e35]
- 23 Zbar AP. Posterior pelvic floor disorders and obstructed defecation syndrome: clinical and therapeutic approach. *Abdom Imaging* 2013; 38: 894-902 [PMID: 22415627 DOI: 10.1007/s00261-012-9878-2]
- 24 胡石腾, 姜辉, 陈林凯, 陈德平, 周海军, 蒋国雄, 刘仕佑, 彭华保. 动态排粪造影对直肠前突的诊断价值. *放射学实践* 2009; 24: 412-414
- 25 白小华. 直肠前突采用排粪造影诊断的价值分析. *中外医疗* 2014; 30: 193-194
- 26 Yang A, Mostwin JL, Rosenshein NB, Zerhouni EA. Pelvic floor descent in women: dynamic evaluation with fast MR imaging and cinematic display. *Radiology* 1991; 179: 25-33 [PMID: 2006286 DOI: 10.1148/radiology.179.1.2006286]
- 27 Fielding JR. MR imaging of pelvic floor relaxation. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 747-756 [PMID: 12899489]
- 28 Brandão AC, Ianez P. MR imaging of the pelvic floor: defecography. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013; 21: 427-445 [PMID: 23642561 DOI: 10.1016/j.mric.2013.01.007]
- 29 林良毅, 王萍, 郭光远, 邱洪明. 动态磁共振排粪造影对手术治疗直肠前突前后的影像观察. *中国中西医结合影像学杂志* 2012; 51: 466-467
- 30 Pizzoferrato AC, Nyangoh Timoh K, Fritel X, Zareski E, Bader G, Fauconnier A. Dynamic Magnetic Resonance Imaging and pelvic floor disorders: how and when? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 259-266 [PMID: 25212114 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.025]
- 31 丁克, 崔勇, 李静, 霍勇军, 王本军. 磁共振排粪造影对盆底功能障碍的诊断价值. *中国中西医结合影像学杂志* 2013; 11: 152-154
- 32 Thapar RB, Patankar RV, Kamat RD, Thapar RR, Chemburkar V. MR defecography for obstructed defecation syndrome. *Indian J Radiol Imaging* 2015; 25: 25-30 [PMID: 25709162 DOI: 10.4103/0971-3026.150134]
- 33 Pilkington SA, Nugent KP, Brenner J, Harris S, Clarke A, Lamparelli M, Thomas C, Tarver D. Barium proctography vs magnetic resonance proctography for pelvic floor disorders: a comparative study. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1224-1230 [PMID: 22251617 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02945.x]
- 34 Healy JC, Halligan S, Reznick RH, Watson S, Bartram CI, Phillips R, Armstrong P. Dynamic MR imaging compared with evacuation proctography when evaluating anorectal configuration and pelvic floor movement. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 775-779 [PMID: 9275895]
- 35 Delemarre JB, Kruijthof RH, Doornbos J, Buyze-Westerweel M, Trimbos JB, Hermans J, Gooszen HG. Anterior rectocele: assessment with radiographic defecography, dynamic magnetic resonance imaging, and physical examination. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 249-259 [PMID: 8137672 DOI: 10.1007/BF02048163]
- 36 Foti PV, Farina R, Riva G, Coronella M, Fisichella E, Palmucci S, Racalbutto A, Politi G, Ettorre GC. Pelvic floor imaging: comparison between

- magnetic resonance imaging and conventional defecography in studying outlet obstruction syndrome. *Radiol Med* 2013; 118: 23-39 [PMID: 22744345 DOI: 10.1007/s11547-012-0840-8]
- 37 Nielsen MB, Pedersen JF, Hauge C, Rasmussen OO, Christiansen J. Endosonography of the anal sphincter: findings in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 1199-1202 [PMID: 1950865]
 - 38 Dietz HP, Steensma AB. Posterior compartment prolapse on two-dimensional and three-dimensional pelvic floor ultrasound: the distinction between true rectocele, perineal hypermobility and enterocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 73-77 [PMID: 15973648 DOI: 10.1002/uog.1930]
 - 39 Mitterberger M, Pinggera GM, Mueller T, Frauscher F, Pallwein L, Gradl J, Peschel R, Bartsch G, Strasser H. Dynamic transurethral sonography and 3-dimensional reconstruction of the rhabdosphincter and urethra: initial experience in continent and incontinent women. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 315-320 [PMID: 16495491]
 - 40 Santoro GA, Fortling B. The advantages of volume rendering in three-dimensional endosonography of the anorectum. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 359-368 [PMID: 17237912]
 - 41 Santoro GA, Wieczorek AP, Stankiewicz A, Woźniak MM, Bogusiewicz M, Rechberger T. High-resolution three-dimensional endovaginal ultrasonography in the assessment of pelvic floor anatomy: a preliminary study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1213-1222 [PMID: 19533007 DOI: 10.1007/s00192-009-0928-4]
 - 42 Santoro GA, Wieczorek AP, Dietz HP, Mellgren A, Sultan AH, Shobeiri SA, Stankiewicz A, Bartram C. State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 381-396 [PMID: 20814874 DOI: 10.1002/uog.8816]
 - 43 Barthet M, Portier F, Heyries L, Orsoni P, Bouvier M, Houtin D, Barriere N, Mambrini P, Salducci J, Grimaud JC. Dynamic anal endosonography may challenge defecography for assessing dynamic anorectal disorders: results of a prospective pilot study. *Endoscopy* 2000; 32: 300-305 [PMID: 10774969]
 - 44 Beer-Gabel M, Teshler M, Barzilai N, Lurie Y, Malnick S, Bass D, Zbar A. Dynamic transperineal ultrasound in the diagnosis of pelvic floor disorders: pilot study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 239-245; discussion 245-248 [PMID: 11852339 DOI: 10.1007/s10350-004-6155-7]
 - 45 Kleinübing H, Jannini JF, Malafaia O, Brenner S, Pinho TM. Transperineal ultrasonography: new method to image the anorectal region. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1572-1574 [PMID: 11089595 DOI: 10.1007/BF02236741]
 - 46 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Souza MH, Lima DM, Silva FR, Filho FS. A novel procedure to assess anismus using three-dimensional dynamic anal ultrasonography. *Colorectal Dis* 2007; 9: 159-165 [PMID: 17223941 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01157.x]
 - 47 Dietz HP. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 321-334 [PMID: 20350640 DOI: 10.1016/j.ajog.2009.08.018]
 - 48 Dietz HP, Beer-Gabel M. Ultrasound in the investigation of posterior compartment vaginal prolapse and obstructed defecation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 14-27 [PMID: 22045564 DOI: 10.1002/uog.10131]
 - 49 徐辰一, 丁曙晴, 薛雅红, 丁义江. 动态经会阴超声与动态MRI排粪造影对直肠前突的诊断效果. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 1-4
 - 50 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Silva FR, Soares FA, Escalante RD. A novel three-dimensional dynamic anorectal ultrasonography technique (echodefecography) to assess obstructed defecation, a comparison with defecography. *Surg Endosc* 2008; 22: 974-979 [PMID: 17705074 DOI: 10.1007/s00464-007-9532-1]
 - 51 Regadas FS, Haas EM, Abbas MA, Marcio Jorge J, Habr-Gama A, Sands D, Wexner SD, Melo-Amaral I, Sardiñas C, Lima DM, Sagae UE, Murad-Regadas SM. Prospective multicenter trial comparing echodefecography with defecography in the assessment of anorectal dysfunction in patients with obstructed defecation. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 686-692 [PMID: 21552052 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182113ac7]
 - 52 Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmoti VT. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 135-142 [PMID: 22767001 DOI: 10.1590/S0004-28032012000200008]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



加速康复外科和损伤控制理念在急腹症中的研究进展

胡蓉蓉, 易慧智

■背景资料

急腹症是指以急性腹痛为主要表现的需要紧急处理的外科急症的总称。急腹症发病时间短, 病情较危急, 患者围手术期应激反应更为剧烈。对此, 近年来各种外科理念对于降低急腹症围手术期应激反应都有不同程度的研究进展, 这有助于人们更清楚认识急腹症, 并为今后对降低急腹症围手术期应激反应提供理论指导。

胡蓉蓉, 易慧智, 信阳职业技术学院医学院 河南省信阳市 464000

胡蓉蓉, 助教, 主要从事急诊医学教学工作。

作者贡献分布: 文献收集与综述由胡蓉蓉完成; 易慧智审核。

通讯作者: 易慧智, 教授, 464000, 河南省信阳市羊山新区24大街, 信阳职业技术学院医学院. xyzyjsxy123456@sina.com
电话: 0376-6282285

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-04-09
接受日期: 2016-04-14
在线出版日期: 2016-05-18

Advances in understanding role of enhanced recovery after surgery and damage control surgery in acute abdominal disease

Rong-Rong Hu, Hui-Zhi Yi

Rong-Rong Hu, Hui-Zhi Yi, School of Medicine, Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang 464000, He'nan Province, China

Correspondence to: Hui-Zhi Yi, Professor, School of Medicine, Xinyang Vocational and Technical College, 24th Street, Yangshan New District, Xinyang 464000, He'nan Province, China. xyzyjsxy123456@sina.com

Received: 2016-04-01
Revised: 2016-04-09
Accepted: 2016-04-14
Published online: 2016-05-18

Abstract

Enhanced recovery after surgery and damage control surgery have been gradually applied to clinical surgery in recent years, aimed to

reduce perioperative stress response in surgical patients. Research on the perioperative period of selective surgery proves that enhanced recovery after surgery and damage control surgery play an important role in reducing perioperative stress reaction, especially in patients with acute abdominal pain. This article briefly summarizes the recent progress in understanding the role of enhanced recovery after surgery and damage control surgery in acute abdominal disease.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Damage control surgery; Acute abdominal disease; Perioperative

Hu RR, Yi HZ. Advances in understanding role of enhanced recovery after surgery and damage control surgery in acute abdominal disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2204-2212 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2204.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2204>

摘要

加速康复外科(enhanced recovery after surgery)和损伤控制(damage control surgery)理念是近年来被逐渐应用于临床的外科新理念, 旨在减轻手术患者围手术期的应激反应。学者们在择期手术围手术期的研究中证明了加速康复外科和损伤控制理念在减轻围手术期应激反应中有着重要作用, 在减轻急腹症围手术期的应激反应的研究方面取得可喜进展。本文简要总结国内外学者关于加速康复外科和损伤控制理念在急腹症围手术期中的新进展。

■同行评议者

邱江峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 加速康复外科; 损伤控制外科; 急腹症; 围手术期

核心提示: 急腹症患者围手术期应激反应较门诊更加剧烈, 加速康复外科和损伤控制理念旨在降低手术患者围手术期应激反应, 目前已经成熟运用于择期手术, 运用于急腹症患者的报道较少, 本文对加速康复外科和损伤控制理念在急腹症围手术期中作用进行了综述.

胡蓉蓉, 易慧智. 加速康复外科和损伤控制理念在急腹症中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2204-2212
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2204.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2204>

0 引言

手术并发症的发生率随着目前外科技术、医学技术及围手术期干预措施的不断进步在不断下降, 腹部急诊手术在腹部手术中占有很大比例, 其并发症还未降到公众满意的程度^[1]. 病理生理学家研究发现: 患者机体的术后的并发症主要与围手术期的应激反应有关, 而围手术期的应激反应又和疾病本身、手术创伤及围手术期的一系列不适当的措施有密切关系, 全身多个系统和器官都受应激反应的影响, 甚至诱发多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等. 外科患者在围手术期中出现术前准备措施不当、麻醉中出现的缺氧、手术操作不适产生的创伤、术中体温过低、没有注意控制液体输入量、术后疼痛、呕吐、腹胀、患者长期卧床休息、不活动等引起均会引起应激反应. 急腹症是指以急性腹痛为主要表现的需要紧急处理的外科急症的总称. 常见的外科急腹症包括: 急性阑尾炎、消化道穿孔、急性肠梗阻、急性胆道感染及胆石症、急性胰腺炎、腹部外伤等. 急腹症发病时间短, 病情较危急, 患者围手术期应激反应更为剧烈, 因此加速康复外科及损伤控制理念应运而生^[2,3]. 加速康复外科是指在围手术期通过综合应用多学科的方法, 合理、有效地改良一系列常规诊疗措施, 最大限度的减少手术应激、降低手术风险及并发症, 最终的根本目的是加快患者术后康复速度、缩短住院时间、减少住院费用, 其核心内涵是尽可能的减少甚至阻断以手术操作为主的各种有创诊疗操作导致的

机体应激反应. 损伤控制外科(damage control surgery, DCS)是一种复杂外科问题应急分期手术的理念. 是采用简单可行、有效而损伤较小的急救救命手术处理致命性损伤, 待危及生命情况去除后, 择期进一步行确定性手术处理非致命性创伤. 这两者作为目前外科学界最新的治疗理念和原则之一, 加速康复外科和DCS一应用于临床实践即显示出较传统理念更为优越的治疗效果, 并在外科学的各个学科迅速传播开来, 由最初主要在结直肠外科中的应用逐步拓展到几乎所有外科领域. 但迄今为止加速康复外科和DCS仍主要应用于择期手术, 关于加速康复外科和DCS在急腹症患者中应用价值的相关报道尚不多见.

1 现状

1.1 加速康复外科理念现状 加速康复外科(enhanced recovery after surgery)是指在外科围手术期通过综合应用多学科的方法, 合理、有效地改良一系列常规诊疗措施, 其根本目的是最大限度减轻患者围手术期的不适感, 减轻应激反应, 减少住院时间及并发症, 减少住院费用. 加速康复外科在国内外有多个曾用名, 目前被国内外学者统一称作“ERAS(enhanced recovery after surgery)”, 该理念最早由丹麦医生Kehlet等^[4]与Wilmore^[5]于2001年提出, 2006年由黎介寿院士^[6]在国内首次提出, 在外科领域内, 文献报道较多的是应用于结直肠外科, 黎介寿院士的团队疝气患者、结直肠病变患者及胃癌患者在围手术期应用加速康复外科理念后并发症发生率明显降低、明显缩短了住院时间, 住院费用明显降低^[7-9], 这一理念最初应用于心脏外科, 其优越性逐渐被其他学科部门重视和接受, 现已拓展至外科多个领域, 如骨外科、结直肠外科、腹壁外科、血管外科、眼外科、腹腔镜胆囊切除术、整形外科、胃癌根治术、妇科手术等^[7-10], 急腹症患者应激反应更加剧烈, 更需要降低围手术期的应激反应, 其中不乏急性胆囊炎、急性阑尾炎、消化道穿孔等单病种急腹症的治疗^[11-15].

1.2 DCS理念现状 DCS最早运用在严重创伤, 尤其是战伤中, 在严重创伤中, 为了使患者维持内环境的稳态, 采取简单、快捷的措施暂时控制病情, 分期实施手术需要在患者情况好转后再根据患者的实际情况而决定, 这样的措施可以使一部分有生命垂危的患者的生命得

■ 研究前沿

近年来对于降低急腹症围手术期应激反应出现各种学说, 然而他们均未能全面阐述降低急腹症围手术期应激反应的系统措施. 因此, 不断深入研究降低围手术期应激反应的临床方法, 是提高急腹症治疗效果的途径.

■ 相关报道

黎介寿的研究显示, 对于择期手术围手术期运用加速康复外科和损伤控制理念已经取得良好效果, 对于急腹症单病种比如急性重症胰腺炎的围手术期运用加速康复外科和损伤控制理念, 可降低其围手术期应激反应、减少并发症、减少住院时间、降低住院费用。

到挽救^[15]。该理念首先由Rotondo等^[16]提出, 最早是用于抢救创伤患者, “损伤控制性剖腹术(damage control laparotomy)”是Finlay等^[17]在2004年提出, Freeman等^[18]于2005年报道将“损伤控制性外科”这一理念运用到急性肠系膜缺血的处理, 表明, 在非创伤性疾病中, 这一理念也应得到认可和应用。急腹症患者入院时一部分患者病情较重, 生理功能已发生严重紊乱, 也就是说患者的生理状态呈现螺旋式恶化过程。具体体现也就是“致死三联征”, 这一恶性循环的特征体现在三个方面, 即“低体温、凝血障碍和代谢性酸中毒”, 患者机体最终因为恶化而生理耗竭, 传统手术的打击对这类患者是致死性的, 挽救患者的生命、提高患者的生存率和生存质量是手术的最终目的, “理想和完美的操作”不应该是外科医师追求的终极目的。在创伤患者是如此, 非创伤患者亦是如此, 对于病情危重的急腹症患者, DCS理念的应用也较广泛, 但病种较单一。

1.2.1 低体温: 机体中心体温 $<36^{\circ}\text{C}$ 即是低体温, 低体温出现的原因大致为: 受损机体产生能量减少, 大量热能在开腹后丢失, 术中输注未加温的输液、输血; 此外, 手术升温、腹腔冲洗加温会被大多数外科医生忽视; 患者身体保温、加温静脉滴注液体等环节会被巡回护士忽视, 因此, 严重创伤患者普遍存在着低体温。体温过低将导致的危害: 心输出量减少; 全身细胞代谢障碍; 影响凝血功能障碍; 心率失常; 促使氧离曲线左移而降低组织间氧的释放等^[19]。所以迅速终止剖腹手术并实施微创操作, 如腹腔脓肿只放置冲洗套管引流; 腹腔出血只暂时行纱垫填塞压迫止血, 待患者生命体征恢复平稳, 择期再施行二次或者三次手术等措施, 可有机体热量丢失可被有效限制, 温度敏感性凝血功能也可恢复。

1.2.2 凝血功能障碍: 创伤性凝血病(trauma induced coagulopathy, TIC)是指在严重创伤患者早期发生凝血功能障碍。创伤性凝血病是目前对重症创伤患者早期干预治疗的重点, 急诊患者发生这种情况的几率大约为38%, 出血也加重, 增加了死亡的概率, 大约为24%。目前大量临床资料调查研究表明, 机体凝血系统和止血系统各部分功能失去稳态平衡导致了TIC, 其中也包括多种炎症和细胞介质, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介

素(interleukin, IL)-6、血小板凝聚因子等均参与其中^[20,21]。对于术中出血量较大的患者, 血小板及第V、VII、VIII因子的减少与术中大量输血和输液后的稀释反应有关, 低体温与这种情况有协同作用, 凝血功能障碍会在两者的相互作用时加剧。

1.2.3 代谢性酸中毒: 失血性休克时的机体组织灌注不足、大量输注库存血、术中为纠正休克输注大量晶体液等都是代谢性酸中毒的主要原因。酸中毒对凝血过程的各个方面几乎都有影响。凝血因子活性受氢离子浓度的影响, 如果pH值降至7.0, 降低VIIa/TF复合物的活性至55%, 下降因子VIIa的活性90%, 而将降低因子Xa/Va激活凝血酶原的速率为原来的70%, 从而引发出血, 因此, 在严重酸中毒时输注凝血因子时疗效也会甚微, 所以, 预防要比治疗更加重要。低体温、凝血功能障碍、代谢性酸中毒这三种因素有相互促进作用, 若不及时纠正, 最后可带来灾难性后果, 如多器官功能衰竭, 因此损伤控制性外科应运而生, 加速康复外科和损伤控制性外科理念的核心包括3个方面: (1)术前患者机体储备, 心理状态达到最佳; (2)降低围手术期不适当的措施带来的应激反应; (3)阻断应激信号在传入神经中的传导。两者相辅相成, 是外科新理念的重要内容。

2 措施内容

加速康复外科理念及DCS理念均是以减轻手术创伤和应激反应为目的, 采取一系列措施加快术后康复, 主要内容有以下几个方面。

2.1 术前宣教 术前向患者家属讲明患者目前病情, 在允许的范围内告知患者病情、可能采取的手术方式、术后康复可能需要的时间、术后康复的具体措施(早期经口进食、下床活动等)及其他ERAS的内容。术前宣教的时机一般选择在术前几天, 但相比择期手术来说, 急诊患者病情较急, 一般选择在入院时进行沟通, 一般是口头讲解或者书面板书方式进行讲解。其目的在于消除患者对医院、疾病以及治疗的恐惧陌生感, 使患者树立战胜疾病的信心, 更好地配合医护人员完成手术, 平稳度过围手术期, 最大限度地减少并发症的发生。

2.2 胃肠道准备 最近有学者认为: 在胃肠道手术患者中, 相比于术前行机械性肠道准备, 术前行机械性肠道准备, 术后吻合口瘘的发生

率、住院时间及住院费用等结果并未发现有明显的差异性^[22-24]。一般来说, 在手术的前1 d下午就要开始肠道准备, 患者的进食及营养必然会受到影 响, 患者术前免疫力必然会下降, 手术本就是创伤性操作, 术后营养不良的可能性会大大增加。患者机体血管在患者接受硬膜外麻醉时是处于舒张状态, 血压出现下降, 而血压因为患者术前肠道准备导致出现的脱水, 会出现进一步加重。患者因为术前肠道准备使用的药物会出现脱水, 对于接受各种麻醉, 尤其是接受硬膜外麻醉的患者在脱水时更是会进一步出现其他并发症, 如血压持续下降等。术中必然加大输液量, 这一系列的措施均会加重机体的应激反应, 加重患者肠道水肿; 有研究表明, 机械性肠道准备会增加切口感染的发生率和出现吻合口瘘的发生率。因此, 术前应选择性的使用胃肠道准备, 而不应该作为术前常规项目。

2.3 术前禁食 传统观念认为, 为了防止患者在麻醉过程中发生呕吐及误吸, 作为术前常规项目之一, 术前12 h禁食水应该在其中, 但这一措施不仅可引起患者饥饿、口渴、烦躁、乏力等不适, 影响组织修复和创口的愈合, 而且会加重手术创伤带来的胰岛素抵抗。有研究^[25]报道称, 与常规术前禁食水相比, 绝大部分手术的患者在麻醉前2 h仍可进食清流质, 其效果无明显差异。手术创伤导致的许多代谢会因为胰岛素作用下降、胰岛素抵抗而出现紊乱。低血糖会因为术前过早禁食而出现, 围手术期中中和术后补液量会进一步增加, 围手术期的应激反应和内稳态失衡会进一步加重, 术后胰岛素抵抗会因为这些因素而持续3 wk^[26]。与传统术前禁食相比, 术前2 h给予5%葡萄糖500 mL口服或10%葡萄糖200 mL+50%葡萄糖50 mL于20 min快速静脉输入, 可有效降低术后胰岛素抵抗发生率, 临床应用中已取得满意效果, 改善患者的预后^[27]。

2.4 术前不常规放置鼻胃管 传统观念认为术前放置鼻胃管是有意义的, 其意义在于胃管可将胃肠道中的液体抽出, 防止手术中患者恶心、呕吐而并发吸入性肺炎, 全麻患者术后肠蠕动的完全恢复需要在术后1-2 d或者更长时间, 鼻胃管可减轻患者腹胀等不适感。ERAS根据最新的研究成果发现小肠的蠕动和吸收功能在手术结束后6 h便可大致恢复正常, 此外, 有研

究^[28]学者认为, 食管下段括约肌的张力会因为胃管的置入而降低, 消化液的返流加重, 肺部并发症会进一步出现。另外, 临床调查发现, 绝大多数患者反应机体因鼻胃管的置入对鼻腔和咽部的刺激而感到不适, 恶心、呕吐会出现并进一步加重。传统理念认为, 胃肠道、肝胆等手术术前放置胃肠减压管, 可预防术后出现的肠麻痹, 缓解术后腹胀、恶心、呕吐等症状, 但实际上, 腹部手术术后肠麻痹是短暂的生理过程, ERAS中一项重要措施就是术前不常规放置胃管, 各种并发症的会因为各类导管的使用而出现, 患者术后康复的心理障碍也会大大增加, 绝大多数患者对鼻胃管都有抵触或恐惧心理, 术前放置鼻胃管会增加患者生理及心理上的不适感。有研究表明, 在上消化道穿孔修补术中尽早拔除胃管是可行的^[11]。

2.5 术中麻醉与术后镇痛

2.5.1 术中麻醉: 传统方法对于腹部手术均采用全身麻醉的麻醉方式, 而ERAS采用中胸段硬膜外麻醉联合全麻的麻醉方式。对于腹部手术, 手术结束前, 由于全麻药的停止使用麻醉慢慢变浅, 切口出现疼痛, 拔除气管导管时触发患者的应激反应, 患者烦躁不安, 血压升高, 心率增快, 这对高血压和冠心病患者而言, 拔管前的吸痰更加重患者的心血管反应, 对这些患者的病情是不利的。就大脑边缘系统或下丘脑对大脑皮层的投射系统这两个中枢系统而言, 全麻只能抑制, 手术区域伤害性刺激向中枢传导不能被全身麻醉有效阻断, 更不能有效抑制腹部手术引起的应激反应^[29], 而中胸段硬膜外麻醉联合全麻的麻醉方式可以做到这一点, 临床研究发现, 手术患者心脏病的发病率在使用硬膜外镇痛时明显下降, 尿皮质醇含量在术后24 h明显下降, 血清儿茶酚胺在使用硬膜外镇痛时也明显降低。有学者^[30]认为, 中胸段麻醉联合全麻可以有效改善糖代谢, 抑制应激性的糖代谢障碍, 防止血糖浓度过高。此外, 相对于全身麻醉而言, 中胸段联合全麻的麻醉方式可以减少全麻药的用量, 减少患者术中、术后心血管并发症的发生率, 还可以有较好的术后镇痛的作用, 但是不足的是对患者胃肠道的影响还未做专门的研究。

中胸段硬膜外麻醉联合全麻能明显减轻手术的应激反应。Li等^[31]研究发现, 中胸段硬膜外麻醉联合全麻可以有效抑制肾切除术后

■ 创新盘点

本文在广度上从不同侧面综述降低围手术期应激反应的相关进展, 包括已成熟运用于择期手术围手术期, 在深度上侧重于对于降低急腹症应激反应的阐述, 目前只有单病种报道, 系统报道少见, 突出了加速康复外科和损伤控制理念在降低急腹症围手术期应激反应中的重要性并强调应引起重视。

应用要点

本文阐述了加速康复外科和损伤控制理念运用于急腹症围手术期中的重要性, 各种急腹症单病种的研究的不断深入, 对减轻急腹症围手术期应激反应, 减少并发症和死亡率有一定的现实意义, 同时也为今后科研方向提供新思路。

的应激反应, 与单纯的全麻相比, 中胸段硬膜外麻醉联合全麻的麻醉方式可以降低血糖和皮质醇水平。此外, 在心外科手术中中胸段硬膜外麻醉联合全麻可以减少心肌交感神经的反应, 也可以减少肌钙蛋白T的释放。

2.5.2 术后镇痛: 相对于传统方法的术后的静脉自控镇痛泵(patient controlled epidural analgesia, PCIA), 加速康复外科理念采用硬膜外自控镇痛泵(patient controlled venous analgesia, PCEA), 静脉自控镇痛泵的镇痛持续时间为24 h, 而硬膜外自控镇痛泵的镇痛持续时间为48 h, 镇痛时间更长, 而且患者携带方面, 不影响患者术后活动, 患者术后恢复质量更高。Volk等^[32]对54例脊柱手术后随机分为PCIA(吗啡)镇痛组和PCEA(罗哌卡因复合舒芬太尼)组, 结果发现应激反应在PCEA组得到有效降低, 与此同时, B细胞和T淋巴辅助细胞的免疫功能得到进一步改善。另外, 很多研究表明, 由于硬膜外麻醉不能完全阻滞迷走、交感、膈神经等传入途径; 硬膜外镇痛不能完全抑制一些释放入血的细胞因子、炎症介质引发应激反应, 脐以下手术的应激反应虽然可以被硬膜外镇痛有效抑制, 但上腹部及胸部手术的镇痛效果较差。

2.6 手术及治疗方式 DCS对于需要急诊手术的急腹症的患者而言, 入院后手术方式和治疗方法的选择对急诊外科大夫是个很大的考验。损伤控制理念最初是用于创伤, 但手术这种非创伤性的操作也会给患者带来医源性损伤, 破坏内环境的稳定, 产生应激反应。正如黎介寿院士所说“创伤患者机体生理机能的极限决定了严重创伤患者的最终结局, 损伤器官、组织外科手术修复的完整性对严重创伤患者的最终结局没有决定性”^[33]。损伤控制性手术的核心是: 创伤和手术二者造成的应激同时对患者造成打击, 患者的疾病本身对患者就是一次打击, 造成的应激反应就很大, 如果在患者已有的严重创伤的基础上实施复杂艰难的确定性手术, 极有可能超出患者的承受应激的范围, 结果可能是手术失败, 甚至患者也濒临死亡。因此, 在急腹症的治疗过程中, 应该将维护生理功能置于首位。随着“微创”这一观念已渐入人心, 腹腔镜的应用也在不断开展中。手术中急诊外科大夫追求“微创”, 减少手术对患者的打击, 微创并不是只是单纯指小切口,

他的目的是努力保持患者最佳的生理功能的稳定状态, 以最小的组织器官损伤, 最轻的全身炎症反应, 最理想的瘢痕愈合, 达到最好的治疗效果^[34]。对于急腹症患者, 更应术前做到详细诊断, 对于生命体征平稳的患者来说, 应尽量明确病变部位, 缩小手术范围, 术中操作轻柔, 避免使用暴力拉扯器官; 而对于严重创伤, 生命体征紊乱, 已出现“致死三联征”的患者, 暂时不能经受确定性手术, 应采用最简单、快速的操作方法来结束治疗, 如腹腔出血时填塞、急性重症胰腺炎时患者只放置黎式冲洗套管冲洗引流, 肠痿合并全身炎症反应的患者放置黎式套管冲洗引流, 不实施确定性手术, 若患者腹腔病变严重、腹腔难以关闭而采用腹腔开放等, 待患者生命体征稳定, 再做二次或者三次手术; 对于病情较严重的患者, 如创伤或坏死性筋膜炎清创后腹壁严重缺损的患者, 严重创伤、复苏或大手术后内脏或腹膜后严重水肿, 多次再手术后筋膜条件差的患者来说, 腹腔开放治疗无疑是更好的选择, 总而言之, 应将患者的生理状态放在第一位, 不能盲目追求手术的“完美”。手术只是损伤控制理念中的一部分, 这一理念应和加速康复理念一样, 贯穿患者治疗始终, 为患者保驾护航。

2.7 限制性补液或目标导向液体治疗 为补充患者围手术期丢失的液体, 传统观念认为手术当天输液3500-5000 mL, 术后3-4 d输液2500 mL/d。这些液体会导致患者体质量增加3-6 kg。针对这种补液方案, Arieff^[35]研究发现, 术后肺水肿的发生率为7.6%, 病死率为11.9%, 而其中26%的患者术前并无其他合并症, 推测这些患者术后发生的呼吸衰竭、肺炎、肺水肿等并发症, 最可能是因围手术期过多输液导致血管容量过多。不仅如此, 因手术本身就是一刺激源, 会导致全身炎症反应, 术后1-4 d内, 炎症反应仍继续, 围手术期输注过多液体会导致全身毛细血管通透性增加, 引起组织水肿, 甚至引起肠道水肿, 抑制肠道蠕动, 不利于术后患者肠道功能的恢复, 甚至导致腹腔间室综合征(abdominal compartment syndrome)^[36]和毛细血管渗漏综合征(capillary leakage syndrome)^[37], 危及患者生命。近年来, McArdle等^[38]及González-Fajardo等^[39]有研究表明限制性补液治疗可减少术后并发症的发生率、促进肠功能恢复、减少住院时间和费用, 国内黎介寿院

士的团队在2011年进行的一项关于肠炎术后限制性补液的研究发现围手术期限制性液体治疗组的患者切口感染及术后总并发症率均低于传统补液组^[40]。当然, 有学者对限制性补液提出质疑, 认为难以把握限制性液体治疗与容量不足之间的平衡, 据调查, 限制性补液的方法在25%-28%的患者中无法满足实际的容量需求, 组织低灌注^[41,42]进一步出现, 并且提出了目标导向液体治疗方案, 即以容量状态或血流动力学优化为目标的补液方案, 这种补液方案以有创或无创的方法监测患者血流动力学指标, 如中心静脉氧饱和度(ScvO₂)或组织氧饱和度(StO₂), 静态的血流流量指标如每搏量(stroke volume, SV)、心排血量(cardiac output, CO); 动态的容量指标如每搏量变异率(stroke volume variation, SVV)、脉搏灌注指数变异(pleth variability index, PVI)等。围手术期针对患不同血流动力学治疗变化来调整补液的种类和用量, 这种监测方法更有利于医生的用药选择, 但这种补液方法对仪器的要求比较高, 可能费用也比较高。不管是限制性补液还是目标导向液体治疗方案, 都将传统的自由式补液方法否定, 至于这两种补液方案, 都各有利弊, 在国内外学者中都存在争议, 值得进一步探讨。这两种补液方法在急腹症患者中的应用仍不完善, 需要进一步研究。

2.8 注意保温, 预防低体温的发生

2.8.1 围手术期低体温的原因: 患者的生理功能只有在正常核心体温时才能很好的维持, 围手术期患者出现低体温(核心体温<36℃)的出现的原因主要是以下几个方面: (1)麻醉作用: 不论是全身麻醉还是硬膜外麻醉^[43,44], 不论是术前诱导还是术中维持所用的麻醉药品, 均对患者体温调节中枢有抑制作用; 周围血管的可收缩可被麻醉药品抑制, 此时机体的热量因为血管的收缩性减低和毛细血管静脉短路开放而由中心区域沿着温度差梯度向外周组织扩散, 此时外周组织温度因为全身热量的再分布而升高, 核心体温因全身热量的再分布而下降。因此, 麻醉起始阶段核心体温降低的一个重要因素是核心到外周的体温再分布和肌松药通过消除肌颤而阻止了散热; (2)手术室的低温环境: 患者在手术时往往是半裸或者全裸, 手术区机体散热因为消毒液的未加温而增加。患者往往体温在手术室温低于21℃时降到36℃

以下, 此时的室温虽然使医护人员感觉比较舒适, 但对患者是不利的, 血管收缩和寒战极有可能在术后出现。手术室中的空气因为净化空气的层流设备而对流, 机体热量流失的速度会加快; (3)手术因素: 患者在手术过程中切口会有不同程度的渗血, 另外麻药会使血压下降, 为保持体内正常的血液循环, 维护各种器官和组织的活力, 术中会输注大量胶体液和晶体液, 以及一些库存血, 患者的体温因为输注这些冷的液体而出现降低, 这些液体起到了一定的“冷稀释”作用。此外, 术中腹腔的暴露、开放的创面、在止血时用的冷纱布压迫擦拭等, 均会导致患者体温降低; (4)其他原因: 体温调节与个人体质以及年龄也有着很大关系, 老年患者, 体质较差及病情较重的急腹症患者的体温调节功能和抗冷能力较弱, 因此, 他们比一般患者更易出现低体温。

2.8.2 低体温对围手术期的影响: (1)切口的感染率升高 患者术后会因为术中的低体温而出现寒战, 组织耗氧量增加, 血红蛋白的亲合力升高, 使患者机体呈现不同程度的缺氧状态。中性粒细胞的氧化杀伤力因为缺氧抑制了免疫系统而减弱, 这也是切口的感染率升高的其中一个因素。有学者在研究结肠癌术后感染并发症时发现^[45], 结肠癌手术术后并发症最常见的是手术部位感染(发生率为50%-60%)。预防轻度低体温的发生以及降低术后SSI的发生率的其中一个重要的措施即是维持术中的患者体温; (2)凝血功能发生障碍 有研究发现^[46]酶促活性的凝血因子会在低体温时降低, 血小板的数量减少和功能降低, 使患者术中出血, 术中为了维持正常的血液循环, 增加库存血的输入, 会进一步加重低体温, 形成一系列的恶性循环, 患者术中失血量和输注异体血量可以通过积极维持术中患者体温而减少^[47], 研究发现术中患者体温影响着患者凝血功能。Rajagopalan等^[48]在失血和输血与低体温的关系的系统性研究中发现, 输血量会在轻度低体温(<2℃)的患者中的可能性约22%, 因为此时的体温使患者术中、术后失血量增加约16%。由此看来, 术中保温是必须的; (3)延迟患者术后苏醒时间 患者术中基础代谢率和氧供会因为患者机体的低体温而降低, 机体体温每降低1℃, 机体耗氧量增多7%。药代动力学同样也受到低体温的影响, 药效在药物的代谢性降低

■名词解释

创伤性凝血病(TIC): 创伤早期出现的急性凝血功能紊乱。他是相互影响的多重机制共同作用的结果, 包括: 组织损伤是凝血和纤溶的启动因素; 休克是其最初的驱动因素, 凝血启动的同时激活了抗凝和纤溶途径; 血液稀释、低体温、酸中毒和炎症反应等加剧了已经存在的凝血病。

■同行评价

ERAS在择期手术中已运用很成熟, 并且收到了很好的临床效果, 但ERAS在急腹症患者中的运用中还未有系统的报道, 尤其是将加速康复外科理念与损伤控制性外科理念相结合运用到急腹症中的报道更少, 本文有临床指导意义。

时而得到增加, 麻醉药品在患者体内代谢较慢, 患者苏醒时间将会延长。

2.8.3 围手术期低体温的防治: 低体温的预防要比治疗更重要: (1)术前提前保温 将手术室温度调控在24℃-26℃, 湿度调在50%-60%, 特别是在冬季, 应预先调节室温及湿度在适当范围, 防止患者体温丢失过多; (2)为了避免湿冷的纱布或者纱垫对患者手术区域皮肤的寒冷刺激, 手术切口应用手术薄膜覆盖, 这样皮肤的散热就减少。Wistrand等^[49]研究显示, 消毒液杀菌力可在加热至38℃大大增强, 并且患者的皮肤也会感到很舒适。术中所用的盐水可加热至38℃, 用于止血和肠管的覆盖, 并且及时更换, 保持纱垫温度在38℃左右。进行腹腔冲洗、切口冲洗的液体均应加热, 避免患者术中机体热量散失较多; (3)为了防止术中患者低体温的发生, 应加热术中输注的血液制品和其他液体; (4)有研究^[50]发现, 支链氨基酸3.5 mL/kg在术前1 h开始由静脉给予, 1.5 h内输注完毕, 能量的利用率会明显升高, 其中对热量影响最为显著是氨基酸和蛋白质。目前加速康复外科理念中已经包括低体温, 围手术期低体温的防治是一个综合性的措施, 需要手术医师、手术室护士、麻醉师共同合作来完成, 目的使患者术后早期清醒, 减少术后并发症的发生, 减少住院时间及减少患者住院费用。

2.9 早期经口进食或进行肠内营养 传统观念认为, 对于腹部手术的患者来说, 术后进食的标准是待患者肛门排气或排便后可进食, 这一观点不符合加速康复外科理念的要求。影响患者术后进食的其中一个重要因素是术后肠麻痹, 临床研究^[51]发现, 只有胃和结肠是胃肠道手术术后麻痹的部位, 术后4-8 h小肠的蠕动功能即可恢复正常, 术后6-12 h小肠基本就有消化和吸收功能, 可以接受营养物质的输入。而结直肠的功能在术后3-5 d恢复, 这就决定患者在术后3-5 d才能排气, 但事实上患者小肠功能在此期间早已恢复。近年来的研究^[52,53]表明腹部手术患者术后早期进食并未增加吻合口瘘的发生率。有一项关于胆管手术围手术期的研究^[54]发现, 将观察组术后麻醉清醒后间断给予口腔内温度适宜的温水, 2 mL/次, 每隔半小时1次, 以患者不感觉口干为标准。术后20 h听闻及肠鸣音, 若患者无明显的自觉腹胀, 不需要等到恢复肛门排气即可进食, 进食顺序为: 第1天进

食流质米油类流质饮食, 第2天半流质饮食, 到第4天逐渐过渡为正常饮食; 术后观察发现早期恢复经口饮食可以减少腹部手术术后的感染并发症, 缩短了住院时间, 而且吻合口瘘的发生率并未增加。此外, 早期经口进食或者进行肠内营养可改善患者围手术期的营养状态, 防止营养不良的发生, 提高患者的自身免疫力, 缩短患者的住院时间, 减少术后并发症的发生, 是加速康复外科理念中的重要环节。

2.10 早期下床活动 术后长期卧床休息会造成患者下肢静脉血栓形成, 若患者突然活动, 栓子脱落, 可出现急性肺栓塞, 急性心肌梗塞, 急性脑梗塞等急性术后并发症。长期卧床可增加胰岛素抵抗, 加重了组织缺氧, 此外, 肠功能恢复时间在患者长期卧床时延长, 肠道蠕动恢复的时间也延长。因此, 加速康复外科理念建议术后早期下床活动, 术后第1天应鼓励患者做下肢伸屈运动, 改善足趾及肢体血液循环, 第2天逐渐鼓励患者下床活动, 向患者及家属进行全面的健康教育。

2.11 术后早期拔除尿管 患者围手术期放置尿管主要是为尿潴留的发生, 患者再次拔除尿管后可能出现尿潴留, 需再次置入导尿管以致引起尿道二次损伤及增加患者痛苦。术后患者常因卧床休息, 切口疼痛, 不愿拔除尿管, 经常留置超过24 h, 医护人员应向患者及家属讲明长期留置尿管的危害, 如尿路感染等, 术后患者的各种不舒服的感觉中, 其中最为强烈的是由于留置尿管带来的不舒服的感觉, 这对于男性患者来说, 不舒服的感觉中明显。ERAS认为应在术后24 h内拔除尿管, 防止尿路感染的发生, 此外, 更有利于患者术后活动, 缩短住院时间, 减少术后并发症的发生。

3 出院标准

(1)肝肾功能恢复良好, 患者各项生化指标均接近正常; (2)患者排气、排便通畅, 恢复自主排气、排便; (3)患者自诉没有疼痛感或者仅为轻微疼痛可忍受者; (4)无需静脉补液, 可经口正常进食; (5)生活能够自理, 下床活动自如, 可进行日常活动; (6)术后7-15 d回院拆线, 体温正常。

4 展望

ERAS在择期手术中已运用很成熟, 但在急腹症患者中的运用中还未有系统的报道, 尤其是

将加速康复外科理念与损伤控制性外科理念相结合运用到急腹症中的报道亦是甚少。加速康复外科理念是一个需要多学科协助诊治的模式, 包括外科医生、护士、麻醉医师、ICU管床医师、营养师、患者、患者家属及陪护人员的通力合作, 如果缺少中间一个环节, ERAS的很多措施就会难以实施。总而言之, 加速康复外科理念是否适合于急诊外科所有专业还值得探讨, 随着各种新理念和新技术的诞生, 加速外科理念和损伤控制性外科理念会被不断充实和完善。

5 结论

加速康复外科理念与DCS是相辅相成的两个外科新理念, 在择期结直肠切除手术中的运用较成功, 目前运用于急腹症中的病例亦有, 但大多都是单病种的研究, 比如将这两个理念运用于上消化道穿孔修补中取得了良好的效果, 文献报道的大批量研究较少。急腹症患者应激反应更加剧烈, 病情更加复杂, 更需要降低围手术期的应激反应, 将加速康复外科及损伤控制理念运用于急诊手术患者应是指日可待的。

6 参考文献

- 1 厉周, 邓敏峰, 方素珍, 蔡寨, 韩帅, 朱卉娟, 邓俊熊. 加速康复外科理念在老年急腹症中的应用. 实用医学杂志 2013; 29: 398-401
- 2 陈锋伟. 加速康复外科技术在上消化道穿孔急诊修补术中的应用. 中国基层医药 2015; 22: 416-418
- 3 曼华军, 沈雄山, 李卫民, 樊立. 损伤控制性外科在急性胆管炎治疗中的应用. 腹部外科 2009; 22: 112-113
- 4 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591]
- 5 Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476 [PMID: 11222424]
- 6 黎介寿. 对Fast-track Surgery(快速通道外科)内涵的认识. 中华医学杂志 2007; 87: 515-517
- 7 李民, 李又生, 倪小东, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科理念在腹股沟疝手术中的应用. 肠外与肠内营养 2007; 14: 350-352
- 8 李宁. 围手术期处理的关键是加速康复外科. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 635-637
- 9 柳欣欣, 江志伟, 汪志明, 赵鑫, 刁艳青, 王绪林, 黎介寿. 加速康复外科在结直肠癌手术病人的应用研究. 肠外与肠内营养 2007; 14: 205-208
- 10 Philp S, Carter J, Pather S, Barnett C, D'Abrew N, White K. Patients' satisfaction with fast-track surgery in gynaecological oncology. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24: 567-573 [PMID: 25335828 DOI: 10.1111/ecc.12254]
- 11 余春, 毛兴龙, 林水泉, 徐天生, 曾雪云, 刘明胜. 加速康复外科理念在腹腔镜上消化道穿孔修补术中的应用. 肠内与肠外营养 2013; 20: 139-141
- 12 李强, 谢经武, 李斌, 李云, 刘锦锦. 加速康复外科理念在腹腔镜阑尾切除术中的应用体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 944-946
- 13 朱胜利, 蔡珍福. 加速康复外科理念在小切口胆囊切除术中的应用. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 497-498
- 14 王晓云, 莫一我, 王彦坤, 刘俊. 胰腺癌手术方式探讨. 中国普通外科杂志 2007; 16: 991-993
- 15 殷保兵, 蔡端. 损伤控制复苏研究进展. 外科理论与实践 2013; 18: 307-310
- 16 Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 761-777 [PMID: 9291979]
- 17 Finlay IG, Edwards TJ, Lambert AW. Damage control laparotomy. *Br J Surg* 2004; 91: 83-85 [PMID: 14716799]
- 18 Freeman AJ, Graham JC. Damage control surgery and angiography in cases of acute mesenteric ischaemia. *ANZ J Surg* 2005; 75: 308-314 [PMID: 15932442]
- 19 Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 229-234 [PMID: 22270921 DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283509675]
- 20 赵小刚. 严重创伤救治若干新进展. 创伤外科杂志 2013; 15: 190-192
- 21 MacLeod JB. Trauma and coagulopathy: a new paradigm to consider. *Arch Surg* 2008; 143: 797-801 [PMID: 18711042 DOI: 10.1001/archsurg.143.8.797]
- 22 Krause KR, Howells GA, Buhs CL, Hernandez DA, Bair H, Schuster M, Bendick PJ. Hypothermia-induced coagulopathy during hemorrhagic shock. *Am Surg* 2000; 66: 348-354 [PMID: 10776871]
- 23 Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 2004; 91: 1125-1130 [PMID: 15449262]
- 24 Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? an updated meta-analysis. *Colorectal Dis* 2005; 7: 304-310 [PMID: 15932549]
- 25 Anderson M, Comrie R. Adopting preoperative fasting guidelines. *AORN J* 2009; 90: 73-80 [PMID: 19580897 DOI: 10.1016/j.aorn.2009.01.026]
- 26 Langley J, Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 184-192 [PMID: 17089369]
- 27 Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, Hagström-Toft E. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 946-951 [PMID: 18331374 DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01599.x]
- 28 Catley DM, Thornton C, Jordan C, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63: 20-28 [PMID: 4014768]
- 29 李晓红, 张国庆, 孙成英, 李悦. 全麻或全麻联合硬膜外麻醉下腹腔镜胆囊切除术病人心率变异性及血液动力学的变化. 中华麻醉学杂志 2006; 26: 89-90

- 30 钱燕宁, 屠伟峰, 王灿琴, 谢成兰, 胡有力. 手术应激后红细胞糖代谢限速酶活性的改变. *中华麻醉学杂志* 2006; 35: 47-48
- 31 Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 1562-1565, table of contents [PMID: 18420877 DOI: 10.1213/ane.0b013e31816d1976]
- 32 Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1086-1092, table of contents [PMID: 15041604]
- 33 黎介寿. “损伤控制”在非创伤腹部外科患者中的应用. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2012; 1: 5-7
- 34 Ding W, Ji W, Wu X, Li N, Li J. Prolonged indwelling time of temporary vascular shunts is associated with increased endothelial injury in the porcine mesenteric artery. *J Trauma* 2011; 70: 1464-1470 [PMID: 21817984 DOI: 10.1097/TA.0b013e31820c9b4e]
- 35 Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999; 115: 1371-1377 [PMID: 10334155]
- 36 黎介寿. 腹间室综合征. *肠外与肠内营养* 2004; 11: 322-323
- 37 CLARKSON B, THOMPSON D, HORWITH M, LUCKEY EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960; 29: 193-216 [PMID: 13693909]
- 38 McArdle GT, McAuley DF, McKinley A, Blair P, Hoper M, Harkin DW. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 2009; 250: 28-34 [PMID: 19561485 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad61c8]
- 39 González-Fajardo JA, Mengibar L, Brizuela JA, Castrodeza J, Vaquero-Puerta C. Effect of postoperative restrictive fluid therapy in the recovery of patients with abdominal vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 538-543 [PMID: 19231249 DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.01.010]
- 40 刁丰产, 朱维铭, 虞文魁, 高涛, 张娟娟, 考晓明, 李宁, 黎介寿. 限制性液体治疗对炎性肠病术后并发症和预后的影响. *肠外与肠内营养* 2011; 18: 351-354
- 41 Fraser JD, Aguayo P, Sharp SW, Snyder CL, Holcomb GW, Ostlie DJ, St Peter SD. Physiologic predictors of postoperative abscess in children with perforated appendicitis: subset analysis from a prospective randomized trial. *Surgery* 2010; 147: 729-732 [PMID: 20004455 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.036]
- 42 肖玮, 段庆芳, 赵磊, 王天龙. 围术期目标导向液体管理研究进展. *北京医学* 2014; 36: 682-684
- 43 姚秋玲, 顾小冰, 周建青, 王幽静. 保温处理对预防腰硬联合麻醉手术中低体温的临床效果. *临床合理用药杂志* 2010; 3: 81-82
- 44 刘立新. 全麻患者围手术期体温变化的研究. *承德医学院学报* 2010; 27: 21-22
- 45 刘宗荣, 朱易凡, 马宗, 龚颖生. 结直肠癌手术后感染并发症的调查和分析. *中国普通外科杂志* 2008; 17: 104-106
- 46 Kheirbek T, Kochanek AR, Alam HB. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 65 [PMID: 20030810 DOI: 10.1186/1757-7241-17-65]
- 47 闫红. 严重创伤手术中体温管理. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 4015-4017
- 48 Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008; 108: 71-77 [PMID: 18156884]
- 49 Wistrand C, Nilsson U. Effects and experiences of warm versus cold skin disinfection. *Br J Nurs* 2011; 20: 148,150-148, 151 [PMID: 21378634]
- 50 吴岚, 马挺, 王天龙, 王前. 术前输注支链氨基酸对老年人开腹手术围手术期体温的影响. *临床麻醉学杂志* 2009; 25: 770-772
- 51 Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-776 [PMID: 11588077]
- 52 Sedman PC, MacFie J, Palmer MD, Mitchell CJ, Sagar PM. Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663-1667 [PMID: 8548235]
- 53 李卡, 肖雪玲, 刘爽, 胡秋兰, 黄明君. 胃癌患者术后早期肠内营养的疗效评估. *中国普通外科基础与临床杂志* 2013; 20: 174-177
- 54 王丽, 安旭娜, 赵伟. 不置胃管早期进食在胆总管结石手术中的应用研究. *河北医药* 2013; 35: 313-314

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



间充质干细胞联合胰岛移植治疗 I 型糖尿病的研究进展

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林, 中国医科大学附属盛京医院普外六胆道血管外科 辽宁省沈阳市 110001

崔君鹏, 主要从事胆道血管外科方面的研究。

作者贡献分布: 刘宝林规划综述及试验方向; 论文由崔君鹏书写; 张敏健负责收集信息。

通讯作者: 刘宝林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院普外六胆道血管外科。18941651469@163.com

收稿日期: 2016-03-14

修回日期: 2016-04-07

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Research progress of mesenchymal stem cells combined with islet transplantation in treatment of type I diabetes mellitus

Jun-Peng Cui, Min-Jian Zhang, Bao-Lin Liu

Jun-Peng Cui, Min-Jian Zhang, Bao-Lin Liu, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Bao-Lin Liu, Professor, Chief Physician, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. 18941651469@163.com

Received: 2016-03-14

Revised: 2016-04-07

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

The most significant feature of type I diabetes is

β -cell loss, which results in a series of complications. While β -cell loss occurs, β -cells are ultimately damaged by macrophages and T cells in the presence of inflammatory mediators. Because of this characteristic, five kinds of antibodies are commonly used in clinical practice to diagnose and evaluate β -cell loss, including islet cell antibody, insulin antibody, GAD65, IA-2 and IA-2b. In addition to the HLA gene related factors, environmental factors, such as infection, diet and physiological and psychological factors, are suspected to be causes of this disease. At present, there are many treatments for type I diabetes, and the clinical goal is to control blood glucose, prevent further damage of β cells and control patients' own immune response. In 1992, the discovery of insulin, which converts the fatal diabetes into a chronic disease, to some extent, delayed the progression of microvascular complications; however, it is not able to delay the progression of the disease. β -cell transplantation is currently the only minimally invasive means for reasonable control of blood glucose control disease related complications. Although whole pancreas transplantation can achieve a promising effect to some extent, it is accompanied by high incidence and mortality, as well as lifelong mandatory immune suppression. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation, lipopolysaccharideon (LPS) bone marrow mesenchymal stem cell pretreatment and islet cell exendin-4 liquid preservation reduce warm ischemia time damage and provide new avenues for islet cell transplantation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

胰岛移植应用临床后, 受排斥反应的影响, 遭受移植成活率低, 远期异位凋亡等影响, 远期效果不佳。胰岛移植基础方面取得的进展与骨髓间充质干细胞与胰岛细胞共移植能够增加胰岛移植物的存活效率及作用。

同行评议者

安增梅, 副主任医师, 上海市第二人民医院内分泌科

■ 研究前沿

“共移植”新观念深入人心也取得了相当大的研究成果, 为胰岛移植早期血管形成及免疫抑制、缺血、缺氧等指明了解决途径。近期刘宝林等已经证实共移植血管再生优势, 下一步将研究共移植对免疫方面的影响, 还有胰岛异种来源的探索以及移植保存液的研究。

Key Words: Islet transplantation; Type I diabetes mellitus; Immune mechanism

Cui JP, Zhang MJ, Liu BL. Research progress of mesenchymal stem cells combined with islet transplantation in treatment of type I diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2213-2218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2213>

摘要

I 型糖尿病最显著的特征是β细胞的减少缺失, 因此带来一系列的并发症, 越来越多的患者深受其害。β细胞作为自身免疫靶点, 最终在炎性介质的诱导下被巨噬细胞和T细胞所损害。由于这种特性, 临床上一应用5类抗体即胰岛细胞抗体、胰岛素抗体、GAD65及IA-2和IA-2b来诊断及评价。除了HLA基因相关因素外, 环境因素例如感染及饮食和生理心理均为该病的可疑病因。目前I型糖尿病有多种治疗途径, 临床目标定位在控制血糖, 阻止β细胞的进一步损伤凋亡及控制自身免疫反应。1992年, 胰岛素的发现, 使得致命性的糖尿病变成慢性疾病, 在一定程度上延缓了微血管并发症的进展, 然而这并不能够延缓病情的进展。β细胞移植是目前唯一的一种能够合理自行调控血糖控制疾病相关并发症发展的微创手段。全胰腺移植虽然在某种程度上可以达到预期相当的效果, 然而他却伴随着更高的发病率及死亡率, 以及终身强制性的免疫抑制。骨髓间充质干细胞联合移植, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)对骨髓间充质干细胞预处理及胰岛细胞Exendin-4液体保存减轻热缺血时间损害等最新研究为胰岛细胞移植提供新的价值。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰岛移植; I 型糖尿病; 免疫机制

核心提示: 胰岛移植治疗 I 型糖尿病的优势不仅体现在血糖维持, 更能较胰岛素应用具有减少糖尿病微血管和周围神经病变的特点。有较胰腺移植创伤小, 排斥易于控制及操作简便, 近年来骨髓干细胞共移植增加移植存活率, 减轻免疫排斥反应, 更能通过血管再生等促进移植存活, 为此领域进一步发展增加新希望。

崔君鹏, 张敏健, 刘宝林. 间充质干细胞联合胰岛移植治疗 I 型糖尿病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2213-2218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2213>

0 引言

I 型糖尿病主要是由机体自身免疫系统介导的胰腺β细胞损害减少导致^[1]。1992年胰岛素的发现, 使得致命性的糖尿病变成慢性疾病, 在一定程度上延缓了微血管并发症的进展, 但却无法扭转疾病的最终结局。胰腺β细胞移植较胰腺移植具有简易、微创等优势^[2-5]。1999年Shapiro小组的成功实验将胰岛移植拖入新的高度^[6]。本文主要探讨胰岛移植过程中一些共移植植物对存活率的影响。我们查阅近几年有关文献对共移植植物及培养液对存活率的影响进行分析归纳。当前骨髓间充质干细胞联合移植, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)对骨髓间充质干细胞预处理及胰岛细胞Exendin-4液体保存减轻热缺血时间损害等最新研究为胰岛移植提供新的价值^[7]。共移植及器官保存液的理论发展为胰岛移植治疗 I 型糖尿病甚至其并发症的治疗提升到新的高度^[8-10]。

1 供体来源及维护

胰岛细胞的来源已经着眼于遗体捐赠者的胰腺, β细胞的体外繁殖, 以及干细胞的诱导转化增殖等, 具有更加丰富的来源供应途径。从猪体中获得的胰岛细胞已经成为一种人类组织替代品, 他们具有巨大的供体潜能、生理上与人类胰岛的相似性和转基因操作性与基因修饰的供体来源^[11-14]。猪胰岛素在糖尿病患者中应用的已经得到部分肯定^[15-18]。事实上, 从猪胰腺胰岛移植打开进行的异种胰岛移植的门, 遇到问题包括更强移植排斥及可能的猪内源性逆转录病毒感染等, 都限制了该领域的研究进展^[19-21]。当然, 新出现的基因编辑技术已经激活异种移植领域, 异种胰岛移植成为临床的现实和最近的研究有望推进的项目。目前已经有相关研究表明体质质量指数较高的患者可以获得较高质量的胰岛。当然, 不论何种移植, 宿主年龄、营养与手术者能力与移植效果息息相关。

器官从供体供血停止到冷灌注(冷保存)开始的这段时间及热缺血时间, 他与器官移植的后果息息相关。有研究^[22]表明, 热缺血时间超过30 min, 对大鼠胰岛分离纯化产生明显影响, 胰岛产量会减少, 可以导致自体移植胰岛的功能衰竭。因此, 关于移植器官保存液尤为重要, Exendin-4是从一种生物唾液腺中提取出来的

一种活性肽,他的作用机制为具有与胰高血糖素肽1相似药理作用及生物学特性。胰高血糖素样1是由小肠产生的一种激素,能够通过促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,延缓胃排空抑制食欲来行使其生物学作用。Exendin-4除了具有与胰高血糖素肽1促进胰岛 β 细胞增殖,控制其凋亡的途径外^[23,24],尚具有更长的半衰期促使其在临床上促进胰岛细胞移植方面发挥着巨大作用。目前,有实验证明,Exendin-4对不同热缺血时间心脏死亡供体大鼠胰岛具有保护作用,改善胰岛的存活与功能,尤其是在30 min以上的热缺血损伤时,这种保护作用更为显著,使其对胰岛移植缺血边缘供体预处理提供有效的方法。刘宝林等也正在进行胰岛移植器官预存液等领域的探索及制备。

2 胰岛的分离与纯化

将胰岛从胰腺外分泌腺体分离出来的胶原酶是移植成功的关键物^[25,26],LiberaseHI酶毒素低且纯度较高,是由胶原酶I及II混合而成的一种中性蛋白酶,无疑LiberaseHI酶作为胰岛分离的一个理想选择。然而根据目前最新研究,Liberase MTF C/T优于Liberase HI和胶原酶NB1/NP的消化功效和体外葡萄糖刺激的胰岛素分泌。此外,在非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷(NOD/SCID)小鼠移植中,Liberase MTF C/T较Liberase HI和胶原酶NB1/NP,有较高的成功率。有研究表明用注射胶原酶的方法,在水浴池中孵育后消化胰腺,分离胰岛,采用不连续的重力梯度纯化方法纯化胰岛,可获得良好的功能和外形。

3 间充质细胞移植及免疫调节

1976年Friedenstein等首次在骨髓中分离出骨髓间充质干细胞,骨髓中的间充质干细胞是骨髓基质中非造血干细胞来源的细胞亚群,具有自我更新及分化的潜能^[27],在不同的诱导下可以分化为除造血细胞外的多种细胞。间充质干细胞广泛存在于胎盘、肝脏、骨骼肌等体内多种组织中,并非单一的细胞群,而是包含了多种干/祖细胞的混合细胞群。有最新间充质细胞通过一系列机制延缓糖尿病的动物及临床实验^[28]。根据国际有关组织对多潜能干细胞最新定义:在标准培养下黏附于塑料制品生长,表达CD105、CD73、CD90而不能表达CD45、CD34、CD14或者CD11b、CD79a或

者CD19及HLA-DR表面分子^[29]。间充质干细胞可通过多种途径来影响 β 细胞,有动物实验已得到证明^[28,30,31]。目前,因为骨髓间充质干细胞的易获得性及伦理要求低等条件,且最早对其进行联合移植研究,因此胰岛共移植间充质干细胞主要来源于骨髓。例如脐带血等来源干细胞在代谢性疾病移植方面的应用及作用,已存在最新相关实验研究^[32],且得到肯定结论。

移植后的血管重建在2 wk之内完成,而移植后约2-3 d,血管重建的密度减少及移植物的缺血、缺氧情况造成了胰岛细胞的凋亡和坏死^[33-37]。氧自由基对移植物的杀伤作用很是明显^[38-40]。因此,保证足够养分供应,防止缺血及缺血再损伤样作用显得尤为重要,而血管再生在移植过程中扮演着重要的一部分。间充质细胞促进胰岛移植血管再生,游离胰岛移植后血管再生和微循环重建是胰岛存活的前提^[41,42],刘宝林等已经在最新的动物实验中得到证明。骨髓间充质干细胞具有向损伤部位迁徙修复的特性,他通过分泌细胞因子,增生及转化来完成相应的损伤修复。新的血管的产生也依赖于骨髓干细胞前血管源性细胞因子的释放作用,移植物也是如此^[43]。实验研究^[44]表明干细胞具有分化为胰岛细胞的潜力,且具有较低的免疫原性及较强的免疫调节功能。有研究表明骨髓间充质干细胞可以产生一些细胞因子和生长因子,通过旁分泌机制来提高周围细胞的存活率。而且一些表皮生长因子及碱性成纤维细胞生长因子等胰岛细胞培养液塑造的微环境可以使骨髓间充质干细胞转化为nestin阳性细胞。且目前已经有实验证明转化为胰岛细胞的外源性间充质干细胞同时具有在肝脏及胰腺内定位存活及表达胰岛素的功能。骨髓间充质干细胞具有免疫调节的作用,这也是近几年发现在器官移植具有巨大潜力的方面,这方面的基础研究表明他能够抑制T细胞、 β 细胞,树突状细胞及一些自然杀伤细胞等。

目前,主要有3种方法来分离骨髓间充质干细胞:(1)密度梯度离心法;(2)贴壁筛选法;(3)细胞表面分子筛选法。而之前误差较大的细胞孔筛选法现如今已很少应用。Transwell细胞共培养技术在体外将间充质干细胞诱导分化为具有功能的胰岛样细胞。此种培养方式产生的胰岛样细胞不但能够分泌胰岛细胞,而且可以合成分泌其他多种营养因子,如胰高血糖

■创新盘点

本文综述性讲解胰岛移植供体来源及维护,胰岛的分离与纯化,间充质细胞移植及免疫调节等方面的一些基础与前沿性的进展内容,强调共移植目前取得的突破及成果,并有可能作为未来发展的趋势。

应用要点

应用胰岛素注射治疗 I 型糖尿病虽然对机体血糖调节起到很好的作用, 但胰岛移植更具有能控制血管神经并发症的优势, 其在临床应用已经取得较好的近期效果, 且临床应用方便易行, 近期效果确定。

素、葡萄糖转运分子-2及pdx-1等。其他的分离培养及共移植方法也正在探索试用阶段。

Edmonton方案改变了免疫抑制的传统思维, 消除激素等对β细胞的毒性作用, 目前靶向的治疗药物不良反应较小, 白介素-2受体抗体可以提供充分的免疫抑制^[45], 帮助胰岛移植成活。许多新的免疫抑制方案也在进一步研究之中, 比如补充异种移植, 为纳米技术提供了一个良好的模块解决糖尿病的问题检测和治疗的观点。

骨髓间充质干细胞对于移植后的胰岛具有明确的保护作用, 而治疗 I 型糖尿病过程中, 低氧环境使得骨髓间充质干细胞存活率较低。有实验表明, 低剂量的LPS预处理的间充质干细胞对胰岛细胞具有更强的保护作用, 显著提高胰岛的移植效率。低剂量的LPS对骨髓间充质干细胞的作用机制体现在: (1)LPS预处理的间充质干细胞分泌更多的细胞因子, 如VEGF, 在胰岛早期血管形成过程中至关重要, 保护胰岛内皮细胞数量, 保证移植物的成活; (2)LPS预处理的间充质干细胞通过调节B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、*Bcl-2*相关x蛋白(*bcl-2* associated x protein, *Bax*)、核因子-κB(nuclear factor-κB, *NF-κB*)等癌基因和抑癌基因发挥作用。目前, 肾脏被膜下及门脉内移植作为胰岛移植的选择, 都具有较为相对缺氧的特性, LPS处理过的间充质干细胞具有分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子功能, 使其在抵抗缺氧状态中发挥着重要的作用。

4 结论

目前, 有足够的证据证明骨髓间充质干细胞与胰岛细胞共移植能够增加胰岛移植物的存活效率及作用。Exendin-4作为胰岛细胞保存液能够减少热缺血时间带来的损害, 尤其是当热缺血时间>30 min时, 这种保护效果更为显著。最新药物释放系统局部应用能降低外周血淋巴细胞量的百分比在血CD3、CD8 T淋巴细胞更长的时间比口服药物中的应用^[46]。预处理的间充质干细胞具有抵抗移植低氧带来的损害及加强共移植的正向推动作用。除此外, 尚有最新研究^[47,48]表明多种外源性因素对胰岛素β细胞的再生及生理作用产生影响。经过数年的发展, “共移植”新观念深入人心也取得了相当

大的研究成果, 为胰岛移植早期血管形成及免疫抑制, 缺血、缺氧等指明了解决途径。对于 I 型糖尿病患者难以控制血糖水平, 胰岛移植可能是一种有益的β细胞替代疗法, 以改善糖尿病患者的血糖控制和糖尿病并发症。然而, 目前仍需要进行大量的在体和离体试验, 以推动胰岛移植的发展, 为治疗 I 型糖尿病发挥更为重要的作用^[49-51]。

5 参考文献

- 1 Krishna CS, Srikanta S. Type 1 diabetes pathogenesis - Prevention? *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: S58-S63 [PMID: 25941654 DOI: 10.4103/2230-8210.155404]
- 2 Fazlalizadeh R, Moghadamyeghaneh Z, Demirjian AN, Imagawa DK, Foster CE, Lakey JR, Stamos MJ, Ichii H. Total pancreatectomy and islet autotransplantation: A decade nationwide analysis. *World J Transplant* 2016; 6: 233-238 [PMID: 27011922 DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.233]
- 3 Redfield RR, Rickels MR, Naji A, Odorico JS. Pancreas Transplantation in the Modern Era. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 145-166 [PMID: 26895686 DOI: 10.1016/j.gtc.2015.10.008]
- 4 Ziqiang X, Yunqiang H, Hongxing F, Jinjun W, Yong C. Islet transplantation restores the damage of glomerulus filtration membrane in a rat model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Pak Med Assoc* 2016; 66: 296-301 [PMID: 26968280]
- 5 Niclauss N, Meier R, Bédar B, Berishvili E, Berney T. Beta-Cell Replacement: Pancreas and Islet Cell Transplantation. *Endocr Dev* 2016; 31: 146-162 [PMID: 26824893 DOI: 10.1159/000439412]
- 6 Ricordi C, Strom TB. Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 259-268 [PMID: 15057784]
- 7 The Influence of Diabetes Mellitus on Proliferation and Osteoblastic Differentiation of MSCs. *Curr Stem Cell Res Ther* 2015 Oct 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26423300]
- 8 Wszola M, Kwiatkowski A, Berman A, Górski Ł, Chmura A. [Islet transplantation as a treatment for complications of type I diabetes]. *Pol Merkur Lekarski* 2013; 35: 127-132 [PMID: 24224447]
- 9 Lysy PA, Corritore E, Sokal EM. New Insights into Diabetes Cell Therapy. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 38 [PMID: 26983626 DOI: 10.1007/s11892-016-0729-3]
- 10 Pellegrini S, Cantarelli E, Sordi V, Nano R, Piemonti L. The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26923700 DOI: 10.1007/s00592-016-0847-z]
- 11 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394 [PMID: 11326082 DOI: 10.1126/science.1058866]
- 12 Giannoukakis N, Trucco M. Gene therapy for type 1 diabetes. *Am J Ther* 2005; 12: 512-528 [PMID: 16280645 DOI: 10.1097/01.mjt.0000178774.39149.2d]
- 13 Cheng M. Erratum to: Islet Xeno/transplantation and the risk of contagion: local responses from

- Canada and Australia to an emerging global technoscience. *Life Sci Soc Policy* 2016; 12: 2 [PMID: 26886684 DOI: 10.1186/s40504-016-0035-5]
- 14 Hering BJ, Cozzi E, Spizzo T, Cowan PJ, Rayat GR, Cooper DK, Denner J. First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes-Executive summary. *Xenotransplantation* 2016; 23: 3-13 [PMID: 26940725 DOI: 10.1111/xen.12231]
- 15 Otonkoski T. New tools for experimental diabetes research: Cellular reprogramming and genome editing. *Ups J Med Sci* 2016; 1-5 [PMID: 27007444 DOI: 10.3109/03009734.2016.1149529]
- 16 Matsumoto S, Tomiya M, Sawamoto O. Current status and future of clinical islet xenotransplantation. *J Diabetes* 2016 Mar 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26987992 DOI: 10.1111/1753-0407.12395]
- 17 Lee W, Hara H, Ezzelarab MB, Iwase H, Bottino R, Long C, Ramsoondar J, Ayares D, Cooper DK. Initial in vitro studies on tissues and cells from GTKO/CD46/NeuGcKO pigs. *Xenotransplantation* 2016; 23: 137-150 [PMID: 26988899 DOI: 10.1111/xen.12229]
- 18 Bottino R, Trucco M. Use of genetically-engineered pig donors in islet transplantation. *World J Transplant* 2015; 5: 243-250 [PMID: 26722651 DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.243]
- 19 Forbes S, Oram RA, Smith A, Lam A, Olateju T, Imes S, Malcolm AJ, Shapiro AM, Senior PA. Validation Of The BETA-2 Score: An Improved Tool To Estimate Beta-cell Function After Clinical Islet Transplantation Utilizing A Single Fasting Blood Sample. *Am J Transplant* 2016 Mar 28. [Epub ahead of print] [PMID: 27017888 DOI: 10.1111/ajt.13807]
- 20 Cooper DK, Ezzelarab MB, Hara H, Iwase H, Lee W, Wijkstrom M, Bottino R. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: a historical review. *Xenotransplantation* 2016; 23: 83-105 [PMID: 26813438 DOI: 10.1111/xen.12219]
- 21 Hassan S, Bhat A, Bhonde RR, Lone MA. Fighting Diabetes: Lessons from Xenotransplantation and Nanomedicine. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 1494-1505 [PMID: 26675229 DOI: 10.2174/1381612822666151210123342]
- 22 Wakai A. Effect of adenosine on ischaemia-reperfusion injury associated with rat pancreas transplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 494; author reply 494 [PMID: 11952608 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.208813.x]
- 23 Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471-478 [PMID: 12409292 DOI: 10.1074/jbc.M209423200]
- 24 Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Kurima K, Kobayashi N, Saitoh I, Watanabe M, Noguchi Y, Matsushita M. Islet Culture/Preservation Before Islet Transplantation. *Cell Med* 2015; 8: 25-29 [PMID: 26858905 DOI: 10.3727/215517915X689047]
- 25 Kin T, Zhai X, Murdoch TB, Salam A, Shapiro AM, Lakey JR. Enhancing the success of human islet isolation through optimization and characterization of pancreas dissociation enzyme. *Am J Transplant* 2007; 7: 1233-1241 [PMID: 17359501 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01760.x]
- 26 Pang X, Xue W, Feng X, Tian X, Teng Y, Ding X, Pan X, Guo Q, He X. Experimental studies on islets isolation, purification and function in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20932-20938 [PMID: 26885021]
- 27 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407-8411 [PMID: 12815096 DOI: 10.1073/pnas.1432929100]
- 28 Li L, Li F, Gao F, Yang Y, Liu Y, Guo P, Li Y. Transplantation of mesenchymal stem cells improves type 1 diabetes mellitus. *Cell Tissue Res* 2016; 364: 345-355 [PMID: 26650464 DOI: 10.1007/s00441-015-2330-5]
- 29 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8: 315-317 [PMID: 16923606 DOI: 10.1080/14653240600855905]
- 30 Katuchova J, Tothova T, Farkasova Iannaccone S, Toporcer T, Harvanova D, Hildebrand T, Kilik R, Bacenkova D, Frohlichova L, Rosocha J, Bobrov N, Radonak J. Impact of different pancreatic microenvironments on improvement in hyperglycemia and insulin deficiency in diabetic rats after transplantation of allogeneic mesenchymal stromal cells. *J Surg Res* 2012; 178: 188-195 [PMID: 22480834 DOI: 10.1016/j.jss.2012.02.028]
- 31 Rekitke NE, Ang M, Rawat D, Khatri R, Linn T. Regenerative Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus: From Pancreatic Islet Transplantation to Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 3764681 [PMID: 27047547]
- 32 Pan XH, Zhu L, Yao X, Liu JF, Li ZA, Yang JY, Pang RQ, Ruan GP. Development of a tree shrew metabolic syndrome model and use of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for treatment. *Cytotechnology* 2016 Mar 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27000263 DOI: 10.1007/s10616-016-9966-1]
- 33 Menger MD, Yamauchi J, Vollmar B. Revascularization and microcirculation of freely grafted islets of Langerhans. *World J Surg* 2001; 25: 509-515 [PMID: 11344405 DOI: 10.1007/s002680020345]
- 34 Montazeri L, Hojjati-Emami S, Bonakdar S, Tahamtani Y, Hajizadeh-Saffar E, Noori-Keshkar M, Najar-Asl M, Ashtiani MK, Baharvand H. Improvement of islet engrafts by enhanced angiogenesis and microparticle-mediated oxygenation. *Biomaterials* 2016; 89: 157-165 [PMID: 26970510 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.043]
- 35 Campbell LH, Taylor MJ, Brockbank KG. Survey of Apoptosis After Hypothermic Storage of a Pancreatic β -Cell Line. *Biopreserv Biobank* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26937946]
- 36 Yin N, Han Y, Xu H, Gao Y, Yi T, Yao J, Dong

■名词解释

血管源性生长因子: 体内多种细胞分泌可促进血管再生的一种细胞因子, 在炎症创伤修复等条件下表达增多;
树突状细胞: 机体免疫系统起同巨噬细胞作用的抗原呈递及修饰参与免疫反应的一种固有细胞。

同行评价

本文学术价值佳, 团队在胰岛移植基础领域有所突破建树, 科研思维前沿, 与临床贴合紧密.

- L, Cheng D, Chen Z. VEGF-conjugated alginate hydrogel prompt angiogenesis and improve pancreatic islet engraftment and function in type 1 diabetes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016; 59: 958-964 [PMID: 26652453 DOI: 10.1016/j.msec.2015.11.009]
- 37 Rodriguez-Brotons A, Bietiger W, Peronet C, Magisson J, Sookhareea C, Langlois A, Mura C, Jeandidier N, Pinget M, Sigrist S, Maillard E. Impact of Pancreatic Rat Islet Density on Cell Survival during Hypoxia. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 3615286 [PMID: 26824040 DOI: 10.1155/2016/3615286]
- 38 Tang K, Xiao X, Liu D, Shen Y, Chen Y, Wang Y, Li B, Yu F, Ma D, Yan J, Liang H, Yang D, Weng J. Autografting of bone marrow mesenchymal stem cells alleviates streptozotocin-induced diabetes in miniature pigs: real-time tracing with MRI in vivo. *Int J Mol Med* 2014; 33: 1469-1476 [PMID: 24714958 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1729]
- 39 Xiao X, Fischbach S, Song Z, Gaffar I, Zimmerman R, Wiersch J, Prasad K, Shiota C, Guo P, Ramachandran S, Witkowski P, Gittes GK. Transient Suppression of TGF β Receptor Signaling Facilitates Human Islet Transplantation. *Endocrinology* 2016; 157: 1348-1356 [PMID: 26872091 DOI: 10.1210/en.2015-1986]
- 40 Komatsu H, Kang D, Medrano L, Barriga A, Mendez D, Rawson J, Omori K, Ferreri K, Tai YC, Kandeel F, Mullen Y. Isolated human islets require hyperoxia to maintain islet mass, metabolism, and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 534-538 [PMID: 26801563 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.110]
- 41 Cao XK, Li R, Sun W, Ge Y, Liu BL. Co-combination of islets with bone marrow mesenchymal stem cells promotes angiogenesis. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 156-164 [PMID: 26898437 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.01.007]
- 42 Langlois A, Mura C, Bietiger W, Seyfritz E, Dollinger C, Peronet C, Maillard E, Pinget M, Jeandidier N, Sigrist S. In Vitro and In Vivo Investigation of the Angiogenic Effects of Liraglutide during Islet Transplantation. *PLoS One* 2016; 11: e0147068 [PMID: 26974949 DOI: 10.1371/journal.pone.0147068]
- 43 Xu YX, Chen L, Wang R, Hou WK, Lin P, Sun L, Sun Y, Dong QY. Mesenchymal stem cell therapy for diabetes through paracrine mechanisms. *Med Hypotheses* 2008; 71: 390-393 [PMID: 18538944 DOI: 10.1016/j.mehy.2008.03.046]
- 44 Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest* 2004; 84: 607-617 [PMID: 15034596 DOI: 10.1038/labinvest.3700074]
- 45 Berney T, Secchi A. Rapamycin in islet transplantation: friend or foe? *Transpl Int* 2009; 22: 153-161 [PMID: 18713146 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00743.x]
- 46 Lu B, Gao Q, Liu R, Ren M, Wu Y, Jiang Z, Zhou Y. Effect of a new drug releasing system on microencapsulated islet transplantation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12390-12399 [PMID: 26722425]
- 47 Dave S. Extrinsic factors promoting insulin producing cell-differentiation and insulin expression enhancement-hope for diabetics. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013; 8: 471-483 [PMID: 23957934 DOI: 10.2174/1574888X113089990056]
- 48 Del Toro-Arreola A, Robles-Murillo AK, Daneri-Navarro A, Rivas-Carrillo JD. The role of endothelial cells on islet function and revascularization after islet transplantation. *Organogenesis* 2016; 1-5 [PMID: 27002241]
- 49 Health Quality Ontario. Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence Review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-84 [PMID: 26644812]
- 50 Farney AC, Sutherland DE, Opara EC. Evolution of Islet Transplantation for the Last 30 Years. *Pancreas* 2016; 45: 8-20 [PMID: 26658037 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000391]
- 51 Anazawa T, Okajima H, Uemoto S. [Pancreatic islet transplantation]. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 2117-2122 [PMID: 26666162]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



增殖细胞核抗原在小鼠酒精性肝损伤中的表达及意义

马秀青, 李三强, 卢华杰, 王莲丽, 乔新杰, 霍续磊, 白淼水, 姚致远

马秀青, 李三强, 卢华杰, 王莲丽, 乔新杰, 霍续磊, 白淼水, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

姚致远, 洛阳第一高级中学 河南省洛阳市 471000

马秀青, 主要从事肝脏损伤与修复的研究。

河南科技大学大学生研究训练计划(SRTP)基金资助项目, No. 2015113

河南省高校科技创新人才支持计划基金资助项目, No. 13HASTIT025

河南科技大学创新团队基金资助项目, No. 2015XTD003

作者贡献分布: 马秀青与李三强对此文的贡献均等; 此课题由马秀青、李三强及卢华杰设计; 研究过程由马秀青、王莲丽、乔新杰、霍续磊、白淼水及姚致远操作完成; 研究用新试剂及分析工具由李三强提供; 数据分析由马秀青、李三强、卢华杰及王莲丽完成; 本论文写作由马秀青完成。

通讯作者: 李三强, 教授, 硕士生导师, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2016-01-20

修回日期: 2016-03-20

接受日期: 2016-04-06

在线出版日期: 2016-05-18

Significance of expression of proliferating cell nuclear antigen in alcohol-induced liver injury in mice

Xiu-Qing Ma, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Lian-Li Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Miao-Shui Bai, Zhi-Yuan Yao

Xiu-Qing Ma, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Lian-Li Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Miao-Shui Bai, the Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Zhi-Yuan Yao, Luoyang No. 1 Senior High School, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Supported by: Student Research Training Program (SRTP) of He'nan University of Science and Technology, No. 2015113; the Innovative Science and Technology Talent Support Projects of Colleges and Universities in He'nan Province, No. 13HASTIT025; Innovation Team Project of He'nan University of Science and Technology, No. 2015XTD003

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, the Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2016-01-20

Revised: 2016-03-20

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To detect the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in alcohol-induced liver injury in mice and to analyze its significance.

METHODS: One hundred male mice were randomly divided into two groups: a model group ($n = 60$) and a control group ($n = 40$). Mice were intragastrically given 56% Red Star Erguotou (model group) or equal volume of distilled water (control group) each day. Mice in each group were sacrificed at the 1st, 2nd, 3rd and 4th wk. The extent of alcoholic hepatic injury at each point was assessed by hematoxylin-eosin (HE) staining and determination of serum ALT. PCNA expression was detected by Western blot.

RESULTS: At the first week, hepatic cells were injured mildly. The activity of ALT was increased. The expression of PCNA was decreased dramatically ($P < 0.05$) compared with normal mice. At the second week, liver cell

■背景资料

据2010年的调查, 全球每一百万人约有7个人死于酒精过度饮用所致的肝硬化。而近年来, 居民的生活水平逐渐提高, 所面临的精神压力同时增加, 导致酒精消费量日益增长, 酒精性肝病(alcoholic liver diseases, ALD)的发病率也呈逐年增高趋势。然而目前关于ALD的发病机制仍不十分明确。

■同行评议者

程明亮, 教授, 博士生导师, 贵州医科大学附属医院感染科; 李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 谭宁, 副研究员, 桂林医学院科学实验中心, 广西肝损伤及修复分子医学重点实验室

■ 研究前沿

ALD有效的治疗方法及预防措施是目前的研究热点, 但由于其发病机制不明确, 在一定程度上限制了该方面的研究. 所以ALD的发病机制仍是目前亟需研究的问题.

swelling, inflammatory cell infiltration and other pathological changes were visible. The level of ALT was above normal. The expression of PCNA reached the minimum ($P < 0.01$). At the third week, liver steatosis and hydropic degeneration were observed around the central vein and interlobular veins by optical microscopy and the activity of ALT was decreased. The expression of PCNA was increased dramatically but was lower than that in normal mice ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of PCNA increases in early period and then decreases during the process of hepatic injury induced by alcohol, which implies that hepatocellular injury and repair may be associated with the expression change of PCNA.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proliferating cell nuclear antigen; Alcoholic liver diseases; Western blot; HE staining

Ma XQ, Li SQ, Lu HJ, Wang LL, Qiao XJ, Huo XL, Bai MS, Yao ZY. Significance of expression of proliferating cell nuclear antigen in alcohol-induced liver injury in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2219-2224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2219.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2219>

摘要

目的: 研究酒精诱导的小鼠肝损伤过程中肝脏增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达变化.

方法: 将100只健康清洁♂小鼠随机分为对照组($n = 40$)和模型组($n = 60$), 模型组小鼠每日给予56%的红星二锅头(10 mL/kg)灌胃, 对照组每日给予等体积的蒸馏水灌胃. 分别于第1、2、3、4周将两组小鼠全部处死, 并在各时间点取小鼠肝脏做苏木精-伊红(HE)染色并测定血清中ALT酶活力, 以检测小鼠酒精性肝损伤程度. 剩余肝脏通过蛋白印迹法用以检测小鼠肝脏增殖细胞核抗原的表达情况. 应用SPSS16.0对实验数据进行ANOVA显著性分析和Duncan's test.

结果: 酒精灌胃第1周, 病理HE染色显示肝细胞轻度损伤, ALT酶活力显著上升, 小鼠肝脏中的PCNA的表达量相比正常小鼠显著下降($P < 0.05$); 第2周, 病理HE染色显示肝细胞出现明显的水肿和大量的炎细胞浸润, ALT

酶活力高于正常, PCNA的表达量达到了最低值($P < 0.01$); 第3周, 病理HE染色显示中央静脉周围的肝细胞脂肪变性, 门管区周围肝细胞水样变, ALT酶活力下降, PCNA的表达量显著上升, 但仍低于正常小鼠肝脏PCNA的表达量($P < 0.05$).

结论: 在酒精诱导的肝损伤过程中, PCNA在小鼠肝脏中的表达先下降后上升, 提示酒精诱导的肝损伤及损伤后的修复与PCNA的表达变化有关.

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 增殖细胞核抗原; 酒精性肝病; 蛋白印迹; HE染色

核心提示: 本实验通过酒精灌胃法成功建立小鼠酒精性肝损伤模型, 并发现在酒精诱导肝损伤的过程中PCNA在小鼠肝脏中的表达先下降后上升, 经过讨论和分析认为这种变化规律与酒精性肝损伤及损伤后的修复密切相关.

马秀青, 李三强, 卢华杰, 王莲丽, 乔新杰, 霍续磊, 白淼水, 姚致远. 增殖细胞核抗原在小鼠酒精性肝损伤中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2219-2224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2219.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2219>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver diseases, ALD)是指由于长期摄入大量酒精而引起的一系列呈阶段性发展的疾病总称, 包括脂肪肝变性、酒精性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化和肝硬化. ALD是慢性酒精中毒的主要表现之一, 主要由于酒精过度饮用及其他因素如环境、生活方式、遗传因素等所致^[1]. 据2010年的调查, 全球每一百万人约有7人死于酒精过度饮用所致的肝硬化^[2]. 而近年来, 随着我国经济的发展, 居民的生活水平逐渐提高, 所面临的精神压力同时增加, 导致酒精消费量日益增长, ALD的发病率也呈逐年增高趋势^[3]. 然而目前对其发病机制仍不十分明确. 本文旨在通过研究小鼠酒精性肝损伤模型中PCNA的表达为ALD发病机制的进一步研究提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 健康清洁昆明种♂小鼠, 体质量20 g ± 2 g, 由河南科技大学医学院动物实验中心提供;

■ 相关报道

赵琼等的研究阐明增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)在药物性肝损伤中有重要作用. 在肝损伤早期, 对乙酰氨基酚主要通过抑制细胞增殖造成肝脏损害. 而在损伤后期, 肝细胞通过增殖来补偿修复损伤的肝组织.

56%的红星二锅头, 北京红星股份有限公司生产; 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒购自南京建成公司; PCNA鼠源性单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶标记的兔抗小鼠二抗, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 其余化学试剂均为市售分析纯。JY300C电泳仪, 北京君意东方电泳设备有限公司产品; H1850R离心机, 日本Tome公司产品; 隔水式恒温箱, 上海新苗医疗器械制造有限公司; CX31RBSF光学显微镜, 奥林巴斯(中国)有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 小鼠酒精性肝损伤模型的建立: 将100只健康清洁的昆明种♂小鼠分为对照组($n = 40$)和酒精肝模型组($n = 60$), 饲养1 wk使小鼠适应环境后开始建模。模型组小鼠每天按10 mL/kg给予56%的红星二锅头灌胃, 对照组小鼠每天给予同等体积的蒸馏水灌胃。各组小鼠实验期间均予全价营养饲料喂养, 自由进食进水, 每隔3 d更换垫料。连续造模4 wk, 分别于0、1、2、3和4 wk采用颈髓脱臼法处死小鼠, 取肝脏。

1.2.2 HE染色检测肝脏病理变化: 取相同部位的肝脏组织冲洗24 h后用40 g/L甲醛固定12 h, 梯度乙醇脱水, 石蜡包埋, 取石蜡组织块切片, 切片厚度为4 μ m, 做常规HE染色, 光镜下观察肝脏病理变化。

1.2.3 血清ALT含量: 眼球取血后静置30 min, 离心3000 r/min \times 10 min, 常规分离血清, 按试剂盒说明书操作测定血清中ALT的含量。

1.2.4 蛋白印迹检测小鼠酒精性肝损伤过程中PCNA的表达情况: 小鼠肝脏用PBS溶液按照1:10的比例进行匀浆, 以4 $^{\circ}$ C、12000 r/min离心2 min, 分离上清, 上清为蛋白样品, 进行蛋白电泳检测。考马斯亮蓝G250蛋白定量后, 取蛋白样品70 μ g, 经SDS-PAGE电泳后, 将蛋白转移到硝酸纤维素膜上, 用5%的脱脂奶粉/0.1%的Tween20/PBS(PBST)室温封闭膜30 min, 用PCNA鼠源性单克隆抗体(1:800)37 $^{\circ}$ C孵育1 h, 用TBST冲洗3次, 每次5 min; 加入辣根过氧化物酶标记的兔抗小鼠抗体(1:800), 于37 $^{\circ}$ C孵育1 h, 用TBST冲洗3次, 每次5 min。用3,3'-二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 检测阳性信号。在扫描仪扫描后, 用Gel Pro 4.0软件计算蛋白相对表达值。被检测的目的蛋白相对

表达值 = 目的蛋白条带灰度值/ β -actin蛋白条带灰度值。

统计学处理 实验数据用SPSS16.0处理, 以mean \pm SD表示。用ANOVA进行显著性分析, 组间比较采用Duncan's test。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 实验期间酒精灌胃组中有7只小鼠死亡, 死亡原因考虑可能有酒精误入气管、灌胃后胃急剧扩张、食管气管瘘等。正常对照组有2只小鼠死亡, 可能与蒸馏水灌胃时操作不当或小鼠对外界环境适应不佳有关。实验4 wk后观察到模型组小鼠精神萎靡, 体态呆板, 活动较少, 而正常小鼠(即0 wk取材未做任何处理的小鼠)和对照组小鼠均精神状态良好, 行动灵敏, 活动较多。

2.2 病理改变 光镜下观察切片, 对照组小鼠与正常小鼠肝脏表现无明显差异(防止灌胃操作及饲养过程中可能造成的肝损伤干扰实验结果), 均表现为肝细胞形态结构正常, 肝窦和肝细胞排列整齐, 正常肝小叶极性存在。模型组小鼠第1周肝组织表现为肝细胞的轻度水肿和炎细胞的浸润; 第2周肝细胞明显水肿, 大量的炎细胞浸润; 第3周表现为中央静脉周围的肝细胞脂肪变性, 门管区周围肝细胞水样变; 第4周表现为肝细胞排列紊乱并出现不同程度的肿胀, 弥漫性脂肪变性, 局部有肝细胞坏死(图1)。提示小鼠酒精性肝损伤模型建立成功。

2.3 血清ALT活力变化 酒精连续灌胃1 wk后, 小鼠血清ALT活力较正常组明显升高; 酒精灌胃第2周, 小鼠血清ALT活力较第1周有所下降但仍高于正常; 第3周, 小鼠血清ALT活力降至最低, 第4周, 小鼠血清ALT活力接近于正常(图2)。

2.4 蛋白印迹检测小鼠酒精肝诱导过程中PCNA表达变化 酒精性肝损伤模型组小鼠在连续酒精灌胃1 wk后, 小鼠肝脏中的PCNA的表达量相比正常组显著下降($P < 0.05$), 之后随着时间的延长PCNA的表达量逐渐下降, 在连续酒精灌胃2 wk后, 小鼠肝脏中PCNA的表达量达到了最低值($P < 0.01$)。在酒精灌胃3 wk后, PCNA的表达量显著增加但仍低于正常小鼠肝脏PCNA的表达量($P < 0.05$)。酒精灌胃4 wk后, PCNA的表达量与第3周无差异性(图3)。

■ 创新盘点

目前大量研究表明PCNA在癌组织中的表达与癌症的恶性程度、预后密切相关, 而关于PCNA与组织损伤的研究甚少。本文首次详细地阐述PCNA在酒精性肝损伤中的表达变化及其意义。

应用要点

本研究小鼠慢性酒精性肝损伤模型建立成功, 对后续模型复制具有指导意义。此外, 本文通过探讨小鼠酒精性肝损伤模型中PCNA的表达意义, 为ALD发病机制的进一步研究提供了理论基础。

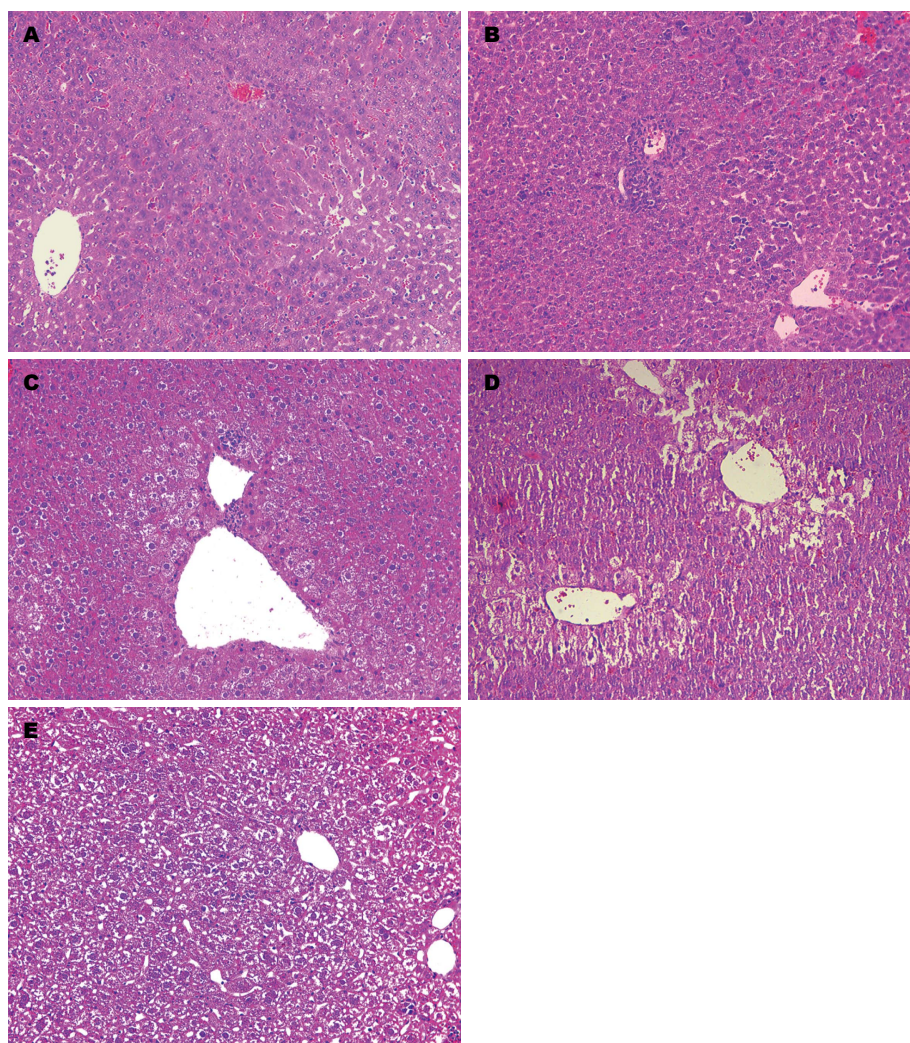


图 1 不同时期小鼠肝组织的病理变化(H&E染色×200)。A: 正常组; B: 诱导1 wk; C: 诱导2 wk; D: 诱导3 wk; E: 诱导4 wk。

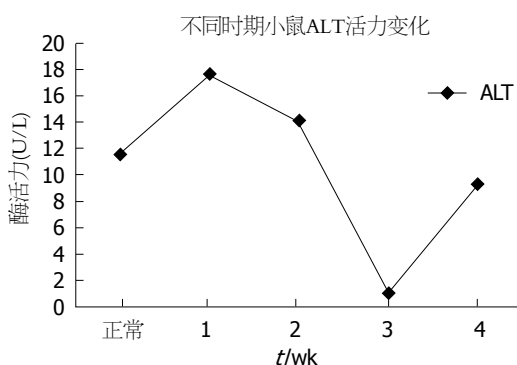


图 2 不同时期小鼠的ALT活力变化。ALT: 丙氨酸转氨酶。

3 讨论

PCNA是一种存在于增殖细胞内分子量为36 kDa的多肽。他是DNA多聚酶δ的辅助蛋白, 在DNA复制过程中起重要作用, 其表达合成与细胞的增殖状态密切相关^[4]。此外, PCNA是一种在生物进化上非常保守的蛋白质, 几乎被发现

于所有真核生物及古生菌中^[5]。因此, PCNA是一个较为理想的细胞增殖标志, 可以通过研究PCNA在酒精性肝损伤模型中的表达变化来了解肝细胞的增殖变化。目前国内外关于酒精性肝损伤模型的造模方法主要有两种, 一种是灌胃法, 一种是腹腔注射法。其中灌胃法更加符合人类的饮酒习惯^[6]且简单、快速、易于操作而被本实验采用。

本研究结果显示, 在连续酒精灌胃1 wk后, 病理HE染色显示肝细胞轻度损伤, ALT酶活力显著上升; 连续酒精灌胃第2周病理结果显示肝细胞出现明显的水肿和大量的炎细胞浸润, ALT酶活力高于正常。表明酒精灌胃初期肝脏损伤明显。酒精在肝脏经乙醇脱氢酶、P4502E1和过氧化氢酶三个酶系统代谢为乙醛和乙酸^[7]。乙醛转化为乙酸的速度很慢, 导致乙醛在体内蓄积。乙醛可以使肝脏微管系统微粒蛋白分泌减少^[8], 影响蛋白质转运和分泌, 蛋

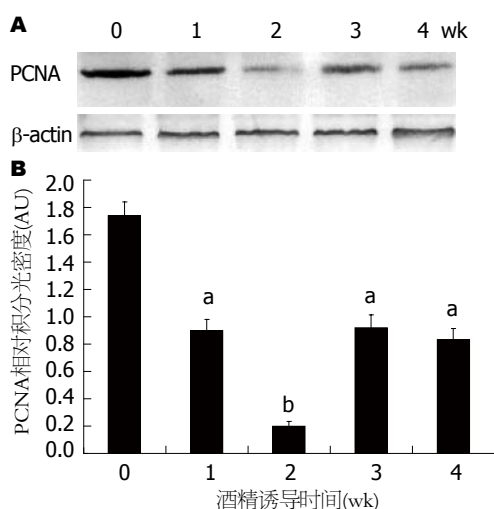


图3 蛋白印迹检测PCNA蛋白在正常小鼠和酒精诱导后不同时间点的小鼠肝细胞中的表达。A: 蛋白印迹结果; B: 蛋白印迹定量分析图。利用Gel Pro 4.0软件分析蛋白条带得到积分光密度值, β -actin作为内参。* $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 0 wk正常小鼠。

白物质储留在细胞内并吸收水分, 造成肝细胞水肿、大量的炎性细胞浸润; 而小鼠肝脏中PCNA的表达量在酒精灌胃1 wk后明显下降($P < 0.05$), 酒精灌胃2 wk后PCNA的表达量下降至最低值($P < 0.01$)。提示在酒精灌胃初期, 酒精所致的肝损伤与PCNA表达量下降密切相关。孙梦雯等^[9]的研究发现酒精性肝损伤模型组小鼠肝脏中MDA水平明显高于对照组小鼠, 而SOD、GSH-Px的活性远低于正常组小鼠。表明酒精可以诱发脂质过氧化反应并降低肝脏清除氧自由基的能力。而当过多的活性氧簇产生超过细胞的抗氧化防御能力就会引起氧化应激^[10], 导致: (1)脂质过氧化, 损害生物膜及其功能; (2)氧自由基与线粒体蛋白反应形成复合物, 抑制呼吸链中电子传递, 使线粒体呼吸链复合物活性降低, 加剧线粒体功能障碍; (3)内质网内出现未折叠或错误折叠蛋白的聚集和钙平衡紊乱, 诱发内质网应激; (4)大量的活性氧分子引起DNA链断裂、DNA位点突变、DNA双链畸变等形式的DNA损伤^[11-13]。这些都可能造成PCNA表达量的下降。

在酒精灌胃第3周, 病理HE染色显示中央静脉周围的肝细胞脂肪变性, 至第4周出现弥漫性脂肪变性, 局部有肝细胞坏死(图1)。这是因为酒精的持续刺激使SREBP1-c过表达, 启动下游固醇调节蛋白反应原件, 促使大量TG合成, 导致受损肝细胞脂肪变性^[14]。而此时ALT酶活力急剧下降, 提示肝功能有所恢复。

而且小鼠肝脏PCNA表达量与酒精灌胃第2周相比明显增加, 甚至超过酒精灌胃第1周PCNA的表达量。表明残存的正常肝细胞开始分裂增殖。张文娟等^[15]认为轻度的肝损伤主要依靠周围成熟肝细胞分裂增殖进行修复。表明PCNA的表达量的增加在一定程度上可以反映受损肝脏的修复。大量研究表明, PCNA主要参与DNA损伤的修复, 在古生菌和真核生物的多种DNA修复途径中, PCNA滑动夹作为一个募集其他蛋白因子的稳定平台起重要作用^[16]。除直接修复以外, 他几乎参与了所有的DNA修复过程^[17], 包括核苷酸切除修复、碱基切除修复、错配修复、双链断裂修复等^[18]。这有助于肝细胞耐受损伤而继续生存。

总之, PCNA在酒精诱导的肝损伤模型中的表达量先上升后下降, 该变化与酒精所致的肝损伤及损伤后的修复有关, 但PCNA是否通过其他途径参与酒精性肝损伤及其修复目前不太清楚, 有待深入研究。

4 参考文献

- Williams JA, Ding WX. A Mechanistic Review of Mitophagy and Its Role in Protection against Alcoholic Liver Disease. *Biomolecules* 2015; 5: 2619-2642 [PMID: 26501336 DOI: 10.3390/biom5042619]
- Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 160-168 [PMID: 23511777 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.007]
- 齐慧慧, 宋佳, 陈岳祥. 小鼠急性酒精性肝损伤模型的建立. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 759-763
- 马文群, 李利敏, 宋国智. 增殖细胞核抗原与肿瘤关系的研究进展. *河北医药* 2011; 33: 600-602
- Strzalka W, Ziemienowicz A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a key factor in DNA replication and cell cycle regulation. *Ann Bot* 2011; 107: 1127-1140 [PMID: 21169293 DOI: 10.1093/aob/mcq243]
- 魏红涛, 薛晓伟, 刘冰, 杨立沛, 王俐. 探讨小鼠急性酒精性肝损伤细胞凋亡的时间窗. *中国急诊医学杂志* 2014; 23: 389-392
- Zhu H, Jia Z, Misra H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence. *J Dig Dis* 2012; 13: 133-142 [PMID: 22356308 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00569.x]
- 贾艳, 付怡静, 刘晓阳, 杨国庆. 我国酒精性脂肪肝病的研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 376-379
- 孙梦雯, 胡世莲, 殷实, 严光. 脑肠肽通过抗炎抗氧化作用发挥酒精性肝损伤的保护作用. *中国药理学通报* 2014; 30: 1452-1456
- Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2136-2142 [PMID: 24605012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2136]

名词解释

氧化应激: 正常情况下, 体内的氧化与抗氧化作用是保持相对平衡的。氧化应激是指当细胞衰老或者损伤时, 这种平衡被打破而倾向氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。

■同行评价

本文的研究具有一定的科学意义, 讨论应该围绕结果进行, 并突出论文的创新性.

- 11 陈湘宁, 郭琳博, 李宇华, 胡婉珊, 丁轲. 酒精性肝病发病机制及防治机理研究. *食品与器械* 2011; 27: 265-268
- 12 陶莉, 陈熙. 内质网应激在酒精性肝病发病中的作用. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 547-549
- 13 冉茂良, 高环, 尹杰, 陈斌. 氧化应激与DNA损伤. *动物营养学报* 2013; 25: 2238-2245
- 14 陈潇迪, 王军, 熊吉, 牟歌, 陶林, 王斌, 陈东风. 内质网应激介导的凋亡途径在大鼠酒精性脂肪性肝病中的变化及意义. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 215-218
- 15 张文娟, 陈昱. 肝损伤修复机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3369-3375
- 16 Giroux X, MacNeill SA. A novel archaeal DNA repair factor that acts with the UvrABC system to repair mitomycin C-induced DNA damage in a PCNA-dependent manner. *Mol Microbiol* 2016; 99: 1-14 [PMID: 26337406 DOI: 10.1111/mmi.13210]
- 17 向生光, 胡维新. 增殖细胞核抗原PCNA在DNA修复中的作用. *生命的化学* 2009; 29: 472-476
- 18 Maga G, Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J Cell Sci* 2003; 116: 3051-3060 [PMID: 12829735 DOI: 10.1242/jcs.00653]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



经颈静脉途径搅拌溶栓治疗急性门静脉血栓的临床疗效

王朝阳, 任建庄, 韩新巍, 张文广, 张庆辉, 陈鹏飞, 赵国瑞

王朝阳, 任建庄, 韩新巍, 张文广, 张庆辉, 陈鹏飞, 赵国瑞,
郑州大学第一附属医院介入科 河南省郑州市 450052

作者贡献分布: 本课题由王朝阳、任建庄及韩新巍设计; 研究过程由王朝阳、张文广及张庆辉操作完成; 数据录入由王朝阳、陈鹏飞及赵国瑞完成; 文章写作由王朝阳完成; 任建庄与韩新巍修改指正。

通讯作者: 任建庄, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院介入科. rjzrk@126.com

收稿日期: 2016-03-20
修回日期: 2016-04-12
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-18

Clinical efficacy of agitation thrombolysis *via* transjugular access for treatment of acute portal vein thrombosis

Chao-Yang Wang, Jian-Zhuang Ren, Xin-Wei Han, Wen-Guang Zhang, Qing-Hui Zhang, Peng-Fei Chen, Guo-Rui Zhao

Chao-Yang Wang, Jian-Zhuang Ren, Xin-Wei Han, Wen-Guang Zhang, Qing-Hui Zhang, Peng-Fei Chen, Guo-Rui Zhao, Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jian-Zhuang Ren, Professor, Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. rjzrk@126.com

Received: 2016-03-20
Revised: 2016-04-12
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of

agitation thrombolysis *via* transjugular access for the treatment of acute portal vein thrombosis.

METHODS: Thirteen patients with acute portal vein thrombosis treated from October 2012 to March 2015 at our hospital were analyzed retrospectively. The portal vein was approached *via* the transjugular intrahepatic portosystemic route, followed by agitation thrombolysis to resolve the thrombi. The need for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) was based on the presence of portal hypertension, and then a catheter was indwelled into the thrombi. The success rate, thrombolytic therapeutic time and effect, and complications were observed. Computed tomography and Doppler ultrasound were performed to follow the patency of the portal vein and TIPS stent.

RESULTS: Agitation thrombolysis were successfully created in 12 patients. Of 8 patients who underwent TIPS, 1 underwent wide resection due to confirmed extensive intestinal necrosis on postoperative day 2; however, the patient died 9 d later. In the remaining 11 patients, the portal vein was recanalized > 90% as revealed by CT findings. There was a significant difference in lumen occupancy between pre- and post-operation ($P < 0.01$). The clinical symptoms such as abdominal pain, ascites, and gastrointestinal bleeding were all relieved or disappeared. The complications were mainly as follows: intraoperative subcapsular bleeding in one patient; death due to intestinal necrosis in one patient; hepatic encephalopathy at 3 mo in one patient with TIPS; and hematuria during thrombolysis in one patient. During follow-up,

■背景资料

急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)可引起肠道淤血甚至坏死;既往的治疗如外科切除坏死肠管,经全身或肠系膜上动脉途径均不能有效溶解血栓,搅拌能将血栓打碎成细小颗粒,加速血栓溶解;经颈静脉途径能同时根据是否有门静脉高压采取分流,降低压力,维持血流通畅。

■同行评议者

魏国, 副主任医师, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科; 褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外科

■ 研发前沿

门静脉血栓的病因及发病机制是研究的热点、重点, 对于肝硬化患者阻止其进一步发展, 及对门静脉血栓的预防, 早期诊断及并发症的防治是亟待研究的问题。

TIPS stent stenosis was noted in one patient at 7 mo and treated by balloon angioplasty.

CONCLUSION: Agitation thrombolysis *via* transjugular access for the treatment of acute portal vein thrombosis is safe and effective.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Agitation thrombolysis; Transjugular access

Wang CY, Ren JZ, Han XW, Zhang WG, Zhang QH, Chen PF, Zhao GR. Clinical efficacy of agitation thrombolysis *via* transjugular access for treatment of acute portal vein thrombosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2225-2230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2225.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2225>

摘要

目的: 探讨经颈静脉途径搅拌溶栓治疗急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的临床疗效。

方法: 回顾性分析2012-10/2015-03郑州大学第一附属医院介入科收治PVT 13例, 经颈静脉肝内穿刺进入门静脉, 首先应用搅拌技术溶解血栓, 若有门静脉高压则行门体分流术, 后留置导管于血栓段溶栓。记录观察手术成功率、溶栓时间、溶栓效果、并发症, CT及彩超随访门静脉及分流道通畅情况。

结果: 13例患者手术成功12例; 分流患者8例, 1例术后第2天确诊小肠广泛坏死, 给予切除, 9 d后死亡。其余11例患者术后复查CT门静脉再通均大于90%, 术前与术后血栓占据管腔的范围相比差异有统计学意义($P < 0.01$), 临床症状如腹痛、腹胀、消化道出血等均缓解或消失。并发症主要包括: 1例患者术中出现包膜下出血, 未能手术成功; 1例患者死于肠道坏死; 1例分流患者术后3 mo出现肝性脑病(2期); 1例患者溶栓过程中出现血尿。随访过程中, 1例7 mo出现分流道狭窄, 给予球囊扩张后血流通畅。

结论: 经颈静脉途径搅拌溶栓是治疗PVT安全有效的方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 门静脉血栓; 搅拌溶栓; 经颈静脉途径

核心提示: 本文旨在探讨经颈静脉途径搅拌溶栓治疗急性门静脉血栓的临床疗效, 结论表明此方法能快速溶解血栓, 恢复门静脉血流, 减轻患者症状, 且并发症少, 复发率低, 值得在临床推广。

王朝阳, 任建庄, 韩新巍, 张文广, 张庆辉, 陈鹏飞, 赵国瑞. 经颈静脉途径搅拌溶栓治疗急性门静脉血栓的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2225-2230 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2225.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2225>

0 引言

急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)既往被认为是临床罕见病, 常被误诊误治, 但近年来随着影像诊断技术的进步及其认识的提高, 其检出率不断提高。急性PVT可引起或加重门静脉高压, 引起一系列严重并发症如腹痛、腹胀、肠道淤血甚至坏死等。经颈静脉途径, 通过肝静脉穿刺门静脉搅拌溶栓可快速将血栓打碎并溶解, 恢复门静脉血流; 同时还可根据是否有门静脉高压建立分流道, 降低压力, 维持血流通畅。现将郑州大学第一附属医院介入科采用此方法治疗急性PVT报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-10/2015-03郑州大学第一附属医院介入科收治急性PVT患者13例, 男7例, 女6例, 年龄31-64岁, 急性PVT由CT诊断, 血栓横断面占据管腔面积均大于75%, 门静脉周围无明显侧枝, 同时排除恶性肿瘤; 其中肝硬化患者7例, 肾病综合征2例, 蛋白C/S减少2例, 脾破裂切除术后1例, 不明原因1例。肝功能Child-Pugh分级A级4例、B级3例、C级6例。血栓累及门静脉2例、门静脉+肠系膜上静脉 6例、门静脉+脾静脉2例、门静脉+肠系膜上静脉+脾静脉3例。完善血常规、肝功能、凝血功能等(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 手术过程在数字减影血管造影仪(Siemens Aritis Zeego)导向下进行, 过程如下: 18 G穿刺针穿刺右颈静脉, 引入0.035 inch泥鳅导丝及猎人头导管, 二者配合至肝静脉, 选择合适肝静脉, 交换引入RUPS-100(COOK, Inc., Bloomington, IN, USA), 经术前CT评估, 选择

■ 相关报道

国外学者Mammen等报道70例急性PVT患者, 采用经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)而未留置导管溶栓, 其中57%患者完全再通, 30%明显再通, 13%无改善; 李说等报道12例经TIPS途径并结合机械碎栓、抽吸的方法治疗急性、亚急性PVT, 11例再通。

表 1 研究对象临床资料、治疗方法及并发症

编号/性别/年龄(岁)	病因	Child-Pugh分级	血栓分布	门静脉高压	治疗方法	并发症
1/女/37	NS	A	PV+SMV+SV	无	搅拌溶栓	无
2/男/39	肝硬化+脾切除术后9 d	C	PV+SMV	有	TIPS+搅拌溶栓	支架狭窄
3/男/59	肝硬化	B	PV	有	TIPS+搅拌溶栓	无
4/男/64	肝硬化	C	PV+SMV	有	TIPS+搅拌溶栓	血尿
5/女/31	NS	B	PV+SMV+SV	有	TIPS+搅拌溶栓	无
6/女/57	肝硬化	C	PV+SMV	有	TIPS+搅拌溶栓	无
7/男/42	肝硬化+脾切除术后11 d	C	PV+SMV	有	TIPS+搅拌溶栓	肝性脑病
8/男/49	脾破裂切除术后19 d	A	PV+SMV	无	搅拌溶栓	无
9/女/53	PC/PS减少	A	PV	无	搅拌溶栓	无
10/女/58	不明原因	A	PV+SMV	无	手术未能成功	包膜下出血
11/男/43	肝硬化+脾栓塞术后15 d	C	PV+SV	有	TIPS+搅拌溶栓	死亡
12/男/45	PC/PS减少	B	PV+SV	无	搅拌溶栓	无
13/女/56	肝硬化	C	PV+SMV+SV	有	TIPS+搅拌溶栓	无

PV: 门静脉; SMV: 肠系膜上静脉; SV: 脾静脉; TIPS: 经颈静脉肝内门体分流术。

合适的角度和深度, 透视下穿刺门静脉, 造影证实后, 引入0.035 inch泥鳅导丝及直头侧孔导管, 至肠系膜上静脉或脾静脉, 造影显示门静脉全程情况, 若发现食管胃底静脉曲张, 则用弹簧圈栓塞。后再泥鳅加硬导丝引导下, 将RUPS-100外鞘通过穿刺道进入门静脉, 引入5F猪尾导管, 再经猪尾导管引入头端塑形网篮状的Nippon导丝, 使其头端位于血栓处。顺时针和逆时针交替旋转导丝导管并上下拉动进行搅拌血栓。间断经鞘管脉冲推注尿激酶约20 min, 总量 20×10^4 - 30×10^4 单位, 并间断造影显示血栓溶解情况, 及时调整导丝导管搅拌位置。若患者有门静脉高压症状, 则引入直径8 mm球囊导管(River, Bard Peripheral Vascular, Inn, USA)扩张肝内穿刺道路, 随后引入直径8 mm血管覆膜支架(Fluency, Bard Peripheral Vascular)。后交换猪尾导管于血栓段。对于穿刺门静脉困难患者, 则先经皮经肝穿刺门静脉, 留置猪尾导管或球囊于门静脉作为穿刺定位。术后经留置导管泵尿激酶, 30×10^4 - 60×10^4 单位/d, 低分子肝素5000 U皮下注射, 1次/12 h, 监测血凝。撤出导管后口服华法林约1年, 调整INR约2.0-3.0。对于分流患者同时给予抗肝性脑病药物应用。

1.2.2 疗效观察及随访: 记录患者术前及术后临床表现、血栓占据管腔范围、生化指标的改变, 溶栓时间, 术中及术后并发症。术后7 d复查门静脉彩超, 了解门静脉是否通畅。1-3 mo复查CT, 后每3-6 mo复查彩超或CT, 及血常规、

肝功能、血氨等指标, 监测是否有PVT复发、消化道出血、腹水、肝性脑病等发生。随访时间9 d-26 mo, 平均18.1 mo。

统计学处理 收集数据采用mean±SD表示, 统计分析使用SPSS13.0软件处理, 统计学方法采用采用双侧分布t检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 并发症 1例患者术中出现包膜下出血, 未能成功手术; 1例分流患者术后3 mo出现肝性脑病(2期), 给予抗肝性脑病药物应用后症状缓解; 1例患者在溶栓过程中出现血尿, 停用尿激酶后未再次出现; 1例患者术后6 mo出现分流道狭窄, 给予球囊扩张后血流通畅(表1)。

2.2 手术及随访结果 13例患者手术成功12例, 4例行搅拌溶栓, 8例患者行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)+搅拌溶栓, 其中5例同时栓塞食管胃底曲张静脉, 均未出现肺栓塞症状。1例肝硬化患者累及SMV患者术后第2天出现急性腹膜炎, 行剖腹探查确诊小肠弥漫性坏死, 给予切除, 术后9 d死亡。其余11例患者术后溶栓时间4-7 d, 平均5.8 d, 尿激酶用量 150×10^4 - 300×10^4 单位; 门静脉血栓溶解均大于90%(图1, 2), 术前与术后门静脉血栓占据管腔的范围相比差异有统计学意义($P<0.01$), 血红蛋白、总胆红素、白蛋白水平与术前比较无明显变化(表2), 临床症状如腹痛、腹胀、消化道出血均缓解

■ 创新盘点

经颈静脉肝内穿刺门静脉完全在血管内操作, 对于大量腹水患者避免了经皮肝穿刺所引起的并发症, 同时根据是否有门静脉高压建立分流, 维持门静脉血流通畅。

应用要点

经颈静脉途径直接溶栓能减少溶栓药物剂量, 提高溶栓效果, 同时能结合分流降低门静脉压力, 维持门静脉血流通畅; 搅拌将血栓打碎后能加速血栓的溶解, 适用于门静脉、下腔静脉、肺动脉等部位的血栓, 在临床上有很好的应用前景。



图 1 患者, 女, 肾病综合征病史. A: 增强CT可见肠系膜上静脉充盈缺损(箭头所指); B, C: 经颈静脉搅拌溶栓后门静脉及肠系膜及肠系膜上静脉血流通畅; D: 造影可见门静脉及肠系膜上静脉充盈缺损, 未见明显侧枝循环。

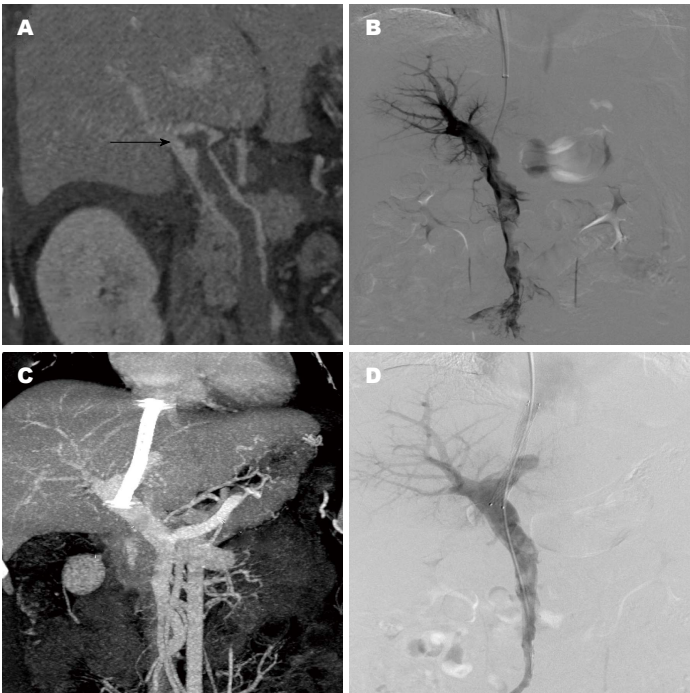


图 2 患者, 男, 不明原因门静脉高压. A, B: 门静脉及肠系膜上静脉血栓; C, D: 经TIPS并搅拌溶栓后门静脉, 肠系膜上静脉及分流道血流通畅。

或消失。随访过程1例患者术后6 mo出现分流道狭窄, 给予球囊扩张后血流通畅。1例患者穿刺门静脉后导丝反复尝试, 未能进入门静脉主干, 术中出现血压下降、心率增快, 考虑有包膜下出血, 结束手术, 给予对症处理, 随访过程

中, 继发门静脉海绵样变。

3 讨论

PVT多见肝硬化患者, 发病率约为10%-25%, 可能与肝硬化导致门静脉局部血流动力学改

表 2 术前与术后1 wk生化指标及血栓范围对比

指标	术前	术后	P值
血红蛋白(g/L)	109.2 ± 19.7	119.1 ± 12.4	0.845
胆红素(μmol/L)	23.9 ± 11.6	26.1 ± 13.7	0.832
白蛋白(g/L)	32.4 ± 7.2	31.9 ± 6.4	0.996
血栓范围(%)			
PV(<i>n</i> = 11)	86.6 ± 10.2	9.3 ± 5.4	<0.01
SMV(<i>n</i> = 8)	78.4 ± 11.3	15.5 ± 7.6	<0.01
SV(<i>n</i> = 4)	75.6 ± 10.9	14.1 ± 7.8	<0.01

PV: 门静脉; SMV: 肠系膜上静脉; SV: 脾静脉.

■名词解释
搅拌溶栓: 将猪尾导管及头端塑形滤网篮状的Nippon导丝置于血栓段, 通过顺时针与逆时针反复旋转, 将血栓打碎成细小颗粒, 同时间断经外鞘推注尿激酶溶解血栓的方法.

变及门静脉内皮细胞破坏有关^[1,2]. 其他原因包括布加综合征、肾病综合征、腹部手术、骨髓异常增生、蛋白C/S减少等引起的血液高凝状态有关^[3,4]. PVT按时程可分为急性和慢性, 二者治疗方案不同, 应给予鉴别, 我们主要根据临床表现及CT来区分. 急性PVT由于门静脉血液回流不畅, 肠道淤血可导致急性腹痛、腹胀、消化道出血、肠道坏死甚至死亡等; CT平扫可见门静脉稍高密度或等密度, 增强可见充盈缺损, 门脉周围无明显侧枝形成^[5]. 慢性PVT时程较长, 大量侧枝循环建立, 其主要临床表现为门静脉高压引起的消化道出血、脾功能亢进等, CT可见门静脉主干狭窄或闭塞, 周围大量侧枝循环, 呈海绵样改变^[6].

对于急性PVT的治疗, 应尽快溶解血栓、恢复门静脉血流^[7]. 抗凝通过抑制血栓蔓延、同时形成侧枝循环, 改善静脉回流, 减轻患者症状, 但抗凝仅能使约1/3的患者获得部分再通^[8]. 当血栓处于急性期, 尚未机化, 可通过溶栓治疗, 使血管再通. 但门静脉一端连接胃肠道和脾脏的毛细血管网, 另一端连接肝血窦, 经全身或经肠系膜上动脉用药, 溶栓药物在循环途中被稀释、降解, 到达门静脉的有效药物浓度低, 不能有效溶解血栓, 大多发展为慢性PVT, 继发门静脉海绵样变^[9,10]. 同时, 在抗凝和溶栓过程中会同时增加消化道出血的风险. Wichman等^[11]报道11例急性PVT患者, 采用经皮经肝穿刺门静脉方法治疗, 成功率90.9%(10/11), 4例血栓完全溶解、6例部分溶解, 症状均缓解, 疗效优于经全身或肠系膜上动脉溶栓, 证明经皮经肝途径溶栓是治疗急性PVT的有效方法. 但溶栓过程中经穿刺道出血的风险, 且对腹水患者留置导管易导致腹腔感

染、皮下渗出等并发症^[12].

经颈静脉途径肝内穿刺门静脉溶栓, 操作在血管内及肝内进行, 避免了穿刺道出血的风险, 对于腹水及凝血机制障碍的患者不再是禁忌证, 若有门静脉高压可建立分流道, 降低门静脉压力, 保持门静脉流出道通畅, 血流冲刷效应有利于血栓溶解、防止血栓复发^[13]. 同时结合结合搅拌溶栓, 将血栓快速打碎成细小颗粒, 增加与血栓接触面积, 提高溶栓效果, 对于分流患者能避免致死性肺栓塞; 此外, 搅拌后恢复门静脉血流, 能维持机体纤溶系统与凝血系统平衡, 避免血栓再次形成^[14]. Mammen等^[15]报道70例急性PVT患者, 采用TIPS而未留置导管溶栓, 其中57%患者完全再通, 30%明显再通, 13%无改善, 24 mo随访过程中, 完全再通患者95%能够维持血流通畅. 我们研究中8例门静脉高压患者, 均成功行TIPS术并搅拌留管溶栓, 除1例患死于小肠坏死, 其余门静脉再通均大于90%, 高于Mammen等^[15]研究中的完全再通及明显再通患者, 可能得益于搅拌使血栓溶解更加快速彻底. 李说等^[16]报道12例经TIPS途径并结合机械碎栓、抽吸的方法治疗急性、亚急性PVT, 11例再通, 但抽吸的同时通常伴有大量血液的流失, 另外抽吸往往无法彻底吸出所有血栓; 我们采用搅拌的同时应用尿激酶溶栓, 既能溶解血栓, 又能避免大量失血, 具有方法简单、操作安全、效果迅速等优点.

但经颈静脉肝内穿刺肝静脉难度较大, 尤其对于PVT患者穿刺门静脉后常无法回抽出静脉血, 经皮经肝途径可作为辅助, 提高穿刺成功率^[17]. 术后并发症常见溶栓导致的出血, 因此需监测凝血, 预防出血. 此外, 分流道建立使一部分来自肠道的血液未经肝脏处理直

同行评价

本文研究采用经颈静脉途径, 猪尾导管搅拌的方法溶栓有很好的创意, 国内外少有报道. 研究目标明确, 论文撰写严谨, 具有较高的临床及学术价值.

接进入体循环, 可导致肝性脑病发生, 但通过直径8 mm支架及抗肝性脑病药物应用, 可降低肝性脑病发生率^[18].

总之, 经颈静脉搅拌溶栓是治疗PVT安全有效的方法, 但本研究属于回顾性分析, 样本含量小, 具有一定的局限性, 其长期疗效尚需要大样本、前瞻性随机对照的临床研究来确定.

参考文献

- 1 Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, Hashimoto N, Uehara H, Tomikawa M, Shirabe K, Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 64-71 [PMID: 24575165 DOI: 10.4254/wjgh.v6.i2.64]
- 2 周佳, 杨晋辉. 肝硬化非肿瘤性门静脉血栓形成的危险因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2886-2893
- 3 Klute K, DeFilippis EM, Shillingford K, Chapin J, DeSancho MT. Clinical presentations, risk factors, treatment and outcomes in patients with splanchnic vein thrombosis: a single-center experience. *J Thromb Thrombolysis* 2016 Feb 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26831481 DOI: 10.1007/s11239-016-1337-4]
- 4 Kurtcehajic A, Zerem E, Hujdurovic A, Fejzic JA. Thrombotic risk factors in nonmalignant and noncirrhotic patients with portal vein thrombosis: need for extensive investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 116-118 [PMID: 26594916 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000501]
- 5 Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 308-316 [PMID: 24419395 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.258]
- 6 Thornburg B, Desai K, Hickey R, Kulik L, Ganger D, Baker T, Abecassis M, Lewandowski RJ, Salem R. Portal Vein Recanalization and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Thrombosis: Technical Considerations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19: 52-60 [PMID: 26997089 DOI: 10.1053/j.tvir.2016.01.006]
- 7 Andreu-Ruiz A, Sanmartín-Monzó JL. Acute idiopathic portal, mesenteric and splenic vein thrombosis. Locoregional fibrinolytic therapy. *Med Intensiva* 2015 Dec 24. [Epub ahead of print] [PMID: 26725106 DOI: 10.1016/j.medin.2015.11.002]
- 8 Cho CW, Park YJ, Kim YW, Choi SH, Heo JS, Choi

- DW, Kim DI. Follow-up results of acute portal and splenic vein thrombosis with or without anticoagulation therapy after hepatobiliary and pancreatic surgery. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 208-214 [PMID: 25844355 DOI: 10.4174/ast.2015.88.4.208]
- 9 De Santis A, Moscatelli R, Catalano C, Iannetti A, Gigliotti F, Cristofari F, Trapani S, Attili AF. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 451-455 [PMID: 19819770 DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.009]
- 10 Sasaki S, Ueda N, Nakano T, Urade M. Portal and superior mesenteric venous thrombosis treated with thrombolytic therapy via the superior mesenteric artery and vein. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011; 108: 59-67 [PMID: 21212595]
- 11 Wichman HJ, Cwikiel W, Keussen I. Interventional treatment of mesenteric venous occlusion. *Pol J Radiol* 2014; 79: 233-238 [PMID: 25089163 DOI: 10.12659/PJR.890990]
- 12 陈辉, 何创业, 韩国宏. 肝硬化门静脉血栓预防和治疗进展. *中华消化杂志* 2014; 34: 7-10
- 13 Chamarthy MR, Anderson ME, Pillai AK, Kalva SP. Thrombolysis and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Acute and Subacute Portal Vein Thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19: 42-51 [PMID: 26997088 DOI: 10.1053/j.tvir.2016.01.005]
- 14 Ding PX, Li YD, Han XW, Wu G. Agitation thrombolysis for fresh iatrogenic IVC thrombosis in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 52: 782-784 [PMID: 20471769 DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.016]
- 15 Mammen S, Keshava SN, Kattiparambil S. Acute Portal Vein Thrombosis, No Longer a Contraindication for Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt (TIPS) Insertion. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 259-261 [PMID: 26628844 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.08.008]
- 16 李说, 颜志平, 罗建均, 刘清欣, 朱樑, 王永刚, 王建华. 经TIPS途径治疗急性、亚急性门静脉血栓临床疗效. *介入放射学杂志* 2009; 18: 581-583
- 17 Chen Y, Ye P, Li Y, Ma S, Zhao J, Zeng Q. Percutaneous transhepatic balloon-assisted transjugular intrahepatic portosystemic shunt for chronic, totally occluded, portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension: procedure technique, safety, and clinical applications. *Eur Radiol* 2015; 25: 3431-3437 [PMID: 25903717 DOI: 10.1007/s00330-015-3777-1]
- 18 徐瑞, 常江. 肝性脑病的治疗进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1755-1762

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



急性胆源性胰腺炎的早期手术与保守治疗的临床疗效

王坦, 施宝民

王坦, 施宝民, 同济大学医学院附属同济医院普外科 上海市 200065

王坦, 主治医师, 在读硕士, 主要从事肝胆胰外科疾病的研究。

作者贡献分布: 王坦与施宝民对此文所作贡献均等; 此课题由施宝民与王坦设计; 研究过程由施宝民与王坦操作完成; 数据分析由王坦完成; 本论文写作由王坦完成; 施宝民进行指导。

通讯作者: 施宝民, 教授, 博士生导师, 200065, 上海市普陀区新村路389号, 同济大学医学院附属同济医院普外科。
baominsph@163.com
电话: 021-66111134

收稿日期: 2016-02-16

修回日期: 2016-04-07

接受日期: 2016-04-14

在线出版日期: 2016-05-18

Comparative analysis of early surgery and conservative treatment for acute gallstone pancreatitis

Tan Wang, Bao-Min Shi

Tan Wang, Bao-Min Shi, Department of Hepatobiliary Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

Correspondence to: Bao-Min Shi, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 200065, China. baominsph@163.com

Received: 2016-02-16

Revised: 2016-04-07

Accepted: 2016-04-14

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To explore the clinical curative effect and safety between surgical treatment and

conservative treatment for acute biliary pancreatitis (ABP) due to choledocholithiasis.

METHODS: A total of 119 ABP (including severe ABP) patients received either conservative treatment ($n = 43$) or surgical treatment ($n = 54$). Laboratory indexes, complications as well as hospitalization time were comparatively analyzed between the two groups.

RESULTS: Compared with the conservative treatment group, times to recovery of urine amylase and blood amylase and the average length of hospital stay were significantly lower in the surgical treatment group ($6.5 \text{ d} \pm 3.2 \text{ d}$ vs $8.3 \text{ d} \pm 4.3 \text{ d}$, $7.3 \text{ d} \pm 4.2 \text{ d}$ vs $10.2 \text{ d} \pm 3.7 \text{ d}$, $15.2 \text{ d} \pm 4.3 \text{ d}$ vs $18.3 \text{ d} \pm 5.5 \text{ d}$, $P < 0.05$). There were 5 cases of complications in the surgical treatment group and 7 cases in the conservative treatment group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Early surgical treatment for ABP, especially acute cholangitis, is safe and effective.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute biliary pancreatitis; Surgical treatment; Choledocholithiasis

Wang T, Shi BM. Comparative analysis of early surgery and conservative treatment for acute gallstone pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2231-2235 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2231.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2231>

摘要

目的: 探讨急性胆源性胰腺炎(acute biliary

■背景资料

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是临床常见的急腹症之一,因其发病原因、病情发展程度不同,手术治疗是其主要的治疗方法,但是在胆源性胰腺炎的治疗方式选择仍有一定争议,主要表现在手术与否和手术时机这两方面。有学者认为应及时实施手术,解除胆道和胰管内高压,但也有学者指出应选择保守治疗,在胰腺炎症控制后择期行胆道手术。

■同行评议者

卜献民, 教授, 中国医科大学附属第二医院普通外科; 王长森, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科

■ 相关报道

阮洪军等研究显示急性胰腺炎早期经内镜逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及内镜治疗是安全有效的, 提倡对胆源性胰腺炎应尽早行ERCP及内镜治疗。但是保守治疗后择期手术认为, 小结石对整个病情的发展影响不大, 他会随着人体的自然循环排除体外, 疼痛时组织受损的程度决定急性胰腺炎的严重程度, 与手术的关系不大。

pancreatitis, ABP)的早期手术治疗与保守治疗的临床疗效及安全性。

方法: 将97例ABP分为2组, 保守治疗组(43例)和手术治疗组(54例), 比较两组患者实验室指标恢复情况、并发症以及住院天数。

结果: 在两组ABP中, 手术治疗组患者尿淀粉酶恢复时间、血淀粉酶恢复时间及平均住院天数较保守治疗组低($6.5 \pm 3.2 \text{ d}$ vs $8.3 \pm 4.3 \text{ d}$, $7.3 \pm 4.2 \text{ d}$ vs $10.2 \pm 3.7 \text{ d}$, $15.2 \pm 4.3 \text{ d}$ vs $18.3 \pm 5.5 \text{ d}$, $P < 0.05$); 手术治疗组有并发症的患者为5例, 保守治疗组有并发症的患者为7例($P > 0.05$)。

结论: 早期手术对于治疗ABP合并急性胆管炎, 具有及时、安全、有效, 是治疗ABP合并胆管炎的有效方法之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胆源性胰腺炎; 手术治疗; 胆总管结石

核心提示: 本文比较了急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)的早期手术治疗与保守治疗的临床疗效及安全性, 结果显示早期手术可以改善ABP合并急性胆管炎患者实验室指标, 降低手术及住院时间, 手术后患者的各项指标恢复较快, 显示了早期手术治疗的优点。

王坦, 施宝民. 急性胆源性胰腺炎的早期手术治疗与保守治疗的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2231-2235
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2231.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2231>

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)是临床常见的急腹症之一, 因其发病原因、病情发展程度不同, 主要表现为中上腹疼痛、腹胀、恶心、呕吐等症状, 并有一定程度的腰背部牵涉痛。我国国内流行病学研究引起胰腺炎的原因多为胆道、胰管梗阻导致胆源性胰腺炎^[1], 其原因常见于结石, 少数为胆胰壶腹部肿瘤。近年来随着腹腔镜、内镜技术的发展使得胆源性胰腺炎的治疗有着多样性选择, 尤其是经内镜逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)处理胆源性胰腺炎更

为微创、迅速。对于什么时候进行手术存在分歧, 早期手术的学者认为, 只有解除胆胰管的阻塞, 消除疾病的诱因, 才能尽快控制胰腺炎的诱导因素, 从而遏制胆胰管的坏死提高患者的生存率。阮洪军等^[2]研究显示急性胰腺炎早期ERCP及内镜治疗是安全有效的, 提倡对胆源性胰腺炎应尽早行ERCP及内镜治疗。国外学者研究显示^[3,4], 不论是轻型还是重型ABP, ERCP可以明显降低重型ABP的并发症发生率。但是保守治疗后再行择期手术认为, 小结石对整个病情的发展影响不大, 他会随着人体的自然循环排除体外, 疼痛时组织受损的程度决定急性胰腺炎的严重程度, 与手术的关系不大, 此外早期手术会加重身体的器官的炎症反应。有研究^[5,6]则认为早期ERCP/EST对不伴急性胆管炎的ABP均无益处, 不论其系轻型还是重型ABP。本文探讨ABP的手术疗效和安全性及治疗时机, 同期保守治疗患者作为对照组。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-06/2014-11同济大学医学院附属同济医院收治的ABP患者97例, 经临床诊断为胆源性胰腺炎, 均出现持续性腹痛、黄疸、发热及肝功能损害, 早期手术治疗组, 有54例患者, 男23例, 女31例; 平均年龄为64.7岁, ≥ 65 岁为29例; 保守治疗组, 有43例患者, 男19例, 女24例, 平均年龄为59.6岁, ≥ 65 岁为20例。两组患者在年龄、性别等一般资料上比较差异无统计学意义, 具有可比性(表1)。ABP诊断标准为: (1)血、尿淀粉酶、脂肪酶明显升高; (2)影像学提示胆总管下端梗阻和/或胆总管扩张, 直径 $>1\text{cm}$ 。胰腺明显肿胀, 伴或不伴胰周渗出; (3)伴有不同程度的胆红素升高和肝功能损害; (4)胃肠减压无胆汁引出。根据中华医学会外科分会胰腺学组临床诊断和分级标准及急性胆管炎诊断标准^[7], 合并急性胆管炎病例54例(RANSON评分3分以上; Balhazar CT评分在II级以上, 急性胰腺炎器官功能分级为I、II级)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 保守治疗: 禁食水、持续胃肠减压, 抑制胰酶活性剂分泌, 纠正水、电解质紊乱及酸碱平衡失调、液体治疗、胃肠外营养, 选择性留置空肠营养管给予空肠营养、及时处理多器官功能障碍及其他并发症。早期手术治疗:

表 1 两组患者一般资料

项目	手术组	保守组
年龄(≥65岁/<65岁)	25/29	23/20
性别(男/女)	23/31	19/24
RANSON	2.5±1.1	2.1±1.5
Balthazar评分	2.8±1.3	2.6±1.2
总胆红素水平(μmol/L)	117.3±58.2	103.8±76.5
C反应蛋白水平(mg/L)	15.3±7.3	19.2±7.6
血淀粉酶(U/L)	2213±720	2136±73
血转氨酶(U/L)	69.8±12.2	70.2±11.8
尿淀粉酶(U/L)	2360±810	2260±804
尿比重	1.028±0.023	1.026±0.021
尿素氮(mmol/L)	11.6±2.4	11.3±2.2
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	14.5±3.4	13.9±3.6

应用要点
急性胰腺炎的病死率高并发症多,尤其当胆道梗阻难以解除时,不能一味采用非手术治疗,应立即中转手术治疗。通过本研究可以看出,ABP有明显手术适应证,手术效果好,手术能够明显降低胆道压力、改善肝功能利于胰腺炎的恢复。

表 2 两种治疗方式患者的临床疗效

项目	手术组	保守组	t值	P值
尿淀粉酶恢复时间(d)	6.5±3.2	8.3±4.3	-2.1482	0.0356
血淀粉酶恢复时间(d)	7.3±4.2	10.2±3.7	-2.2637	0.0271
术后3 d白细胞计数(×10 ⁹ /L)	14.2±7.3	16.2±5.8	-2.2637	0.0271
平均住院天数(d)	15.2±4.3	18.3±5.5	-2.8210	0.0064
术后3 d总胆红素水平(μmol/L)	52.3±22.6	94.9±41.2	-2.6220	0.0110
C反应蛋白水平(mg/L)	6.5±2.7	9.8±3.6	-2.9786	0.0041

首先对患者进行术前准备,如立即给予吸氧、补液、胃肠减压等治疗措施,密切观察患者的肺、肝脏、肾脏等重要器官功能的变化,然后进行手术。手术组均行胆囊切除、胆总管探查和T管引流术。胆总管探查术中未发现结石者2例,奥狄氏括约肌水肿明显,考虑结石已自行排出。术后均严密监测患者的各项生命体征。

1.2.2 观察指标:观察两组患者术后淀粉酶恢复正常的时间、术后3 d血总胆红素水平、术后3 d白细胞计数、C反应蛋白降至正常水平时间、平均住院天数及并发症发生率,来分析与比较两种治疗方法的效果、及时性、安全性。

统计学处理 采用EpiData3.1软件建立数据库和逻辑检错程序进行数据录入,采用SPSS19.0软件进行统计分析,统计学方法,采用两独立样本t检验和 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种治疗方式患者恢复比较 手术治疗组与保守治疗组患者的尿淀粉酶恢复正常的时间、血淀粉酶恢复正常的时间、术后3 d血总

胆红素水平、术后3 d白细胞计数、C反应蛋白降至正常水平时间、平均住院天数相比,差异有统计学意义,手术治疗组患者治疗效果更好(表2)。

2.2 两种治疗方式并发症处理 早期手术治疗术后并发症有5例,保守治疗患者出现并发症为7例,经统计学检验,差异无统计学意义($\chi^2 = -0.0668, P>0.05$)。早期手术治疗对患者并发症发生率关系不大。早期手术治疗组5例有并发症患者中,2例胆瘘,引流治疗1 mo后治愈,3例合并胰周脓肿及时引流,控制感染,2 mo后治愈。保守治疗组7例有并发症患者中,5例发生急性梗阻化脓性胆管炎,经行胆囊切除、胆总管切开取石并T管引流进行治疗。2例病情严重,出现胰腺周围脓肿伴坏死,经行坏死组织清除和腹腔灌洗引流进行治疗。

3 讨论

保守治疗ABP有可能无法解除壶腹部出口的阻塞、抑制胰液分泌及胰酶活性,防止胆管口Oddi括约肌的持续痉挛所引起的胰腺内压力进一步升高而导致急性胰腺炎进一步发展,而

■ 同行评价

本文符合临床的实际情况, 符合我国对此疾病的处理现状, 对ABP的处理原则和方法上为临床提供了有益的佐证。

急性胰腺炎两个最基本的病理过程是胰酶的激活和血管炎症反应, 所以抑制胰液分泌及胰酶活性也是其主要的手段^[8,9]。但是急性胰腺炎存在并发症多和病死率高的特点, 是一种治疗比较棘手的外科急腹症, 手术治疗是其主要的治疗方法^[10]。

本研究显示, 手术治疗组与保守治疗组患者的尿淀粉酶恢复正常的时间、血淀粉酶恢复正常的时间、术后3 d血总胆红素水平、术后3 d白细胞计数、C反应蛋白降至正常水平时间、平均住院天数相比, 差异有统计学意义, 手术治疗组, 患者治疗效果更好, 该结果与陈晓琴等^[11]研究结果一致, 说明ABP采取及时外科手术的重要性。

胆源性胰腺炎的发病机制较其他类型胰腺炎更为特殊, 由于胆总管下端和主胰管汇合成共同通道的解剖特点, 在结石压迫、嵌顿共同通道的远端或十二指肠乳头急性水肿时, 导致胆道内压力增高, 胆汁逆流入胰管内引起ABP。因此正确处置胆道的内外科手段是有效治疗胆源性胰腺炎的前提, 但是在胆源性胰腺炎的治疗方式选择仍有一定争议, 主要表现在手术与否和手术时机这两方面。有学者认为应及时实施手术, 解除胆道和胰管内高压, 但也有学者指出应选择保守治疗, 在胰腺炎症控制后择期行胆道手术。2013年美国胃肠病学会、美国胰腺病学会、国际胰腺病学均推荐轻症胆源性胰腺炎患者在本次住院期间行胆道手术, 可以减少胆源性胰腺炎复发可能^[12-14]。而《中国急性胰腺炎诊治指南》并未就ABP患者行胆道手术的时机达成共识。

随着内镜技术的进展, 急诊行ERCP处理胆源性胰腺炎的病例不在少数, ERCP被认为创伤小可以及时、快速的方法进行鼻胆管引流来进行胆道减压, 但是ERCP只是一个阶段性的治疗方法, 并非能够解决本质问题, 可能需要多次ERCP操作改善症状, 最终仍需要胆囊切除术和/或胆总管探查外科胆道手术解决本质问题。目前针对内镜下乳头切开取石作为治疗ABP的金标准存在质疑, 国外有学者^[15]认为持续性的胆管、胰管梗阻的患者, 是否进行内镜下乳头切开对胰腺炎的严重程度影响不大, 不应将内镜下乳头切开取石作为治疗ABP的金标准。黄志强院士^[16]认为, 不主张早期行ERCP除非有非常明确的指征, ERCP往

往会导致胰腺的感染。所以, 没有很明确胆道梗阻证据时, 最好不要做ERCP。避免非必要的ERCP是减少并发症的最好办法。

与保守治疗相比, 行胆道探查术治疗ABP有明显优势, 尤其能够避免胰腺炎、胆总管结石的复发。急性胰腺炎的病死率高并发症多, 尤其当胆道梗阻难以解除时, 不能一味采用非手术治疗, 应立即中转手术治疗。通过本研究可以看出, ABP有着明显手术适应证, 手术效果好, 手术能够明显降低胆道压力、改善肝功能利于胰腺炎的恢复。保守治疗有一定的风险性, 急性期容易并发重症胰腺炎, 慢性恢复期容易导致胰腺假性囊肿或慢性胰腺炎, 给患者治疗带来二次创伤。外科手术、内镜操作、保守治疗相辅相成, 选择最有针对性的方法治疗合适的病例尤为关键, 这样才能提高ABP治疗的成功率, 减少并发症。

4 参考文献

- 1 黄开红, 林萍, 聂胜利, 刘建化, 王凌云, 陈其奎, 朱兆华. 广东地区1316例急性胰腺炎的临床流行病学特征. *中华内科杂志* 2007; 46: 831-834
- 2 阮洪军, 柯进晶, 徐启顺, 赵大建, 杨建民. 急性胆源性胰腺炎急诊内镜治疗. *浙江临床医学* 2007; 9: 595-596
- 3 Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003630 [PMID: 15495060]
- 4 Moretti A, Papi C, Aratari A, Festa V, Tanga M, Koch M, Capurso L. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 379-385 [PMID: 18243826 DOI: 10.1016/j.dld.2007.12.001]
- 5 Petrov MS, Uchugina AF, Kukosh MV. Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography reduce the risk of local pancreatic complications in acute pancreatitis? A systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 2338-2343 [PMID: 18528624 DOI: 10.1007/s00464-008-9964-2]
- 6 Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 2008; 247: 250-257 [PMID: 18216529 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815edddd]
- 7 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中国急性胰腺炎诊治指南》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 656-660
- 8 Petrov MS. Early management of severe acute biliary pancreatitis: wind of change. *Gut* 2008; 57: 1337-1338; author reply 1338 [PMID: 18719150]

- 9 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708
- 10 Barreto SG, Carati CJ, Schlothe AC, Mathison R, Davison JS, Toouli J, Saccone GT. The efficacy of combining feG and galantide in mild caerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Peptides* 2010; 31: 1076-1082 [PMID: 20214943 DOI: 10.1016/j.peptides.2010.02.027]
- 11 陈晓琴, 吴静, 刘雄昌. 急性胆源性胰腺炎内镜治疗的临床对比研究. 世界华人消化杂志 2007; 15: 298-301
- 12 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 13 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-115; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 14 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 15 Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szelagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17 [PMID: 17197959]
- 16 黄志强. 急性胰腺炎: 主流观念的变迁与困惑. 中国微创外科杂志 2012; 12: 1-2

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



血清铁调素在急性胰腺炎患者中的临床价值

沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 陈志坚, 尤国莉, 薛勇

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率不断增加, 部分患者病情凶险, 进展迅速, 病死率仍高达5%-10%。目前评估AP病情的指标存在复杂、价格昂贵等局限。近年来发现血清铁调素(hepcidin, HEP)是评估AP严重程度的重要指标。

沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 陈志坚, 尤国莉, 南通大学附属建湖医院消化科 江苏省盐城市 224700

薛勇, 南通大学附属建湖医院检验科 江苏省盐城市 224700

沈阳, 主要从事胰腺疾病基础与临床方向的研究。

2014年盐城市医学科技发展计划基金资助项目, No. YK2014098

作者贡献分布: 主要实验数据分析与文章起草由沈阳完成; 病例选择、样本取材及临床资料整理由钟文贵、陈志坚及尤国莉完成; 标本离心与浓度检测由薛勇完成; 课题设计、文章修改及审阅由薛成俊完成。

通讯作者: 薛成俊, 副主任医师, 224700, 江苏省盐城市建湖县汇文东路163号, 南通大学附属建湖医院消化科。
jsjhsysjy@163.com
电话: 0515-80606121

收稿日期: 2016-03-21

修回日期: 2016-04-13

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Clinical significance of serum hepcidin in patients with acute pancreatitis

Yang Shen, Cheng-Jun Xue, Wen-Gui Zhong, Zhi-Jian Chen, Guo-Li You, Yong Xue

Yang Shen, Cheng-Jun Xue, Wen-Gui Zhong, Zhi-Jian Chen, Guo-Li You, Department of Gastroenterology, Jianhu Hospital Affiliated to Nantong University, Yanchen 224700, Jiangsu Province, China

Yong Xue, Department of Clinical Laboratory, Jianhu Hospital Affiliated to Nantong University, Yanchen 224700, Jiangsu Province, China

Supported by: Medical Science and Technology Development Program of Yanchen City, No. YK2014098

Correspondence to: Cheng-Jun Xue, Associate Chief

Physician, Department of Gastroenterology, Jianhu Hospital Affiliated to Nantong University, 163 Huiwen East Road, Yanchen 224700, Jiangsu Province, China. jsjhsysjy@163.com

Received: 2016-03-21

Revised: 2016-04-13

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To investigate the changes of serum hepcidin in patients with acute pancreatitis and analyze its clinical significance.

METHODS: Blood samples from 104 patients with mild acute pancreatitis, 45 patients with severe acute pancreatitis and 50 healthy controls were collected, and serum hepcidin was measured by enzyme linked immunosorbent assay at admission, 1, 3, and 7 d after admission. The association of serum hepcidin with acute pancreatitis was analyzed. Receiver operating characteristic curve analysis was performed.

RESULTS: The median concentration of serum hepcidin in patients with acute pancreatitis at admission was significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.05$). The differences in median concentrations of serum hepcidin between severe and mild acute pancreatitis were significant at 1, 3, and 7 d after admission ($P < 0.05$), but not at admission. Correlation analysis showed that serum hepcidin was positively correlated with C-reactive protein levels and APACHE-II score ($P = 0.004, 0.000$), but was negatively correlated with serum calcium levels ($P = 0.003$). The area under the ROC curve of serum hepcidin in patients with severe acute

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

pancreatitis and mild acute pancreatitis at 3 d after admission was 0.802. With a cutoff value of 133 ng/mL, the overall sensitivity was 95.6%, and specificity was 61.5%.

CONCLUSION: Serum hepcidin correlates with the extent of pancreatitis. It can be used for monitoring the development of acute pancreatitis and may be a potential marker for early diagnosis of severe acute pancreatitis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Severe acute pancreatitis; Hepcidin

Shen Y, Xue CJ, Zhong WG, Chen ZJ, You GL, Xue Y. Clinical significance of serum hepcidin in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2236-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2236.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2236>

摘要

目的: 探讨血清铁调素(hepcidin, HEP)在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者中的浓度变化和临床价值。

方法: 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)104例、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)45例, 分别于入院时、入院后1、3、7 d用酶联免疫分析法检测HEP浓度, 以50例健康体检者为对照, 分析HEP与AP的临床相关性, 并绘制受试者工作特征曲线。

结果: AP患者入院时HEP浓度高于对照组($P<0.05$); 入院后1、3、7 dSAP组HEP浓度高于MAP组($P<0.05$); 入院时轻症、SAP组间HEP浓度无明显差异; HEP与血清C反应蛋白、APACHE-II评分浓度正相关($P=0.004$ 、 0.000), 与血钙浓度负相关($P=0.003$)。以入院后第3天APHEP浓度绘制的ROC曲线下面积为0.802, 以HEP浓度大于133 ng/mL为临界值, 以HEP诊断SAP的敏感度为95.6%, 特异度为61.5%。

结论: HEP与AP严重程度密切相关, 可能成为AP病情监测以及SAP早期识别的重要指标。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 急性胰腺炎; 重症急性胰腺炎; 铁调素

核心提示: 急性胰腺炎患者血清铁调素(hepcidin, HEP)浓度明显升高, 与APACHE-II评分、C反应蛋白浓度正相关, 与钙离子浓度负相关。HEP浓度高于137 ng/mL提示重症急性胰腺炎。

沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 陈志坚, 尤国莉, 薛勇. 血清铁调素在急性胰腺炎患者中的临床价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2236-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2236.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2236>

0 引言

近年来急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率有不断升高趋势, 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)绝大部分预后良好, 但重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)起病急, 进展快, 总体病死率仍高达5%-10%^[1]。因此, AP的病情监测, 以及SAP的早期识别和判断, 对于指导治疗和改善预后具有举足轻重的作用。至今AP严重程度评估方法有很多, 比较经典的有Ranson、APACHE-II和Balthazar CT等, 近年来有学者提出了BISAP、改良Marshall、MCTSI和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等, 但这些指标要么较复杂, 要么有一定经济成本。因此, 进一步寻找早期、准确、简单的AP严重度评价指标具有十分重要意义。Nemeth等^[2]研究发现, 当机体受至炎症刺激时血清铁调素(hepcidin, HEP)浓度明显升高。本研究通过动态监测AP患者血清HEP浓度的变化, 探讨HEP与AP临床相关性, 以及HEP在AP病情监测和严重度评估中的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-09/2015-08南通大学附属建湖医院消化科AP患者149例, 女71例, 男78例, 年龄28-81岁, 中位年龄57.46岁±13.03岁。MAP患者104例, SAP患者45例。另选择50例健康体检者作为对照组, 其中男29例、女21例, 中位年龄54.82岁±10.44岁, 均无明显不适主诉, 血常规、肝肾功能检查正常, 肝胆胰脾肾B超及胸部X线均正常。所有AP病例与健康对照组间、SAP组与MAP组间年龄、性别构成均具有可比性。纳入标准: 所有AP病例的诊断和分级均符合中国AP诊治指南; 所有病例的选取均为发病12 h内入院; 所有AP病例均为首次发病。排除标准: 所有病例合并有与HEP浓

■ 研究前沿

AP患者HEP浓度明显升高, 目前研究较多的是白介素-6经由JAK/STAT通路调控其表达, 但确切机制待尚进一步深入研究。

■ 相关报道

Arabul等研究认为HEP浓度在AP患者中明显升高, 于病程第7天达至高峰, 是判断病情严重程度的重要指标, 而且优于C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的价值, 与本研究结果基本一致。

■ 创新亮点

本文选择国内外认可的检测方法, 增加样本量, 同时结合CRP、APACHE-II评分和钙离子浓度, 以及计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)进一步提高HEP诊断重症急性胰腺炎的临床可靠性。

表 1 急性胰腺炎与健康对照组不同指标比较

分组	AP组	健康对照组	P值
年龄(岁)	57.46 ± 13.03	54.82 ± 10.44	0.20
性别(男/女)	71/78	29/21	0.33
淀粉酶(U/L)	1309.00 ± 1295.55	68.26 ± 18.80	0.00
白蛋白(g/L)	36.38 ± 2.29	35.88 ± 1.77	0.16
血红蛋白(g/L)	139.98 ± 15.04	137.22 ± 8.69	0.12
入院时铁调素(ng/mL)	115.88 ± 15.56	50.26 ± 13.92	0.00

AP: 急性胰腺炎。

表 2 血清HEP在SAP、MAP组不同时间点浓度比较 (ng/mL)

分组	MAP组	SAP组	P值
入院时	114.35 ± 15.48	119.42 ± 15.34	0.067
1 d	124.58 ± 12.60	129.49 ± 15.57	0.044
3 d	142.62 ± 15.09	158.07 ± 11.73	0.000
7 d	132.62 ± 14.52	168.87 ± 18.43	0.000

HEP: 血清铁调素; MAP: 轻症急性胰腺炎; SAP: 重症急性胰腺炎。

度改变有关的疾病, 如缺铁性贫血、慢性胰腺炎、慢性肾功能不全、慢性肝病和自身免疫性疾病等; 服用糖皮质激素或免疫抑制剂的所有病例; 入院3 d内死亡或出院的所有病例; 不遵守研究协议内容及不能完成研究所需的检查测试的患者。

1.2 方法 于患者入院时、1、3、7 d分别抽取外周静脉血, 3000 r/min, 离心10 min, 分离出血清后置-80 °C冰箱保存。酶联免疫试剂盒购于美国Bioswamp, 按说明书步骤操作, 运用竞争性同相酶联免疫分析法测定标本HEP浓度。对健康体检者血标本采用以上相同的检测方法。

统计学处理 采用SPSS16.0统计分析软件, 计量资料两组间平均数的比较采用t检验; 构成比的比较采用χ²检验; 采用Pearson检验对AP患者血清HEP浓度与CRP、血清钙离子浓度及APACHE-II评分行相关性分析, 并绘制受试者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线), 计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AP患者与健康对照组不同指标比较 入院时AP患者血淀粉酶、HEP水平较健康对照组

明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而年龄、性别、白蛋白和血红蛋白浓度与健康对照组比较差异无明显统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 血清HEP在SAP、MAP组不同时间点浓度比较 入院后1、3、7 d SAP组血清HEP浓度分别为129.49 ng/mL ± 15.57 ng/mL、158.07 ng/mL ± 11.73 ng/mL、168.87 ng/mL ± 18.43 ng/mL, MAP组HEP浓度分别为124.58 ng/mL ± 12.60 ng/mL、142.62 ng/mL ± 15.10 ng/mL、132.62 ng/mL ± 14.52 ng/mL。不同时间点两组间HEP浓度比较均具有统计学差异($P<0.05$), 但入院时MAP与SAP两组间HEP浓度比较, 差异无统计学意义(表2)。

2.3 血清HEP与相关参数的关系 AP患者HEP与CRP、APACHE-II评分正相关($r = 0.233$ 、 0.369 , $P = 0.004$ 、 0.000), 与血钙浓度呈负相关($r = -0.246$, $P = 0.003$)。

2.4 血清HEP作为SAP诊断性指标的敏感度和特异度 AP患者入院后第3天HEP浓度绘制的ROC曲线下面积为0.802, 以HEP>137 ng/mL为临界值, 诊断SAP的敏感度为95.6%, 特异度为61.5%, 95%可信区间为0.726-0.878(图1)。

3 讨论

HEP是一种小肽类激素, 主要由肝细胞合成,

■ 应用要点

本文通过探讨HEP在AP病情监测和严重度评估中的作用, 有助于早期、准确地评估AP患者的病情, 从而及时采取相应的干预措施, 改善患者预后。

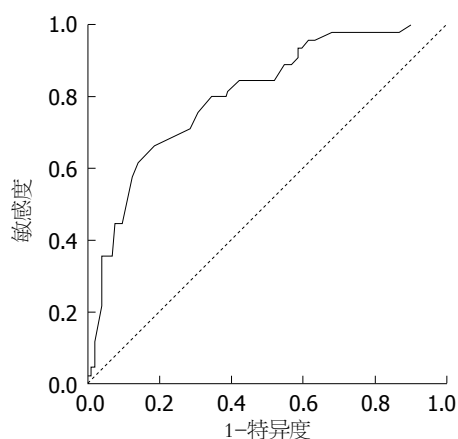


图1 血清HEP诊断SAP的ROC曲线. HEP: 血清铁调素; SAP: 重症急性胰腺炎.

前体是含有84个氨基酸组成的多肽, 后被信号肽酶剪接成无活性的前体, 再经激素原转化酶切割为含25个氨基酸的活性肽, 最后进入血液循环发挥作用, 并可随尿液排出体外^[3,4]. 他是机体铁代谢重要的调节因子, 与体内铁呈负反馈关系^[5-7]. Nicolas等^[8]研究发现HEP除了与铁储存、贫血有关, 还受缺氧、炎症和细胞因子等多个因素直接或间断调控^[8-10], 同时其本身也参与炎症反应过程. 有研究^[11-13]发现在急性感染患者中HEP水平明显升高, 认为HEP是急性时相蛋白之一. 本研究通过动态监测AP患者HEP浓度, 探讨其与AP临床相关性, 以及其在病情监测和严重度评估中的作用, 而国内相关报道较少.

本研究发现入院时AP组HEP浓度高于健康对照组, 且SAP组于入院后1、3、7 d HEP浓度明显高于MAP组. 与Arabul等^[14]研究结果基本一致. AP时HEP浓度升高的具体机制尚不明确, 可能系AP在发生发展过程中, 产生了大量的炎症介质, 如TNF、IL-6、IL-8和CRP等, 而这些炎症介质能够强烈刺激HEP的表达. 目前以IL-6的研究最为深入^[15], 并认为IL-6介导炎症反应过程中的HEP升高的主要因子^[11]. 研究^[2]发现IL-6与首先与其受体结合, 其次激活JAKs, 进而将STAT蛋白磷酸化, 磷酸化的STAT蛋白3进入细胞核, 直接与HEP基因启动因子相应位点结合, 从而促进HEP的表达. 本研究还发现MAP患者HEP于入院后3 d达高峰, 而SAP患者HEP于本研究第7天达高峰, 与Arabul等^[14]研究发现HEP高峰均处于第7天不完全一致. 分析其原因可能系由于MAP入院后于病程早期炎

症介质大量释放, 但由于禁食、胃肠减压和药物使用等措施积极干预, 炎症反应被即时阻断. 而重症胰腺炎患者由于胰腺微循环障碍、肠屏障功能减退, 细菌易位等形成“第二次打击”, 级联式“瀑布”反应未能及时终止, 大量炎性介质再次释放, 引起全身炎症反应综合征和器官功能衰竭发生^[16], 从而导致SAP患者HEP浓度进行性升高, 并于本研究第7天达高峰.

APACHE-II评分、CRP和血清钙离子浓度在临床评估AP严重程度方面虽有其局限性, 但均具有一定的应用价值^[17,18]. 本研究发现, 血清HEP与APACHE-II评分、CRP呈正相关, 与血清钙离子浓度呈负相关, 且入院后第3天HEP的ROC曲线下面积为0.802, 以HEP>137 ng/mL为临界值, 诊断SAP的敏感度为95.6%, 特异度为61.5%, 95%可信区间为0.726-0.878. 所以HEP可能成为AP病情监测以及SAP早期识别的重要指标. 由于本研究为单一医院数据, 研究对象有限, 所以统计把握度受限, 其具体调控机制也有待进一步深入研究, 临床应用尚需更加深入的临床试验的补充.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华胰腺病杂志 2013; 13: 73-78
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-2463 [PMID: 12433676 DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235]
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810 [PMID: 11113131 DOI: 10.1074/jbc.M008922200]
- Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37597-37603 [PMID: 12138110 DOI: 10.1074/jbc.M205305200]
- Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *J Biol Chem* 2015; 290: 18975-18983 [PMID: 26055723 DOI: 10.1074/jbc.R115.650150]
- Krawiec P, Pac-Kozuchowska E. [The role of hepcidin in iron metabolism in inflammatory bowel diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 936-943 [PMID: 24988613]
- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117: 4425-4433 [PMID: 21346250]

■名词解释

ROC曲线: 即受试者工作特征曲线, 最初用于评价雷达性能, 又称为接收者操作特性曲线. ROC曲线是根据一系列不同的二分类方式(分界值或决定阈), 以真阳性率(灵敏度)为纵坐标, 假阳性率(1-特异度)为横坐标绘制的曲线.

■ 同行评价

本文初步探讨了 HEP 对 AP 严重程度
的评估价值,
有一定临床意义.

- DOI: 10.1182/blood-2011-01-258467]
- 8 Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-1044 [PMID: 12370282 DOI: 10.1172/JCI15686]
- 9 Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Hepcidin: a novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 823-830 [PMID: 21333642 DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.014]
- 10 Petrova J, Manolov V, Vasilev V, Tzatchev K, Marinov B. Ischemic stroke, inflammation, iron overload - Connection to a hepcidin. *Int J Stroke* 2016; 11: NP16-NP17 [PMID: 26763035 DOI: 10.1177/1747493015607509]
- 11 Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA, Ho LP, Townsend AR, Drakesmith H. Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood* 2011; 118: 4129-4139 [PMID: 21873546 DOI: 10.1182/blood-2011-04-351957]
- 12 Atkinson SH, Armitage AE, Khandwala S, Mwangi TW, Uyoga S, Bejon PA, Williams TN, Prentice AM, Drakesmith H. Combinatorial effects of malaria season, iron deficiency, and inflammation determine plasma hepcidin concentration in African children. *Blood* 2014; 123: 3221-3229 [PMID: 24596418 DOI: 10.1182/blood-2013-10-533000]
- 13 Bagu ET, Layoun A, Calvé A, Santos MM. Friend of GATA and GATA-6 modulate the transcriptional up-regulation of hepcidin in hepatocytes during inflammation. *Biomaterials* 2013; 26: 1051-1065 [PMID: 24179092 DOI: 10.1007/s10534-013-9683-6]
- 14 Arabul M, Celik M, Aslan O, Torun S, Beyazit Y, Alper E, Kandemir A, Ünsal B. Hepcidin as a predictor of disease severity in acute pancreatitis: a single center prospective study. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 595-600 [PMID: 23665668 DOI: 10.5754/hge12770]
- 15 Qian ZM, He X, Liang T, Wu KC, Yan YC, Lu LN, Yang G, Luo QQ, Yung WH, Ke Y. Lipopolysaccharides upregulate hepcidin in neuron via microglia and the IL-6/STAT3 signaling pathway. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 811-820 [PMID: 24659348 DOI: 10.1007/s12035-014-8671-3]
- 16 Lankisch PG, Bruns A, Doobe C, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The second attack of acute pancreatitis is not harmless. *Pancreas* 2008; 36: 207-208 [PMID: 18376315 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318157b11d]
- 17 Zrnić IK, Milić S, Fisić E, Radić M, Stimac D. [C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 1-4 [PMID: 17489509]
- 18 Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 294-299 [PMID: 16698595]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



我国西北地区代谢因素与胰腺癌的相关性

杨龙宝, 王进海, 任张青, 宋亚华, 澹台新兴, 白玉茹, 赵菊辉

杨龙宝, 王进海, 任张青, 宋亚华, 澹台新兴, 白玉茹, 赵菊辉,
西安交通大学第二附属医院消化内科 陕西省西安市
710004

杨龙宝, 王进海, 任张青, 宋亚华, 澹台新兴, 白玉茹, 赵菊辉,
陕西省胃肠疾病临床医学研究中心 陕西省西安市
710004

杨龙宝, 主要从事胰腺癌相关因素的研究。

作者贡献分布: 课题设计由王进海完成; 研究过程数据收集及
论文书写由杨龙宝完成; 澹台新兴与任张青负责数据分析; 数
据收集由宋亚华、白玉茹及赵菊辉完成。

通讯作者: 王进海, 教授, 710004, 陕西省西安市西五路157
号, 西安交通大学医学部第二附属医院消化内科.
jinhaiwang@hotmail.com

收稿日期: 2016-03-16
修回日期: 2016-04-11
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-18

Correlation between metabolic factors and pancreatic cancer in northwest China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Zhang-Qing Ren, Ya-
Hua Song, Xin-Xing Tan-Tai, Yu-Ru Bai, Ju-Hui Zhao

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Zhang-Qing Ren, Ya-
Hua Song, Xin-Xing Tan-Tai, Yu-Ru Bai, Ju-Hui Zhao,
Department of Gastroenterology, the Second Affiliated
Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004,
Shaanxi Province, China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Zhang-Qing Ren, Ya-
Hua Song, Xin-Xing Tan-Tai, Yu-Ru Bai, Ju-Hui Zhao,
Clinical Medicine Research Center for Gastrointestinal
Diseases of Shaanxi Province, Xi'an 710004, Shaanxi
Province, China

Correspondence to: Jin-Hai Wang, Professor, Department
of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'
an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004,

Shaanxi Province, China. jinhaiwang@hotmail.com

Received: 2016-03-16
Revised: 2016-04-11
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To investigate the correlation between
metabolic factors and pancreatic cancer in
Chinese Hans in northwest China, in order
to find new strategies for the prevention and
treatment of pancreatic cancer.

METHODS: Three hundred and eighty-four
pancreatic cancer patients treated at the Second
Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University
from 2008 to 2014 were included in a case
group, and 744 gender- and age-matched
hospitalized patients without carcinoma or
metabolic disease were included in a control
group. A case-control study was carried out,
and odds ratio (OR) and 95% confidence
interval (95%CI) estimating the relative risk of
each of the four aspects of metabolic syndrome
(hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia
and obesity) for pancreatic cancer were
calculated to assess the correlation between
them.

RESULTS: In the Han population, compared
with the hospitalized patients without
carcinoma or metabolic disease, hyperglycemia
was a risk factor for pancreatic cancer (OR =
1.74, 95%CI: 1.49-2.03). Hypertension decreased
the risk of pancreatic cancer, but there was no
statistical significance ($P > 0.05$). In univariate
analysis, obesity and hyperlipidemia were risk
factors for pancreatic cancer ($P < 0.05$), and the

背景资料

近年来胰腺癌的
发病率不断增
高, 其恶性程度
高, 5年生存率不
足10%。随着人们
生活水平的提高,
包括高血压、高
血糖、高血脂、
肥胖在内的代谢
性疾病的发病率
也呈上升的趋
势, 代谢因素与
胰腺癌发病的关
系越来越受人们
的关注。

同行评议者

华海清, 教授, 主
任医师, 解放军
第八一医院全军
肿瘤中心肿瘤内
三科; 吕农华, 教
授, 主任医师, 南
昌大学第一附属
医院

■ 研究前沿

我国胰腺癌的患者数呈不断上升的趋势, 由于缺乏特异的早期临床表现及有效的早期检测手段, 其致死率极高。有关代谢因素与胰腺癌的关系尚不完全清楚, 对于代谢因素影响胰腺癌发病机制的研究也较少, 明确二者的关系有助于通过早期干预降低胰腺癌的发病风险, 足以将其放在医学前沿问题中认真研究。

OR values were 1.49 and 1.99, respectively. The association between hyperlipidemia and pancreatic cancer was not statistically significant ($P > 0.05$). When distribution characteristics of the factors of metabolic syndrome in patients with pancreatic cancer were studied, compared with the control group, there was a higher proportion of three or more kinds of metabolic disorders at the same time in patients with pancreatic cancer, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In the Han population in northwest China, hyperglycemia can increase the risk of pancreatic cancer. Hypertension has no significant impact on the incidence of pancreatic cancer. Although hyperlipidemia and obesity were associated with the risk of pancreatic cancer in univariate analysis, more studies are needed to confirm such correlation. There is a higher proportion of three or more kinds of metabolic disorders at the same time in patients with pancreatic cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Metabolic syndrome; Case-control studies; Etiology

Yang LB, Wang JH, Ren ZQ, Song YH, Tan-Tai XX, Bai YR, Zhao JH. Correlation between metabolic factors and pancreatic cancer in northwest China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2241-2247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2241>

摘要

目的: 探讨中国西北地区汉族人群代谢因素与胰腺癌的相关性, 为胰腺癌防治提供新策略。

方法: 以2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的384例胰腺癌患者作为病例组, 采用同期就诊于西安交通大学第二附属医院的744例与病例组患者性别、年龄相匹配的非肿瘤、非代谢性相关疾病的住院患者作为对照组。用病例对照研究的方法计算比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, 95%CI), 分析代谢综合征各因素与胰腺癌的相互关系, 包括代谢综合征的高血压、高血糖、高脂血症、肥胖4个方面。

结果: 与同期非肿瘤、非代谢性相关疾病的住院患者相比, 汉族人群高血糖为胰腺癌的危险因素, OR值及95%CI为1.74(1.49-2.03); 高血压可能为胰腺癌的保护因素, 但结果无统计学意义; 在单因素分析时, 肥胖及高血脂也为胰腺癌的危险因素($P < 0.05$), OR值分别为1.49和1.99, 但在进一步进行多因素分析时, 高血糖与胰腺癌发病的相关性并无统计学意义。对代谢综合征各因素在胰腺癌患者中的分布特点进行分析时发现, 与对照组患者相比, 胰腺癌患者中同时存在3种或3种以上代谢紊乱的患者比例较高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 与非肿瘤、非代谢性相关疾病患者相比, 我国西北地区汉族人群中高血糖可能为胰腺癌的危险因素, 高脂血症及肥胖与胰腺癌虽然在单因素分析中呈现相关性, 但需要进一步的研究证实; 与非肿瘤、非代谢性相关疾病患者相比, 胰腺癌患者中同时存在3种或3种以上代谢紊乱的比例较高。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 代谢综合征; 病例对照研究; 病因学

核心提示: 胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 治疗的关键在于早期预防, 识别其相关危险因素尤为重要。高血糖、高血脂、肥胖可能为胰腺癌的危险因素, 血糖异常升高可能为胰腺癌的早期临床表现之一。

杨龙宝, 王进海, 任张青, 宋亚华, 澹台新兴, 白玉茹, 赵菊辉. 我国西北地区代谢因素与胰腺癌的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2241-2247 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2241>

0 引言

胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 因其恶性程度高、致死率高的特点被冠以“癌症之王”的称号。虽然手术作为目前治疗胰腺癌的主要手段, 但由于缺乏有效的早期检测手段, 仅有约20%的患者可得到手术切除的机会, 其5年生存率不到10%^[1]。因此, 胰腺癌治疗的关键在于早期预防, 识别胰腺癌的高危因素至关重要。随着人们生活水平提高, 代谢综合征的发病率数不断增高, 作为代谢综合征因素的肥

胖、高脂血症、糖尿病与肿瘤的关系也引起越来越多学者的关注.已有大量研究^[2-4]证实肥胖、糖尿病、高脂血症、吸烟、家族肿瘤史与胰腺癌的发病相关,但也有研究^[5]认为糖尿病、高脂血症等因素可能仅仅是胰腺癌的早期表现之一.有关代谢综合征在胰腺癌患者中分布特点的研究较少.本研究回顾性的分析384例我国西北地区汉族胰腺癌患者的临床资料,探讨代谢综合征及其成分与胰腺癌的相互关系.

1 材料和方法

1.1 材料 384例胰腺癌患者均来自2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的住院患者,均为汉族,均来自我国西北地区(包括陕西、甘肃、青海三省及宁夏、新疆两自治区).胰腺癌诊断依据包括病理学、临床和手术.临床诊断标准为至少如下2项以上的影像学支持(必须包括3-6其中的一项):(1)B超提示胰腺局部增大和占位性病变;(2)计算机断层扫描成像(computed Tomography, CT)提示胰腺局部增大和占位性病变;(3)逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)提示胰管截然中断,断端呈鼠尾征,管壁僵硬不规则或有胆管牵拉征、双管征;(4)胰胆管磁共振造影(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)提示有胰管或同时胆管的狭窄、扩张,胰腺占位性病变;(5)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)提示有胰腺区低密度占位性病变;(6)血管造影;(7)正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET).手术诊断标准为手术中探查触及实质性肿块或至少1条以上影像学证据^[5].代谢因素的诊断标准依据代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的诊断标准,参照2004年中华医学会糖尿病分会(Chinese Diabetes Society, CDS)提出的我国MS诊断标准,需具备以下4项成分中的3项或全部:(1)体质指数(body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;(2)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和/或2 h PG $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,和/或已确诊糖尿病并治疗者;(3)收缩压/舒张压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$,和/或已确诊高血压并治疗者;(4)空腹血三酰甘油 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$,和/或空腹血高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,

HDL-C) $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男), $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女).对照组患者来自于同期就诊于西安交通大学第二附属医院的非因肿瘤或内分泌、代谢性疾病住院的患者,与病例组患者民族、居住地、住院日期、出生日期相匹配,所有对照组病例均符合各自疾病的诊断标准.排除标准为存在其他系统的恶性肿瘤,胰腺良性疾病、诊断不明确或资料不全.

1.2 方法 采用回顾性研究方法:查阅病历,分别记录住院日期、病案号、姓名、年龄、性别、烟酒史、居住地、身高、体质量、既往病史、确诊日期、2次以上血压、血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)、HDL.

统计学处理 数据收集整理采用Excel表格,采用SPSS13.0软件进行统计学处理.计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,计数资料用率(%)表示.样本均数的比较采用 t 检验,单因素分析用 χ^2 检验.对胰腺癌可能相关因素进行单因素分析,对于有统计学意义的危险因素进行多因素Logistic回归分析. $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 排除不符合纳入标准的患者23例,共收集到符合纳入标准的胰腺癌患者384例,其中男243例(63.3%),女141例(36.7%),男女比例为1.7:1.发病年龄最小25岁,最大91岁,平均年龄 $64.8 \text{岁} \pm 11.3 \text{岁}$.其中老年胰腺癌(根据文献资料,选取年龄 ≥ 65 岁的胰腺癌患者)197例,占51.6%.具体组成上, < 30 岁的有0.3%,30-35岁的有2.6%,40-49岁的有6.3%,50-59岁的有19.5%,60-69岁的有36.7%,70-79岁的有25.7%,80岁以上的有8.9%.对病例组与对照组患者基本特征的分析显示,病例组与对照组男女差别无统计学意义,具有可比性.病例组与对照组吸烟率、饮酒率、高血压患病率3个因素差别无统计学意义;肥胖、高脂血症、糖尿病的患病率病例组大于对照组,差别具有统计学意义(表1).

2.2 既往史及病理分型 384例胰腺癌患者中,肥胖157例(40.9%),高血糖163例(42.4%),高脂血症235例(61.2%),高血压95例(24.7%),吸烟123例(32.0%),饮酒82例(21.4%)(表1).经病理诊断的有114例,其中,腺癌104例(91.2%),腺鳞癌4例(3.5%),小细胞癌2例(1.6%),腺泡细胞癌1例(0.8%),其他还有内分泌癌,肉瘤样癌.

■ 相关报道

有研究认为吸烟、饮酒、高血脂、肥胖、糖尿病、胆囊切除术、肿瘤家族史等均为胰腺癌发病的危险因素,O型血为胰腺癌的保护因素.但也有学者对于代谢因素与胰腺癌的关系呈不同的观点.

■ 创新盘点

本文收集了5年内来自于中国西北5省就诊于西安交通大学第二附属医院的汉族胰腺癌人群, 样本数量大, 资料收集较全面, 并对可能相关因素进行单因素及多因素分析, 并进一步分析了代谢因素在胰腺癌患者中的分布特点。

表 1 病例组与对照组患者的基本特征 *n*(%)

变量	病例组(<i>n</i> = 384)	对照组(<i>n</i> = 744)	<i>P</i> 值
男性	243(63.3)	460(61.8)	
女性	141(36.7)	284(52.4)	>0.05
吸烟	123(32.0)	249(33.5)	>0.05
饮酒	82(21.4)	144(19.4)	>0.05
肥胖	157(40.9)	236(31.7)	<0.05
高血糖	163(42.4)	142(19.1)	<0.01
高血脂	235(61.2)	329(44.2)	<0.01
高血压	95(24.7)	210(28.2)	>0.05

表 2 病例组与对照组多种因素的单因素分析

变量	病例组 (<i>n</i> = 384)	对照组 (<i>n</i> = 744)	OR值	<i>P</i> 值
糖尿病			3.13	<0.01
有	163	142		
无	221	602		
高血压			0.82	>0.05
有	95	210		
无	289	534		
肥胖(BMI≥25 kg/m ²)			1.49	<0.05
是	157	236		
否	227	508		
高脂血症(mmol/L)			1.99	<0.01
TG≥1.7或HDL-C<0.9(男), <1.0(女)	235	329		
TG<1.7或HDL-C≥0.9(男), ≥1.0(女)	149	415		
吸烟			0.94	>0.05
有	123	249		
无	261	495		
饮酒			1.13	>0.05
有	82	144		
无	302	600		

BMI: 体质质量指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇。

2.3 代谢因素与胰腺癌的单因素及多因素分析 对病例组与对照组患者单因素及多因素分析显示, 男性胰腺癌患者明显多于女性胰腺癌患者, 但两者比较无统计学意义。在单因素分析中, 糖尿病、肥胖、高脂血症均可能为胰腺癌的危险因素, 三者的OR值分别为3.13、1.49和1.99, 病例组与对照组相比差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。高血压可能为胰腺癌的保护因素, OR值为0.82, 但病例组与对照组相比差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 根据国际卫生组织标准[高血压分为3级, I级(140-159/90-99 mmHg), II级(160-179/100-109 mmHg), III级

(≥180/110 mmHg)。根据TG水平, 高血脂分为3级, I级(1.70-1.76 mmol/L), II级(1.76-2.26 mmol/L), III级(≥2.27 mmol/L)。根据空腹血糖水平, 高血糖分为四级, I级(<6.1 mmol/L), II级(6.1-7.1 mmol/L), III级(7.1-13.9 mmol/L), IV级(>13.9 mmol/L)], 结果显示糖尿病与胰腺癌关系密切(*P*<0.05)(表3)。

2.4 糖尿病病程与胰腺癌的相关性分析 对病例组与对照组患者并发糖尿病的病程与胰腺癌关系的分析显示, 病例组与对照组中分别有163例及142例并发高血糖。根据新发糖尿病的定义(糖尿病病程≤2年), 将高血糖病程分为≤2年, >2年且≤5年, >5年。结果显示, 病例组中

表 3 两组对象多因素回归分析

变量	B值	S值	Wald值	P值	OR(95%CI)
糖尿病分级	0.555	0.079	49.502	0.00	1.74(1.49–2.03)
常量	-1.299	0.135	92.554	0.00	0.273

表 4 高血糖病程与胰腺癌的风险度比较 *n*(%)

病程(年)	病例组	对照组	P值	OR(95%CI)
≤2	124(32.3)	86(11.6)	0.00	3.65(2.68–4.98)
>2且≤5	15(3.9)	12(1.6)	0.02	2.48(1.15–5.35)
>5	24(6.3)	44(5.9)	0.82	1.06(0.64–1.77)

表 5 病例组与对照组代谢综合征的相关性分析 *n*(%)

异常分组	病例组	对照组	P值	OR(95%CI)
肥胖+高脂血症+高血压	3(0.8)	8(1.1)	–	–
肥胖+高脂血症+高血糖	22(5.7)	30(4.0)	–	–
肥胖+高血压+高血糖	6(1.6)	8(1.1)	–	–
高血压+高血糖+高脂血症	30(7.8)	27(3.6)	–	–
高血压+肥胖+高脂血症+高血糖	15(3.9)	13(1.7)	–	–
总计	76(19.8)	86(11.5)	0.00	1.89(1.35–2.64)

应用要点
识别影响胰腺癌发病的代谢因素, 不仅有助于医护人员加强对胰腺的认识, 尽早对高危患者群进行早期筛查, 提高胰腺癌的早期检出率, 也可通过指导患者改变饮食习惯、运动等人为干预的方式改善代谢疾病, 从而降低胰腺癌的发病风险。

新发糖尿病所占的比例明显高于对照组, 结果具有统计学意义(表4)。

2.5 病例组与对照组代谢因素的分布特征 对病例组与对照组代谢综合征相关因素的分布特征分析显示, 按照代谢综合征高血压、高血糖、高血脂、肥胖4个因素, 将其3个或4个因素自由组合, 分析同时存在3中或3种以上代谢紊乱在病例组及对照组患者中的分布情况(表5)。结果显示, 与对照组比较, 病例组中存在3种及3种以上代谢紊乱的明显增多, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

胰腺癌作为恶性程度极高的消化系肿瘤之一, 多见于中老年人, 位于我国癌症致死率的第6位, 是老年患者死亡的常见原因^[6,7]。近年来胰腺癌的发病呈上升趋势。随着人们生活水平的提高, 代谢相关性疾病, 如高血压、高血糖、高血症、肥胖等疾病的发患者数也不断增加, 同时存在1种以上代谢紊乱的情况在老年人中尤为常见。既往已有研究^[8,9]证实, 代谢性疾病与肝癌、结直肠癌等消化系肿瘤的关系密切。本研究回顾性分析胰腺癌患者合并高血压、

高血糖、高血脂、肥胖等代谢因素的临床特点, 探讨以上各因素与胰腺癌发病的相关性及代谢因素在胰腺癌患者中的分布特点。

在单因素分析中, 糖尿病、肥胖、高脂血症均可能为胰腺癌的危险因素, 病例组与对照组相比差异有统计学意义。高血压在病例组及对照组间的差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果显示糖尿病与胰腺癌关系密切, 与以往研究^[10]结果相符。但在多因素分析中, 并未发现有证据证实高血脂与胰腺癌的发病相关, 这与既往部分学者提出的高血脂为胰腺癌发病的危险因素不同。在进一步分析高血糖患者的病程在胰腺癌患者中的分布情况时发现, 胰腺癌同时伴有高血糖的患者中, 新发糖尿病患者所占的比例明显高于对照组人群, 这在一定程度上支持部分学者提出的血糖异常升高可能为胰腺癌的临床表现之一^[11]。胰腺癌患者中新发糖尿病患者的比例较高, 据此可推断, 在伴有血糖异常升高的可能发生胰腺癌的患者中, 在血糖异常诊断后的2年胰腺癌的发病率最高。

虽然目前有关高血糖与胰腺癌发病的关系目前尚无统一论, 虽然有学者认为高血糖

■名词解释

代谢综合征: 指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱, 在临床上出现一系列综合征, 即称代谢综合征。肥胖、Ⅱ型糖尿病、糖耐量异常、高血压、高甘油三酯血症等临床疾病的聚集。由于代谢综合征中的每一种成分都是心血管病的危险因素, 他们的联合作用更强, 所以有人将代谢综合征称为“死亡四重奏”(中心性肥胖、高血糖、高甘油三酯血症和高血压)。

是胰腺癌的危险因素之一, 但也有部分学者认为他仅仅是胰腺癌的早期表现之一, 这类似于“先有鸡还是先有蛋”的问题。但学者们对二者之间的关系仍提出了下列假说: (1)胰腺肿瘤细胞可释放白介素-1及肿瘤坏死因子, 白介素-1对胰腺β细胞具有毒性作用, 而高浓度的肿瘤坏死因子可抑制胰岛素的释放, 二者共同作用可引发血糖水平异常增高^[12]; (2)胰岛淀粉样多肽: 可通过降低机体对胰岛素的敏感性诱发胰岛素抵抗, 引起血糖水平异常增高, 而胰岛素淀粉样多肽在伴有血糖异常升高的胰腺癌患者中明显高于正常人^[13]。另有学者认为, 胰岛素多肽、生长因子、蛋白肽在胰腺癌患者并发的血糖异常增高中起作用^[14-16]。高血糖与胰腺癌关系中究竟谁是因谁是果, 尚需更进一步的研究。

多项研究均证实肥胖及高脂血症可能为胰腺癌的危险因素, 虽然在本研究的单因素分析中提示肥胖及高脂血症可能为胰腺癌的高危因素, 但在多因素回归分析其与胰腺癌的关系时高脂血症与胰腺癌的关系并未得到进一步证实。这可能与本研究的样本量、统计方法等因素有关。对于肥胖及高脂血症参与胰腺癌发病的机制, 有学者提出, 肥胖及高脂血症可以引起人体高胰岛素血症的发生, 长期的高胰岛素血症可使血清中胰岛素样生长因子-1的水平增高, 后者可通过促进有丝分裂及减少凋亡诱发胰腺癌的发生^[17]。另有学者认为, 肥胖可导致机体的慢性炎症状态, 引起机体细胞因子微环境的改变, 这种改变可引起胰腺癌肿瘤细胞侵袭能力、转移能力提高, 并与胰腺癌的高致死率有关^[18]。肥胖与高脂血症均可通过人为干预得到改善, 因此, 对于胰腺癌发病的高危人群, 如果伴有肥胖或者高脂血症, 可通过减肥、适当运动、清淡饮食等方式降低胰腺癌的发病风险。

对于代谢紊乱在胰腺癌患者中分布的研究表明, 胰腺癌患者中同时存在3种或3种以上代谢紊乱的比例明显高于对照组。进一步证实了代谢因素与胰腺癌的发病息息相关。对于胰腺癌的高危人群, 加强包括高血糖、高血脂、肥胖等因素的检测, 有助于提高胰腺癌的早期诊断率。积极开展及深入研究高血脂、肥胖等代谢因素与胰腺癌发生发展的分子机制, 对于胰腺癌的防治有重大的现实意义。

4 参考文献

- Thomson BN, Banting SW, Gibbs P. Pancreatic cancer - current management. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 212-217 [PMID: 16642237]
- Tang H, Dong X, Hassan M, Abbruzzese JL, Li D. Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 779-792 [PMID: 21357378 DOI: 10.1158/1055-9965]
- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-545 [PMID: 18193270 DOI: 10.1007/s00423-007-0266-2]
- Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2009; 8: 109-117 [PMID: 18763055 DOI: 10.1007/s10689-008-9214-8]
- Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11182-11198 [PMID: 25170203 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11182]
- 邓瑞雪, 陆星华, 王丽, 李辉, 钱家鸣, 杨爱明, 钟守先, 郭晓钟, 周璐, 吴晰, 杨晓鸥, 蒋卫军. 建立医院胰腺癌高危评分模型及筛查方案的研究. *中华医学杂志* 2005; 85: 2038-2042
- Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. Critical appraisal of clinical practice guidelines for treating pancreatic cancer based on the global disease burden. *J Evid Based Med* 2015; 8: 11-21 [PMID: 25594942 DOI: 10.1111/jebm.12140]
- Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, Crowe FL, Farmer AJ, Harrison S, Hirst JA, Home P, Kahn SE, McLellan JH, Perera R, Plüddemann A, Ramachandran A, Roberts NW, Rose PW, Schweizer A, Viberti G, Holman RR. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012; 55: 2593-2603 [PMID: 22875195 DOI: 10.1007/s00125-012-2653-7]
- Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, Li G, Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639-1648 [PMID: 21544812 DOI: 10.1002/ijc.26165]
- 聂亮琴, 周菊英. 脂肪量与肥胖相关基因在肿瘤能量代谢中的作用. *国际肿瘤学杂志* 2013; 40: 736-738
- Ben Q, Cai Q, Li Z, Yuan Y, Ning X, Deng S, Wang K. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 248-254 [PMID: 20709528 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.010]
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101 [PMID: 18061176]
- Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol*

- Hepatol* 2013; 10: 423-433 [PMID: 23528347 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.49]
- 14 Liu Z, Jia X, Duan Y, Xiao H, Sundqvist KG, Permert J, Wang F. Excess glucose induces hypoxia-inducible factor-1 α in pancreatic cancer cells and stimulates glucose metabolism and cell migration. *Cancer Biol Ther* 2013; 14: 428-435 [PMID: 23377827 DOI: 10.4161/cbt.23786]
 - 15 Fernandez-Zapico ME, Lomberg GA, Tsuji S, DeMars CJ, Bardsley MR, Lin YH, Almada LL, Han JJ, Mukhopadhyay D, Ordog T, Buttar NS, Urrutia R. A functional family-wide screening of SP/KLF proteins identifies a subset of suppressors of KRAS-mediated cell growth. *Biochem J* 2011; 435: 529-537 [PMID: 21171965 DOI: 10.1042/BJ20100773]
 - 16 Basso D, Fogar P, Plebani M. The S100A8/A9 complex reduces CTLA4 expression by immature myeloid cells: Implications for pancreatic cancer-driven immunosuppression. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24441 [PMID: 23894703]
 - 17 Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 328-336 [PMID: 16956771]
 - 18 Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med* 2013; 64: 45-57 [PMID: 23121183 DOI: 10.1146/annurev-med-121211-091527]

同行评价

本文数据全面, 结果明确, 讨论丰富, 临床指导性强.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



胰管内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效

李莹, 代健, 杨美容, 郑玉荣

■背景资料

胰腺癌是预后极差的消化系统恶性肿瘤, 临床上见到的多数是中晚期病例, 所以根治性切除率低。中晚期胰腺癌患者往往出现梗阻性黄疸和腹部疼痛, 部分患者伴有近端主胰管扩张, 胰腺癌所引起的顽固性疼痛令患者相当痛苦。

李莹, 郑玉荣, 河北省开滦总医院血液科 河北省唐山市 063000

代健, 唐山市协和医院病理科 河北省唐山市 063009

杨美容, 华北理工大学附属医院血液科 河北省唐山市 063000

李莹, 主治医师, 主要从事滤泡性淋巴瘤及弥漫大B细胞淋巴瘤的临床表现、治疗及预后研究。

作者贡献分布: 李莹负责论文研究的设计与论文写作; 代健负责资料收集; 杨美容负责实验研究; 郑玉荣负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 李莹, 主治医师, 063000, 河北省唐山市新华东道57号, 开滦总医院血液科。liying8372@126.com
电话: 0315-3022243

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-14
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-18

Effect of pancreatic stenting in relief of abdominal pain in advanced pancreatic cancer patients with pancreatic duct dilation

Ying Li, Jian Dai, Mei-Rong Yang, Yu-Rong Zheng

Ying Li, Yu-Rong Zheng, Department of Hematology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Jian Dai, Department of Pathology, Tangshan Union Medical College Hospital, Tangshan 063009, Hebei Province, China

Mei-Rong Yang, Department of Hematology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Ying Li, Attending Physician, Department of Hematology, Kailuan General Hospital, 57 Xinhua East Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. liying8372@126.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-14
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of internal drainage of pancreatic duct with a stent in the management of abdominal pain in patients with advanced pancreatic cancer associated with pancreatic duct dilatation.

METHODS: From February 2014 to December 2015, 84 advanced pancreatic cancer patients with pancreatic duct dilation treated at Kailuan General Hospital were selected and divided into either a treatment group or a control group, with 42 cases in each group. The control group was treated by biliary stent drainage, and the treatment group was treated by pancreatic duct stent drainage combined with biliary stent drainage. Serum total bilirubin (TBIL), serum amylase and degree of abdominal pain were compared between the two groups before and after treatment. Complications were also compared between the two groups.

RESULTS: Before treatment, there was no significant difference in tested indexes between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, Tbil, ALP and ALT were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), although serum

■同行评议者

李成刚, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军总医院肿瘤外科

amylase had no significant change ($P > 0.05$). There was no significant difference between the two groups in TBIL, ALP or ALT after treatment ($P > 0.05$). Before treatment, VAS score had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, VAS scores at different time points were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of overall complications did not differ significantly between the two groups (19.05% vs 21.43%, $P > 0.05$).

CONCLUSION: Internal drainage of pancreatic duct with a stent in the management of abdominal pain in patients with advanced pancreatic cancer with pancreatic duct dilatation is effective.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Middle and advanced stage; Pancreatic duct dilatation; Internal drainage of pancreatic duct stent; Clinical effect

Li Y, Dai J, Yang MR, Zheng YR. Effect of pancreatic stenting in relief of abdominal pain in advanced pancreatic cancer patients with pancreatic duct dilation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2248-2252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2248.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2248>

摘要

目的: 探讨胰管支架内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效及安全性。

方法: 选取2014-02/2015-12河北省开滦总医院收治的伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者84例, 应用随机数字表法分为治疗组与对照组, 各42例。对照组患者给予胆管支架内引流术, 治疗组患者给予胰管支架内引流术联合胆管支架内引流术, 对比治疗前后两组患者的血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血淀粉酶等指标水平的变化, 及手术前后患者腹痛程度, 并对比两组患者并发症发生情况。

结果: 治疗前, 两组患者的各指标对比无显著差异($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组与对照组患者的Tbil、ALP、ALT水平均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但两组患者的血淀粉酶的水平均较治疗前无显著变化

($P > 0.05$), 且两组患者Tbil、ALP、ALT水平也无明显差异($P > 0.05$); 手术前, 治疗组与对照组患者的VAS评分无显著差异($P > 0.05$), 手术后各时间段治疗组患者的VAS评分均明显较对照组低($P < 0.05$); 治疗组并发症总发生率为19.05%, 对照组总发生率为21.43%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 胰管支架内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效显著, 值得临床推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 中晚期; 胰管扩张; 胰管支架内引流术; 临床疗效

核心提示: 针对伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌顽固性腹痛的止痛策略。本研究旨在对胰管支架内引流术联合胆管支架内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效及安全性进行探讨。

李莹, 代健, 杨美容, 郑玉荣. 胰管内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2248-2252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2248.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2248>

0 引言

近年来, 胰腺癌的发病率呈逐年上升的趋势, 由于胰腺癌发病早期不易被发现, 往往在确诊时已发展到中晚期, 已经失去了外科手术治疗的机会, 因此如何有效的治疗中晚期胰腺癌患者成为临床关注的问题^[1,2]。中晚期胰腺癌患者多伴有腹部疼痛和梗阻性黄疸, 还有患者合并胰胆管扩张, 使疼痛感增加^[3,4]。因此在寻求如何有效治疗中晚期胰腺癌的同时还需要设法控制患者的疼痛程度, 以改善患者的生活质量。目前临床上, 胆管支架内引流术主要用于梗阻性黄疸的治疗, 对于患者临床症状的改善具有积极作用, 并能有效的控制疼痛^[5,6]。随着医疗技术的进步, 一种新型的腔镜手术技术—胰管支架内引流术逐渐应用于胰腺癌的治疗, 据相应报道显示, 胰管支架内引流术治疗中晚期胰腺癌具有显著的临床效果^[5]。本研究旨在对胰管支架内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗

■ 研究前沿

目前临床上, 胆管支架内引流术主要用于梗阻性黄疸的治疗, 对于患者临床症状的改善具有积极作用, 并能有效的控制疼痛。随着医疗技术的进步, 一种新型的腔镜手术技术—胰管支架内引流术逐渐应用于胰腺癌的治疗。

■ 相关报道

近年来较多研究显示, 胰管支架内引流术将封闭的胰管打开, 进而使患者胰管梗阻的症状得到解除, 临床症状得到改善。

表 1 治疗组与对照组患者治疗前后生化指标水平变化对比 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	时间	TBIL(mol/L)	血淀粉酶(U/L)	ALP(U/L)	ALT(U/L)
治疗组	治疗前	72.09 \pm 9.58	72.48 \pm 14.77	320.18 \pm 28.49	278.48 \pm 24.60
	治疗后	27.38 \pm 3.06 ^a	70.91 \pm 13.26	120.76 \pm 22.48 ^b	91.17 \pm 12.39 ^b
对照组	治疗前	71.48 \pm 8.76	72.13 \pm 13.45	318.87 \pm 27.69	280.31 \pm 25.79
	治疗后	28.69 \pm 3.16 ^a	70.68 \pm 14.12	122.74 \pm 21.66 ^b	92.76 \pm 11.57 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗前. TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; ALT: 谷丙转氨酶。

效及安全性进行探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-02/2015-12河北省开滦总医院收治的伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者84例。纳入标准: 所有入选患者均符合胰腺癌诊断标准; 未接受过放化疗治疗; 对本次研究均签署知情同意书。排除标准: 排除伴有严重肝肾功能障碍的患者; 排除伴有精神障碍的患者。84例患者分为治疗组与对照组, 各42例。治疗组患者中男26例, 女16例, 年龄34-76岁, 平均年龄58.6岁 \pm 11.2岁; 对照组患者中男23例, 女19例, 年龄33-78岁, 平均年龄59.4岁 \pm 12.5岁。两组患者的一般资料对比差异无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对两组患者在手术治疗前均进行内镜逆行胰胆管造影检查。对照组患者成功插入胰管后将造影剂缓缓注入, 在确定胰管已经扩张后将造影剂从胰管内抽出, 行胆管支架内引流术, 经胆管导丝的引导下将胆管塑料支架置入, 将内镜和超滑亲水导丝退出, 并进行摄片, 以留取资料。治疗组患者进行胰管支架内引流术与胆管支架内引流术: 应用胰胆管扩张探条将胰管和胆管狭窄段扩张开, 并将超滑亲水导丝插入, 然后将分别将胰管塑料引流支架和胆管塑料支架沿着导丝推入, 支架的最远端应该超过狭窄段的5-10 mm。

1.2.2 观察指标: 在患者手术前后应用生化测试仪检测患者血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血淀粉酶、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)的水平。应用疼痛视觉模拟评分(Visual Analogue Pain Scale)对患者手术前1 d及手术后1 wk、1、3、6 mo的腹痛程度进行评分, 并观察患者并发症发生情况。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行处理, 患者的生化指标水平等计量资料均以mean \pm SD表示, 经 t 检验分析, 计数资料经 χ^2 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组与对照组患者治疗前后生化指标水平变化对比 治疗前, 两组患者的各指标对比无显著差异($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组与对照组患者的TBIL、ALP、ALT水平均明显下降($P < 0.05$), 但两组患者的血淀粉酶的水平均较治疗前无显著变化($P > 0.05$), 且两组患者TBIL、ALP、ALT水平也无明显差异($P > 0.05$)(表1)。

2.2 治疗组与对照组患者的疼痛程度对比 手术前, 治疗组与对照组患者的VAS评分无显著差异($P > 0.05$), 手术后各时间段治疗组患者的VAS评分均明显较对照组低($P < 0.05$)(表2)。

2.3 治疗组与对照组患者并发症发生情况对比 治疗组并发症总发生率为19.05%, 包括支架移位4例, 支架阻塞4例; 对照组总发生率为21.43%, 包括支架移位4例, 支架阻塞5例, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

胰腺癌是预后极差的消化系统恶性肿瘤, 临床上大部分患者是中晚期病例, 所以错过了手术切除的机会。由于中晚期患者多伴有梗阻性黄疸、疼痛及进食困难等, 而导致其生活质量降低, 多数患者只能进行缓解疼痛和解除梗阻的姑息性手术治疗^[7,8]。据相关文献显示^[9,10], 胆管内引流术应用于中晚期胰腺癌患者的治疗, 能够有效地缓解了患者黄疸症状, 同时胆道梗阻也有效消除, 使患者的疼痛程度降低。但是仍然存在有些患者因为远端的胰管被流体压迫而致使主胰管显著狭窄, 而近端的主胰管出现

表 2 治疗组与对照组患者的手术前后VAS评分对比 ($n = 42$, mean \pm SD, 分)

分组	手术前	手术后			
		1 wk	1 mo	3 mo	6 mo
治疗组	6.78 \pm 1.77	2.79 \pm 0.51	3.68 \pm 0.72	4.76 \pm 0.88	7.22 \pm 1.23
对照组	6.88 \pm 2.10	5.49 \pm 1.08	6.39 \pm 1.21	7.69 \pm 1.43	7.89 \pm 1.32
<i>t</i> 值	0.897	6.532	8.419	5.314	9.219
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

VAS: 疼痛视觉模拟评分。

扩张, 所以单纯行胆管内引流术并不能完全解除患者的胰管梗阻问题^[11,12]。近年来较多研究^[2,13]显示, 胰管支架内引流术将封闭的胰管打开, 进而使患者胰管梗阻的症状得到解除, 临床症状得到改善。高飞等^[14]研究也显示, 胰管支架引流术应用于合并胰管扩张的中晚期胰腺癌具有显著的疗效。

在本次研究中应用胰管内支架引流术联合胆管支架内引流术应用于伴胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的治疗, 研究结果显示, 治疗后, 治疗组与对照组患者的TBIL、ALP、ALT水平均明显下降($P < 0.05$), 但两组患者的血淀粉酶的水平均较治疗前无显著变化($P > 0.05$), 且两组患者TBIL、ALP、ALT水平也无明显差异($P > 0.05$), 提示两种手术方式对患者生化指标的影响无明显差异。在对两组患者手术前后疼痛程度的分析中发现, 手术后各时间段治疗组患者的VAS评分均明显较对照组低, 在手术1 wk后两组患者的VAS评分均明显下降, 但在手术结束1 mo后对照组患者的疼痛水平明显上升, 但是治疗组患者的VAS评分一直处于降低的水平, 说明胰管支架内引流术后使胰管内的压力显著下降, 使患者的疼痛得到较大的改善。对照组患者在行胆管支架内引流术虽然使胆管内的压力下降, 缓解了疼痛, 但是胰管内压力不能得到缓解, 因此疼痛程度不能较好的控制。在对两组患者的并发症发生情况分析中发现, 两组患者的并发症无显著差异, 且并发症均在相应处理后缓解, 提示了手术的安全性。

胰管支架内引流术缓解伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的疗效显著, 值得临床推广应用。

4 参考文献

1 贾志贤. 经皮经肝胆管穿刺引流术与胆管支架置入

- 术治疗恶性梗阻性黄疸的疗效评价. 海南医学院学报 2014; 20: 374-378
- 2 Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]
- 3 McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, Aner MM, Li S, Cohen SP. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013; 13: 89-95 [PMID: 22568823 DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00557.x]
- 4 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137 [PMID: 20071702 DOI: 10.1056/NEJMoa0903230]
- 5 Aadam AA, Evans DB, Khan A, Oh Y, Dua K. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 67-75 [PMID: 22483859 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.041]
- 6 丁雷, 张平. 胰腺癌治疗的研究进展. 中国老年学杂志 2014; 34: 2298-2300
- 7 韩新巍. 积极开展阻塞性黄疸的介入放射学病理诊断和综合治疗. 介入放射学杂志 2002; 11: 322-323
- 8 Hamerski CM, Ge PS, Watson RR, Komanduri S, Bidari K, Cinnor BB, Klapman JB, Lin CL, Zhang SC, Donahue TR, Muthusamy VR. Outcomes of plastic biliary stent placement in patients with biliary obstruction secondary to locally advanced pancreatic neoplasms receiving downstaging chemotherapy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: AB395-AB396 [doi: 10.1016/j.gie.2013.03.222]
- 9 Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2010; 42: 842-853 [PMID: 20886403 DOI: 10.1055/s-0030-1255781]
- 10 陈宝莹, 魏经国, 王耀程. Oddi括约肌解剖生理及其运动功能. 世界华人消化杂志 2002; 10: 226-229
- 11 Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 721-731 [PMID: 15557948 DOI: 10.1348/j.gie.2014.12.036]
- 12 Ge PS, Hamerski CM, Watson RR, Komanduri S, Cinnor BB, Bidari K, Klapman JB, Lin CL, Shah JN, Wani S, Donahue TR, Muthusamy VR. Plastic

■ 创新盘点

通过与胆管支架内引流术组相比较, 评判胰管支架内引流术联合胆管支架内引流术在伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌患者腹痛的应用价值。

■同行评价

本文应用胰管支架引流术治疗合并胰管扩张的中晚期胰腺癌的患者,具有一定的疗效.

- 13 biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving downstaging chemotherapy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 360-366 [PMID: 25442083 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.020]
- 14 Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v55-v58 [PMID: 20555103 DOI: 10.1093/annonc/mdq165]
- 14 高飞, 麻树人, 张宁, 张迎春, 赵云峰, 艾美娜, 宫照杰, 刘宝军. 胰管支架治疗伴有胰管扩张的中晚期胰腺癌疼痛的临床对照研究. *中华消化杂志* 2013; 33: 853-856

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

巨块型十二指肠间质瘤12例诊治体会

管小青, 吴骥, 顾书成, 张旭旭, 邱兴, 陆柏林, 郑向欣

管小青, 吴骥, 顾书成, 张旭旭, 邱兴, 陆柏林, 郑向欣, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科 江苏省宿迁市 223800

管小青, 教授, 主任医师, 主要从事普外科临床与科研方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由管小青与郑向欣共同设计; 本文由管小青完成; 吴骥、顾书成、张旭旭、邱兴及陆柏林完成病例资料收集和数据分析; 郑向欣审校。

通讯作者: 郑向欣, 讲师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院普外科。 zhengxiangxin_dr@163.com

收稿日期: 2016-02-16

修回日期: 2016-03-07

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-05-18

Diagnosis and treatment of massive duodenal gastrointestinal stromal tumors: Our experience with 12 cases

Xiao-Qing Guan, Ji Wu, Shu-Cheng Gu, Xu-Xu Zhang, Xing Qiu, Bo-Lin Lu, Xiang-Xin Zheng

Xiao-Qing Guan, Ji Wu, Shu-Cheng Gu, Xu-Xu Zhang, Xing Qiu, Bo-Lin Lu, Xiang-Xin Zheng, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiang-Xin Zheng, Lecturer, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group, 138 Huanghe South Road, Sucheng District, Suqian 223800, Jiangsu Province, China. zhengxiangxin_dr@163.com

Received: 2016-02-16

Revised: 2016-03-07

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnosis and treatment of massive duodenal gastrointestinal stromal tumors.

METHODS: We retrospectively analyzed the diagnosis, treatment and follow-up data for 12 patients with massive duodenal gastrointestinal stromal tumors treated at our hospital since January 2000.

RESULTS: Among the 12 patients, 6 without any adjuvant therapy died of tumor recurrence and metastasis, whose survival time was 23 to 36 mo. One patient died of liver and abdominal metastases and intestinal obstruction at 13 mo, who developed intraoperative tumor rupture and refused reoperation and other therapies. The rest five patients are still alive, all of whom had received Gleevec treatment for 1-3 years; liver metastasis occurred in 3 cases and was controlled with Gleevec, and 1 case survived for 61 mo, who is still on Gleevec targeted therapy.

CONCLUSION: Massive tumor and nuclear division phase > 5/50 at high magnification are main risk factors for postoperative recurrence and metastasis in duodenal gastrointestinal stromal tumors. Complete resection, even combined with resection of other organs, is the only means to cure massive duodenal gastrointestinal stromal tumors, because it can achieve R₀ resection and avoid intraoperative tumor rupture. Gleevec targeted therapy of patients with risk factors for recurrence is an effective method of prevention and treatment of recurrence and metastasis.

背景资料

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是消化系统较为少见的肿瘤, 发生在十二指肠的GIST就更为少见, 而巨块型十二指肠GIST则更为罕见。

同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科

■ 研究前沿

巨块型十二指肠GIST在诊治方面较为棘手, 且在临床上很少有研究, 本文通过对收治的12例巨块型十二指肠GIST患者的诊治进行了探讨。

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Massive duodenal gastrointestinal stromal tumor; Whipple operation; Local resection; Targeted therapy

Guan XQ, Wu J, Gu SC, Zhang XX, Qiu X, Lu BL, Zheng XX. Diagnosis and treatment of massive duodenal gastrointestinal stromal tumors: Our experience with 12 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2253-2257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2253.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2253>

摘要

目的: 探讨巨块型十二指肠间质瘤的诊断和治疗。

方法: 将南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院2000-01以来收治的12例巨块型十二指肠间质瘤患者的诊治情况和随访资料, 进行归纳、分析和总结。

结果: 12例患者中, 前期死亡6例, 生存时间为23-36 mo, 在术后均未经任何辅助治疗, 且均死于肿瘤复发和转移。另有1例因术中分离肿瘤破溃, 术后发生肝脏及腹腔广泛转移并至肠梗阻, 拒绝再次手术和其他治疗, 死于术后13 mo。其余5例患者至今仍生存。在5例目前仍然生存患者中, 均得到应用格列卫靶向治疗1-3年, 有3例发生肝转移, 继续应用格列卫口服, 转移灶得到控制, 至今仍带瘤生存; 其中1例带瘤生存已61 mo。

结论: 巨块型十二指肠间质瘤与核分裂相>5/50高倍视野是十二指肠间质瘤术后复发转移最主要的高危因素; 完整切除肿瘤, 甚至是联合脏器切除, 从而达到R₀切除, 避免术中肿瘤组织破溃是治愈巨块型十二指肠间质瘤唯一手段; 对于有复发转移高危因素的患者应用格列卫靶向治疗是预防和治疗巨块型十二指肠间质瘤术后复发转移的有效方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 巨块型十二指肠间质瘤; Whipple手术; 局部切除术; 靶向治疗

核心提示: 十二指肠胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系特殊部位的GIST, 临床上较为少见, 而巨块型十二指肠GIST临床

上更是少有报道。因巨块型十二指肠GIST临床上缺乏特异性表现, 诊治相当困难, 其诊断主要靠临床症状、B超、腹部计算机断层扫描或核磁共振成像、胃镜或十二指肠镜及超声内镜检查, 手术完整切除、避免术中发生肿瘤破溃、联合脏器切除是治愈巨块型十二指肠GIST的最重要手段, 术后辅以靶向治疗可以预防和治疗复发转移。

管小青, 吴骥, 顾书成, 张旭旭, 邱兴, 陆柏林, 郑向欣. 巨块型十二指肠间质瘤12例诊治体会. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2253-2257 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2253.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2253>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系较为少见的肿瘤, 仅占所有消化系肿瘤的1%不到^[1]。但是, GIST的确又是消化系统间叶组织常见的肿瘤^[2], 常常发生于胃、小肠等处, 发生在十二指肠较为少见, 而巨块型十二指肠GIST临床上更是少有报道, 且诊治更为棘手。南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院于2000-01/2016-01共诊治12例, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组12例, 男7例, 女5例。年龄17-69岁, 中位年龄53.6岁。临床表现主要是上消化道大出血3例, 黑便5例, 幽门梗阻1例, 右上腹肿块2例, 上腹部饱胀伴黄疸1例。肿瘤大小10-18 cm, 平均11.67 cm。肿瘤部位: 十二指肠球部2例、降部6例、水平部3例, 升部1例。

1.2 方法

1.2.1 确诊: 通过联合B超、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、胃镜或十二指肠镜检查, 明确肿瘤发病部位及有无远处转移。行内镜检查时, 均在胃镜或十二指肠镜下钳取肿块组织行病理检查, 没有1例得到病理确定诊断, 最终由手术切除标本确定病变组织的性质。近年来, 应用超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查只是探测肿瘤组织浸润的深度和肿块与周围组织浸润情况。

1.2.2 手术方式: 在硬膜外腔联合全身麻醉下, 首先进行术中探查, 结合肿瘤的部位、大小及

周边浸润情况选择手术方式. 其中肿瘤位于十二指肠球部的2例, 行远端胃及十二指肠球部切除, Billroth II 式吻合; 肿瘤位于十二指肠降部的6例, 施行胰十二指肠切除术(Whipple); 肿瘤位于十二指肠水平部的3例, 也施行Whipple手术, 另有1例肿瘤位于十二指肠升部, 施行十二指肠升部局部切除, 十二指肠水平部与空肠近端端端吻合.

1.2.3 术后并发症发生情况: 所有患者实施手术后, 有5例患者出现了不同程度的并发症, 包括胰瘘, 胆瘘, 肝脓肿及切口脂肪液化, 经过积极治疗, 均痊愈出院, 未发生围手术期死亡.

1.2.4 病理诊断: 十二指肠间质瘤的病理诊断依据大体病理学, 组织病理学, 免疫组织化学检测结果以及基因检测结果综合诊断.

1.2.5 术后治疗: 根据Joensuu等^[3]2008年对美国国立卫生署(NIH)GIST危险度分级系统进行的修订和中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)^[4], 本组12例分为中度危险8例、高度危险4例. 前期(2008年以前)7例患者因经济原因未应用靶向治疗. 后期(2008年以后)5例采用甲磺酸伊马替尼(格列卫, 瑞士诺华制药有限公司)400 mg/d口服靶向治疗. 按照低、中、高危分级, 应用高危患者使用格列卫辅助治疗3年, 中危险患者使用伊马替尼治疗1年, 低危(含有c-Kit的阳性表达)患者, 也使用伊马替尼治疗1年.

1.2.6 术后随访: 12例患者都进行了严密随访. 通过电话及门诊使用格列卫时随访, 每3 mo随访1次. 随访内容包括询问患者陈述的症状, 进行体格检查和血生化、胸腹部CT或腹部超声等检查, 对于有复发和转移者需要进行影像学检测给予证实. 随访时间3-92 mo. 患者死亡随即终止随访.

2 结果

12例患者中, 分别实施不同的手术方式, 包括Billroth II 式吻合, Whipple及十二指肠升部局部切除, 十二指肠水平部与空肠近端端端吻合; 其中1例肿瘤组织达18 cm, 并浸润肠系膜上静脉, 联合肠系膜上静脉切除、重建. 肿瘤位于十二指肠升部的1例, 施行十二指肠升部局部切除, 十二指肠水平部与空肠近端端端吻合. 所有患者均达到切缘阴性, 即达到R₀切除, 但是有1例在术中分离时发生肿瘤破裂. 12例中有5例肿瘤直径在10 cm大小, 3例肿瘤直径在11 cm, 1例肿瘤直径12 cm, 1例肿瘤直径13 cm, 1例肿瘤直径14 cm,

最大直径的1例18 cm, 平均直径11.67 cm. 光学显微镜下: 8例核分裂象6-10/50高倍视野(HPF), 4例患者核分裂象>10/50 HPF. 12例行CD117染色, 呈阳性表达11例, 阳性表达率为91.67%; 12例行Ki-67染色, 阳性表达为12例, 阳性表达率为100%; c-Kit阳性表达10例, 阳性表达率83.33%; 12例行DOG1(Discovered on GIST 1)染色, 呈阳性表达10例, 阳性表达率为83.33%. 术后发生胰瘘1例, 胆瘘1例, 肝脓肿1例, 切口脂肪液化2例. 5例有并发症患者均经充分引流, 于术后30-113 d治愈. 12例患者中未发生1例围手术期死亡. 前期死亡6例, 生存时间为23-36 mo, 在术后均未经任何辅助治疗, 且均死于肿瘤复发和转移. 另有1例因术中分离肿瘤破溃, 术后发生肝脏及腹腔广泛转移并至肠梗阻, 拒绝再次手术和其他治疗, 死于术后13 mo. 其余5例患者至今仍生存. 在5例目前仍然生存患者中, 均得到应用格列卫靶向治疗1-3年, 有3例发生肝转移, 继续应用格列卫口服, 转移灶得到控制, 至今仍带瘤生存; 其中1例带瘤生存已61 mo, 目前仍在应用格列卫靶向药物治疗. 本组12例, 发现核分裂象均>5/50 HPF, 说明核分裂象是十二指肠GIST术后复发转移最主要的高危因素之一; 此外, 肿瘤的大小、肿瘤的恶性危险程度、手术中肿瘤破溃也是复发转移的高危因素.

3 讨论

十二指肠GIST是消化系特殊部位的GIST, 如同GIST发生在胃贲门处一样, 处理起来均较为棘手^[5]. 根据专家共识GIST>10 cm以上, 称之为巨大GIST^[4]. 十二指肠部位的GIST常常发生在十二指肠降部和升部^[6-8], 该部位的GIST邻近胆管和胰管的开口处, 巨块型的十二指肠GIST手术切除时势必会累及胆管和胰管的开口, 因此Whipple手术是十二指肠GIST最常采用的手术方式^[9]. 本组12例患者都是巨块型的十二指肠GIST, 且位于十二指肠降部和水平部就占有9例, 占本组的75%, 与李正荣等^[10]报道的75%比例相同.

肿瘤的大小是判定十二指肠GIST的危险程度的主要因素之一. 本组12例患者, 肿瘤直径都很大, 最小直径10 cm, 最大直径达18 cm, 平均直径11.67 cm; 其中1例还累及肠系膜上静脉, 该例患者联合肠系膜上静脉切除重建方获得R₀切除. 免疫组织化学检测也是判定十二指肠GIST危险程度的重要因素, 本组病例中

■ 相关报道

上海复旦大学华山医院总结该院12年连续收治的22例十二指肠GIST, 术前内镜活检确诊率仅为21.4%, 临床误诊率达41.9%; 李正荣等报道的十二指肠GIST绝大多数位于十二指肠降部和水平部.

■创新盘点

内镜超声引导下的细针穿刺抽吸(endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration, EUS-FNA)可明显提高术前的病理确诊率; R₀切除是治疗巨块型十二指肠GIST的主要手段; 术后靶向治疗可以预防和减少巨块型十二指肠GIST的复发转移。

CD117阳性表达率为91.67%(11/12)、*c-kit*基因阳性表达率为83.33%(10/12)、Ki67阳性表达率为100%(12/12)、DOG1阳性表达率为75%, 与文献报道^[11-13]类似。

巨块型十二指肠GIST临床上缺乏特异性表现, 其诊断主要靠临床症状、B超、腹部CT或MRI、胃镜或十二指肠镜及EUS检查。由于该肿瘤绝大多数呈外生性、膨胀性生长, 术前通过胃镜或十二指肠镜获取组织活检阳性率低, 且检查医生顾忌在钳取组织时过深有致消化道穿孔和出血的危险, 从而降低了组织活检的阳性率。上海复旦大学华山医院总结该院12年连续收治的22例十二指肠GIST, 术前内镜活检确诊率仅为21.4%, 临床误诊率达41.9%^[14]。本组12例在术前没有1例通过内镜检查活检获得明确的病理学诊断, 原因是本组12例均为巨块型十二指肠GIST, 且主要的临床症状为消化道出血, 从而限制了镜下病理活检。目前超声内镜对诊断十二指肠GIST据有重要的价值, 在内镜下穿刺病理检查已成为术前诊断GIST推荐的常用方法, 特别是内镜超声引导下的细针穿刺抽吸(endoscopic ultrasoundguided fine-needle aspiration, EUS-FNA)可明显提高术前的病理结果^[15,16]。南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院消化内科近年来引进此项技术, 已经成功对胃、结肠间质瘤进行EUS-FNA, 大大提高了病理确诊率, 正在开展EUS-FNA对十二指肠GIST的诊断技术, 可望使南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院在术前就能得到明确的病理诊断。巨大十二指肠GIST的临床症状主要是消化道出血, 根据其出血的速度, 可以表现为呕血和黑便。发生消化道出血的原因主要是肿瘤位于十二指肠肌层, 向内可达黏膜下层甚至固有层, 向外可达浆膜下, 可导致黏膜表面形成溃疡而引起出血^[17]。本组12例, 表现为黑便5例, 表现为急性大出血3例, 占有临床症状的67.67%, 与临床报道的58.33%、50.00%比例稍高^[10,18,19], 主要是肿瘤直径大, 产生黏膜溃疡坏死所致。其他的临床症状如腹部肿块等就较为少见。尽管十二指肠GIST多发于十二指肠降段, 甚至邻近乳头壶腹处, 但由于很少侵犯周围组织结构, 故梗阻性黄疸和十二指肠梗阻更为少见。这种生物学特性与胰腺实性假乳头状瘤类似^[20,21]。但本组有1例就是由于肿块巨大, 位于十二指肠降部, 压迫到乳头壶腹部, 而以

黄疸就诊的。

目前, 外科手术切除是治疗十二指肠GIST唯一的可治愈手段^[22], 尤其是对于小GIST只要求局部切除^[23]。但是, 不论是小的GIST还是巨块型GIST, 其手术原则都是要求完整切除肿瘤, 达到切缘无瘤的R₀切除为标准; 尤其是在术中严防操作粗暴, 避免肿瘤组织破溃引起腹腔播散种植转移。本组有1例患者由于肿瘤组织巨大并与周围组织致密黏连, 分离时发生肿瘤破溃, 腹腔广泛种植转移, 后又拒绝靶向治疗, 于术后13 mo并发肠梗阻死亡。由于GIST与腺癌等上皮性肿瘤不同, 极少黏膜下播散和淋巴结转移, 切除边界无需过大, 尽量保护胰腺等相邻脏器, 区域淋巴结亦无需常规清扫。但是, 由于本组的病例均为巨块型十二指肠GIST, 我们主要选择的是Whipple手术, 而对于肿块位于十二指肠球部和升部的3例患者采取了局部切除。至于黏膜下剥除, 我们认为不适合具有高危、巨块型的十二指肠GIST。

十二指肠GIST同其他部位GIST一样, 根据其复发转移的危险程度, 术后选择是否应用靶向药物治疗。靶向药物伊马替尼(格列卫)、舒尼替尼、尼洛替尼等可以作为GIST的一、二、三线治疗药物^[12,24,25], 且靶向治疗可以使绝大多数GIST患者获益。本组12例巨块型十二指肠GIST中, 有7例在2008年以前因种种原因, 未给予靶向治疗, 较早地死于肿瘤的复发和转移, 最长的患者仅生存36 mo。2008年以后有5例应用格列卫, 均明显延长了无病生存率和总生存率, 其中3例肝转移, 经应用格列卫靶向治疗, 至今带瘤生存, 带瘤生存最长的1例已经61 mo, 充分说明靶向治疗在预防和治疗巨大十二指肠GIST的复发和转移尤为重要。国内专家共识还明确指出, 对于巨块型或进展期GIST, 如果能够经过EUS-FNA获得病理确诊, 可以应用格列卫进行新辅助治疗, 待发生病理改变即病理缓解后再行手术治疗其疗效更佳^[26]。本组因为术前没有病理学明确诊断, 故未行新辅助治疗, 而后期有5例患者在术后得到病理及免疫组织化学结果后进行辅助靶向治疗, 同样也获得满意的疗效。

总之, 巨块型十二指肠GIST的诊治相当困难, 一般都是高危患者。手术完整切除、避免术中发生肿瘤破溃、联合脏器切除是治愈巨块型十二指肠GIST的最重要手段, 术后辅以靶

向治疗可以预防和治疗复发转移。

4 参考文献

- 1 Arolfo S, Teggie PM, Nano M. Gastrointestinal stromal tumors: thirty years experience of an institution. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1836-1839 [PMID: 21528056 DOI: 10.3748/wjg.v17.i14.1836]
- 2 杨峰, 金忱, 王强, 李骥, 蒋永剑, 狄扬, 姚列, 郝思介, 王晓乙. 十二指肠间质瘤29例诊治分析. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 572-575
- 3 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419 [PMID: 18774375 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025]
- 4 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版). *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 393-398
- 5 马志强, 于健春, 康维明. 486例胃肠间质瘤的外科治疗. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 276-279
- 6 Kamath AS, Sarr MG, Nagorney DM, Que FG, Farnell MB, Kendrick ML, Reid Lombardo KM, Donohue JH. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum: single institution experience. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 772-776 [PMID: 23043666 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00535.x]
- 7 Johnston FM, Kneuer PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, Groeschl R, Hyder O, Kooby DA, Blazer D, Choti MA, Wolfgang CL, Gamblin TC, Hawkins WG, Maithel SK, Pawlik TM. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3351-3360 [PMID: 22878613 DOI: 10.1245/s10434-012-2551-8]
- 8 刘伟, 邢宝才, 王崑. 十二指肠间质瘤的外科治疗. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 188-191
- 9 Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P, Miceli R, Bylina E, Hohenberger P, Raut CP, Gronchi A. Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: a multi-center study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3361-3367 [PMID: 22843188 DOI: 10.1245/s10434-012-2559-0]
- 10 李正荣, 揭志刚, 刘逸, 谢小平. 十二指肠间质瘤的临床分析. *中华普通外科杂志* 2011; 26: 8-10
- 11 曹晖, 汪明. 重视野生型胃肠间质瘤的诊断与治疗. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 312-316
- 12 Gao J, Dang Y, Sun N, Li J, Shen L. C-KIT mutations were closely associated with the response to Imatinib in Chinese advanced gastrointestinal stromal tumor patients. *Med Oncol* 2012; 29: 3039-3045 [PMID: 22815156 DOI: 10.1007/s12032-012-0308-7]
- 13 杨弘鑫, 陈海宁, 张波, 陈志新, 陈佳平, 陈秀峰. 十二指肠胃肠间质瘤的临床病理特征与外科治疗. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 239-241
- 14 Yang F, Jin C, Du Z, Subedi S, Jiang Y, Li J, Di Y, Zhou Z, Tang F, Fu D. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics, surgical outcomes, long term survival and predictors for adverse outcomes. *Am J Surg* 2013; 206: 360-367 [PMID: 23673012 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.11.010]
- 15 伍小军, 万德森, 方涓靖, 陈功, 李力人, 卢震海, 林俊忠, 丁培荣, 孔令亨, 潘志忠. 十二指肠间质瘤19例的诊治与预后. *中山大学学报* 2010; 31: 715-719
- 16 刘彤, 李卫东, 田伟军. 十二指肠胃肠间质瘤的诊治思考. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 316-320
- 17 Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Pedullà G, De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: review on clinical and surgical aspects. *Int J Surg* 2012; 10: 463-465 [PMID: 22939976 DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.08.015]
- 18 方勇, 沈坤堂, 薛安慰, 凌佳倩, 高晓东, 束平, 李鹤, 侯英勇, 秦净, 孙益红, 秦新裕. 十二指肠胃肠间质瘤80例临床分析. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 26-29
- 19 陈凛, 李涛. 十二指肠间质瘤临床诊断与治疗. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 945-946
- 20 Yang F, Jin C, Long J, Yu XJ, Xu J, Di Y, Li J, Fu de L, Ni QX. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case series of 26 consecutive patients. *Am J Surg* 2009; 198: 210-215 [PMID: 19268906 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.062]
- 21 Yang F, Fu DL, Jin C, Long J, Yu XJ, Xu J, Ni QX. Clinical experiences of solid pseudopapillary tumors of the pancreas in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1847-1851 [PMID: 18752561 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05526.x]
- 22 Beham A, Schaefer IM, Cameron S, von Hammerstein K, Füzesi L, Ramadori G, Ghadimi MB. Duodenal GIST: a single center experience. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 581-590 [PMID: 22350270 DOI: 10.1007/s00384-012-1432-8]
- 23 何裕隆, 张信华. 小胃肠间质瘤的临床病理特点和处置策略. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 301-304
- 24 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, Town A, McKinley A, Ou WB, Fletcher JA, Fletcher CD, Huang X, Cohen DP, Baum CM, Demetri GD. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5352-5359 [PMID: 18955458 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7461]
- 25 Pantaleo MA, Nannini M, Saponara M, Gnocchi C, Di Scioscio V, Lolli C, Catena F, Astolfi A, Di Battista M, Biasco G. Impressive long-term disease stabilization by nilotinib in two pretreated patients with KIT/PDGFRA wild-type metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 567-572 [PMID: 22430048 DOI: 10.1097/CAD.0b013e328352cc50]
- 26 沈琳. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)更新要点解读. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 305-308

同行评价

本文选题新颖, 就临床上少见的巨块型十二指肠间质瘤的诊治体会作了详细的研究, 从就诊时的一般资料、手术、术后病理及术后随访都作了详细的说明, 并结合最新的国内外文献谈了一下自己的诊治体会, 实用性较强, 值得一读。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



氟哌噻吨美利曲辛对更年期房颤合并肠易激综合征的临床疗效

何慧, 梁雪, 李洁, 赵一娜, 王伟

■背景资料

更年期综合征是女性常见病症, 因内分泌激素分泌的失衡, 超过90%的女性出现焦虑抑郁及植物神经功能紊乱, 且超过30%者合并有肠易激综合征. 临床治疗多采用药物治疗, 但不同的药物配伍, 取得的治疗效果是有很大差别的. 如何提高疗效, 是临床医生关注的热点问题.

何慧, 梁雪, 李洁, 赵一娜, 王伟, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530022

何慧, 主治医师, 主要从事中西医及消化内镜治疗消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 课题设计与研究过程由何慧、梁雪、李洁及赵一娜完成; 数据分析由王伟完成.

通讯作者: 何慧, 主治医师, 530022, 广西壮族自治区南宁市东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科.
15994350100@139.com
电话: 0771-5848505

收稿日期: 2016-03-19
修回日期: 2016-04-07
接受日期: 2016-04-14
在线出版日期: 2016-05-18

Clinical effects of flupentixol melitracen for menopausal atrial fibrillation with irritable bowel syndrome

Hui He, Xue Liang, Jie Li, Yi-Na Zhao, Wei Wang

Hui He, Xue Liang, Jie Li, Yi-Na Zhao, Wei Wang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Hui He, Attending Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 89-9 Dongge Road, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 15994350100@139.com

Received: 2016-03-19
Revised: 2016-04-07
Accepted: 2016-04-14
Published online: 2016-05-18

■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of flupentixol melitracen for menopausal atrial fibrillation with irritable bowel syndrome.

METHODS: One hundred and fourteen patients with menopausal atrial fibrillation and irritable bowel syndrome treated from January 2011 to March 2015 at the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine were selected. All patients received symptomatic treatment. The control group was additionally given flupentixol, while the observation group was given flupentixol melitracen. Anxiety (HAMD) and depression (HAMA) scores, occurrence of atrial fibrillation, digestive tract symptoms, substance P (SP) and neuropeptide Y (NPY) were compared before and after treatment between the two groups. Adverse reactions occurring during treatment were also compared.

RESULTS: After treatment, HAMD and HAMA scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Atrial fibrillation episodes and defecation frequency in the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). Duration time of abdominal pain in the observation group was shorter than that of the control group ($P < 0.05$). SP in the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). NPY in the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Incidence rates of

mouth dryness, tachycardia, extrapyramidal reactions, and insomnia in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Flupentixol melitracen for menopausal atrial fibrillation with irritable bowel syndrome can significantly reduce anxiety and depression, improve cardiac arrhythmias and gastrointestinal symptoms, and reduce adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Flupentixol melitracen; Climacteric syndrome; Atrial fibrillation; Irritable bowel syndrome

He H, Liang X, Li J, Zhao YN, Wang W. Clinical effects of flupentixol melitracen for menopausal atrial fibrillation with irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2258-2263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2258>

摘要

目的: 探讨氟哌噻吨美利曲辛对更年期房颤合并肠易激综合征的临床治疗效果。

方法: 选择2011-01/2015-03广西中医药大学第一附属医院收治的女性更年期综合征发生房颤合并肠易激综合征者114例, 均实施对症支持处理, 精神心理治疗上, 对照组使用氟哌噻吨, 观察组则使用氟哌噻吨美利曲辛。比较两组治疗前后汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)和汉密顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分变化, 房颤发生情况及消化系统症状变化, P物质(substance P, SP)和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)变化及治疗期间发生的不良反应情况。

结果: 治疗后观察组HAMD和HAMA评分低于对照组($P < 0.05$), 心房颤动发作次数和排便次数少于对照组($P < 0.05$), 每次持续时间和腹痛时间短于对照组($P < 0.05$), SP低于对照组($P < 0.05$), NPY高于对照组($P < 0.05$), 发生口干、心动过速、锥体外系反应及失眠的比例显著低于对照组($P < 0.05$)。

结论: 氟哌噻吨美利曲辛治疗更年期房颤合并腹泻型肠易激综合征, 能显著降低患者焦虑抑郁心理, 改善心律失常及消化系统症状, 并减少不良反应。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 氟哌噻吨美利曲辛; 更年期综合征; 房颤; 肠易激综合征

核心提示: 本文探讨氟哌噻吨美利曲辛对更年期房颤合并肠易激综合征的临床治疗效果, 对照组使用氟哌噻吨, 观察组则使用氟哌噻吨美利曲辛, 结果显示, 氟哌噻吨美利曲辛能显著降低患者焦虑抑郁心理, 改善心律失常及消化系统症状, 并减少不良反应, 具有良好的应用疗效。

何慧, 梁雪, 李洁, 赵一娜, 王伟. 氟哌噻吨美利曲辛对更年期房颤合并肠易激综合征的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2258-2263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2258.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2258>

0 引言

更年期综合征是女性于更年期出现的一种特有型症状, 因女性由生育期衰退而进入老年期存在一个漫长的过程, 此时期内患者卵巢功能从分泌活动旺盛而逐渐进入衰退直至功能消失, 内分泌等各方面的影响导致女性生理与心理方面出现一系列变化^[1]。肠易激综合征主要以腹痛、腹泻、便秘以及排便频率和粪便性状改变为主要临床表现, 其发病机制与身心疾病存在一定相关性^[2]。更年期妇女因内分泌激素分泌的失衡, 研究^[3]称超过90%的女性出现焦虑抑郁及植物神经功能紊乱, 且超过30%者合并有肠易激综合征。

氟哌噻吨美利曲辛为二盐酸三氟噻吨与盐酸四甲苄丙胺两药的复方制剂, 前者是一种神经兴奋性阻滞药物, 其主要作用于多巴胺受体, 可促进体内多巴胺类物质的合成与分泌^[4], 而后者则可通过抑制神经末梢突触前膜对去甲肾上腺素及5-羟色胺的摄取率, 进而促使突触前膜内单胺类神经递质水平的升高, 两药联用具有显著的协同拮抗效应^[5]。其用于更年期妇女神经精神症状治疗效果已经得到广泛认可, 且其用于治疗肠易激综合征亦取得显著效果^[6,7]。本研究则将其应用于治疗更年期妇女心律失常合并肠易激综合征, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-01/2015-03广西中医药大学第一附属医院收治的女性更年期综合征发

■ 研发前沿

氟哌噻吨美利曲辛为二盐酸三氟噻吨与盐酸四甲苄丙胺两药的复方制剂, 前者是一种神经兴奋性阻滞药物, 其主要作用于多巴胺受体, 可促进体内多巴胺类物质的合成与分泌, 后者则可通过抑制神经末梢突触前膜对去甲肾上腺素及5-羟色胺的摄取率, 进而促使突触前膜内单胺类神经递质水平的升高, 两药联用具有显著的协同拮抗效应, 用于更年期妇女神经精神症状治疗效果较好。

■ 相关报道

石晓军等研究显示, 氟哌噻吨美利曲辛片用于老年冠心病伴焦虑症患者疗效确切, 不良反应轻微, 值得临床推广应用。岳玉国等研究显示, 氟哌噻吨美利曲辛片能显著改善冠心病患者的焦虑、抑郁症状, 并缓解胸痛, 且短期内无增加心律失常的风险。因而认为, 氟哌噻吨美利曲辛片可用于更年期房颤合并肠易激综合征的临床治疗。

■ 创新盘点

氟哌噻吨美利曲辛片用于更年期房颤合并肠易激综合征的临床治疗, 相关报道较少。

表 1 两组治疗前后焦虑和抑郁评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	时间	焦虑评分	抑郁评分
观察组	治疗前	25.6 ± 3.8	23.4 ± 3.2
	治疗后	5.9 ± 1.1	6.5 ± 1.2
对照组	治疗前	26.1 ± 3.9	23.5 ± 3.3
	治疗后	16.5 ± 2.4	11.6 ± 2.0

生房颤合并肠易激综合征者114例, 入组标准: 所有患者诊断均符合人民卫生出版社《内科学》(第6版)关于女性更年期综合征和肠易激综合征的诊断标准^[8], 患者心电图检查提示存在心律失常, 但缺乏特异性阳性病理体征, 过去1年内至少累积超过3 mo存在腹痛或腹部不适且排便后缓解并伴有排便次数及大便形状的改变, 年龄在45-60岁之间; 排除标准: 排除合并甲状腺功能疾病、肾上腺疾病、垂体疾病, 心肌酶学异常、脑钠肽测定异常、肌钙蛋白等, 胸片异常、心脏彩超检查异常、冠状动脉造影检查异常以及临床明确的心脏传导功能异常、冠心病、心肌疾病等器质性心脏病以及其他使用氟哌噻吨美利曲辛治疗禁忌证。按照随机数字法分为两组, 观察组56例: 年龄45-60岁, 平均52.3岁±1.3岁; 对照组58例: 年龄45-60岁, 平均52.5岁±1.2岁。氟哌噻吨, 西安杨森制药有限公司生产, 国药准字H20010310; 美利曲辛片, 丹麦灵北制药有限公司生产, 国药准字H20130126。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均通过雌孕激素替代治疗, 防治骨质疏松, 调整患者饮食规律, 解除胃肠痉挛及肠道益生菌等对症支持处理, 其中精神心理治疗上, 对照组使用氟哌噻吨, 1次/2 wk肌肉注射, 剂量为20 mg, 观察组则使用氟哌噻吨美利曲辛片每天口服2片, 晨起及中午各1片, 其中每片含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg, 两组均连续治疗3 mo。

1.2.2 观察指标: 所有患者入组前均签署知情同意书, 并取得医院伦理委员会授权, 对所有患者通过电话或门诊随访3 mo, 比较两组患者治疗前及治疗后3 mo时, 比较两组治疗前后抑郁和焦虑评分变化, 房颤发生情况及消化系症状变化, P物质(substance P, SP)和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)变化及治疗期间发生的不良反应情况。其中患者抑郁评定采用

汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)进行, 其包括17个项目, 总分如超过18分可判断为患者存在抑郁状态, 焦虑评定采用汉密顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)进行, 其包括14个项目, 如总分超过14分可判断为患者存在焦虑状态。房颤测定通过24 h动态心电图进行分析。且所有患者均于治疗前后, 采取晨起空腹静脉血4 mL, 放置于EDTA抗凝管中离心后取上清液并将其保持于零下70 ℃冰箱内备用。其中SP测定采用化学发光免疫法进行, NPY测定采用放射免疫法进行。

统计学处理 应用SPSS13.0进行, 计量资料以mean±SD表示, 两组间均数的比较使用t检验, 组间率的比较采用χ²检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后HAMD和HAMA评分比较 两组治疗前HAMD和HAMA评分差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后两组HAMD和HAMA评分均低于治疗前(P<0.05), 且观察组HAMD和HAMA评分低于对照组(P<0.05)(表1)。

2.2 两组干预前后心房颤动发作次数及每次持续时间比较 两组治疗前心房颤动发作次数及每次持续时间差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后两组心房颤动发作次数少于治疗前(P<0.05), 每次持续时间短于治疗前(P<0.05), 且观察组心房颤动发作次数少于对照组(P<0.05), 每次持续时间短于对照组(P<0.05)。两组治疗前腹痛时间和排便次数差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后两组腹痛时间短于治疗前(P<0.05), 排便次数少于治疗前(P<0.05), 且观察组腹痛时间短于对照组(P<0.05), 排便次数少于对照组(P<0.05)(表2)。

2.3 两组治疗前后SP和NPY变化情况比较 两组治疗前SP和NPY水平差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后两组SP低于治疗前(P<0.05),

表 2 两组干预前后房颤发生情况及消化系症状比较 (mean ± SD)

分组	时间	心房颤动发作 次数(次/d)	持续时间 (min)	腹痛时间 (h/d)	排便次数 (次/d)
观察组	治疗前	6.5 ± 2.1	28.5 ± 3.6	3.5 ± 0.5	8.5 ± 2.3
	治疗后	1.3 ± 0.2	15.2 ± 2.1	1.1 ± 0.2	3.5 ± 1.1
对照组	治疗前	6.6 ± 2.1	29.1 ± 3.7	3.6 ± 0.6	8.6 ± 2.4
	治疗后	4.3 ± 0.5	20.9 ± 3.0	2.1 ± 0.3	5.3 ± 2.0

应用要点
氟哌噻吨美利曲辛片用于更年期房颤合并肠易激综合征, 治疗效果显著, 可显著降低患者焦虑抑郁心理, 改善心律失常及消化系统症状, 并减少不良反应, 值得临床推广使用。

表 3 两组治疗前后SP和NPY变化情况比较 (mean ± SD, pg/L)

分组	时间	SP	NPY
观察组	治疗前	95.6 ± 15.8	65.8 ± 9.5
	治疗后	40.3 ± 10.1	89.5 ± 11.8
对照组	治疗前	96.1 ± 15.9	65.9 ± 9.6
	治疗后	78.9 ± 13.2	75.3 ± 10.5

SP: P物质; NPY: 神经肽Y。

表 4 两组治疗过程发生的不良反应比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	口干	心动过速	锥体外系反应	失眠
观察组	56	1(1.8)	2(3.6)	1(1.8)	2(3.6)
对照组	58	15(25.9)	12(20.7)	11(19.0)	13(22.4)
χ ² 值		11.766	6.243	7.198	7.280
<i>P</i> 值		0.001	0.012	0.007	0.007

NPY高于治疗前($P<0.05$), 且观察组SP低于对照组($P<0.05$), NPY高于对照组($P<0.05$)(表3)。
2.4 两组治疗过程发生的不良反应比较 观察组发生口干、心动过速、锥体外系反应及失眠的比例显著低于对照组($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

更年期妇女因卵巢功能的衰退, 体内雌激素的急剧下降, 卵泡刺激素及黄体生成素水平增高等一系列内分泌变化, 容易出现焦虑抑郁, 交感神经兴奋性增高, 植物神经功能紊乱等更年期综合征表现^[9]。心血管方面主要以植物神经功能紊乱导致心血管功能障碍, 体内儿茶酚胺分泌显著增多, 引起心肌细胞自律性及节律性的紊乱, 可能出现各种心律失常, 严重时出现室性早搏、室性心动过速甚至室颤等严重心律失常^[10]。对于更年期妇女合并肠易激综合征者, 可能与植物神经功能紊乱, 导致的消化系统运动与分泌功能紊乱有关^[11]。治疗上以对症支持处理, 如改善患者心理状

态、调节植物神经功能为主, 且目前尚无特殊有效的治疗方法^[12]。
焦虑和抑郁是世界卫生组织公认的人类健康的第四大杀手^[13], 长期的焦虑抑郁状态将导致人体交感神经兴奋性的增高, 交感神经节前纤维大量释放乙酰胆碱, 引起儿茶酚胺类激素的大量分泌, 导致血压的升高、心率的增快, 进而较重心肌氧耗, 加重患者临床症状^[14]。更年期综合征及肠易激综合征两者均与患者的紧张焦虑、抑郁等负面情绪等引起的植物神经功能紊乱有关^[15]。本研究发现虽然治疗后两组HAMD和HAMA评分均低于治疗前, 但观察组使用氟哌噻吨美利曲辛后, 且HAMD和HAMA评分均显著低于对照组。提示其具有显著的对抗焦虑抑郁效果, 对于肠易激综合征则能有效的调节结肠与小肠植物神经运动功能, 进而调节机体内分泌功能, 可能与氟哌噻吨美利曲辛通过抑制体内多巴胺受体、5-羟色胺受体及去甲肾上腺素受体等多种受体活性, 尤其是抑制多巴胺受体活

■名词解释

更年期综合征: 是女性于更年期出现的一种特有型症状, 因女性由生育期衰退而进入老年期存在一个漫长的过程, 此时期内患者卵巢功能从分泌活动旺盛而逐渐进入衰退直至功能消失, 内分泌等各方面的影响导致女性生理与心理方面出现一系列变化。

性, 促进其合成与分泌, 具有显著的抗焦虑和抑郁作用有关。

针对心房颤动发作次数及每次持续时间研究发现, 虽然治疗后2组心房颤动发作次数少于治疗前, 每次持续时间短于治疗前, 但观察组使用氟哌噻吨美利曲辛后, 心房颤动发作次数少于对照组, 每次持续时间短于对照组。可能与有效成分中的四甲萘丙胺抑制神经突触前膜中去甲肾上腺素胺重摄取, 进而降低交感神经兴奋性, 减少快速型心律失常发生有关, 对于持续时间缩短方面, 则因交感神经兴奋性降低后, 迷走神经与交感神经功能平衡性得到协调, 进而缩短心律失常持续时间^[16]。对于消化系症状变化方面, 虽然治疗后两组SP低于治疗前, NPY高于治疗前, 但观察组SP低于对照组, 且NPY高于对照组。可能与使用氟哌噻吨美利曲辛治疗后, 通过降低患者焦虑、抑郁心理, 进而调节了脑-肠轴肌电动力学功能, 调整胃肠动力学, 引起内脏感知功能异常有关^[17]。

SP对调节小肠和结肠内水、电解质和酸碱平衡具有积极作用, 体内大量蓄积将导致水、电解质和酸碱平衡的紊乱, 出现腹痛腹泻腹胀以及大便形状改变等肠易激综合征临床症状。NPY则能有效的抑制胃肠道的蠕动, 进而肠易激综合征患者临床症状^[18]。本研究发现治疗后观察组SP低于对照组, NPY高于对照组。可能因氟哌噻吨美利曲辛产生的中枢抑制效应, 减少去甲肾上腺素重摄取, 抑制血浆SP释放, 同时促进NPY释放, 调节脑肠肽分泌有关。

在治疗不良反应方面, 美利曲辛有效拮抗氟哌噻吨导致的锥体外系反应, 后者则能将其前者引起的胆碱能抑制不良反应, 两药联用, 除具有协同作用外, 还能显著减少治疗不良反应。本组发现观察组发生锥体外系反应的比例显著低于对照组, 可能与美利曲辛对抗三氟哌噻吨引起的肌张力调节及肌肉协调运动与平衡障碍有关。观察组心动过速发生率显著少于对照组, 可能与氟哌噻吨可拮抗美利曲辛的抗胆碱作用, 进而减少心肌氧耗有关。对于口干方面, 观察组仅出现1例, 且不影响患者日常生活, 经建议多饮水后症状缓解, 其发生率显著低于对照组, 可能与协同拮抗效应减少了抗胆碱能效应有关, 而对于失眠的影响, 观察组同样显

著少于对照组, 究其原因应该与使用氟哌噻吨美利曲辛后显著降低了患者焦虑抑郁心理, 进而提高其睡眠质量有关^[19]。

总之, 氟哌噻吨美利曲辛治疗更年期房颤合并腹泻型肠易激综合征, 能显著降低患者焦虑抑郁心理, 改善心律失常及消化系症状, 且治疗不良反应少, 安全性高。

4 参考文献

- 王敬兰. 中西医结合并辅以心理干预治疗女性更年期神经症36例疗效观察. 山东医药 2011; 51: 61-62
- Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause—dawn of a new era? *Climacteric* 2015; 18 Suppl 1: 13-17 [PMID: 26366795 DOI: 10.3109/13697137.2015.1070564]
- Kim TH, Lee HH. Considerations Left behind Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Outbreaks in Republic of Korea. *J Menopausal Med* 2015; 21: 63-64 [PMID: 26356871 DOI: 10.6118/jmm.2015.21.2.63]
- 俞海峰, 卢孔杰, 张川, 程震峰. 心理干预联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有焦虑抑郁的阵发性心房颤动的疗效. 心脑血管病防治 2015; 15: 71-72
- Bhaumik S. India's health ministry bans pioglitazone, metformin, and flupentixol-melitracen. *BMJ* 2013; 347: f4366 [PMID: 23833116 DOI: 10.1136/bmj.f4366]
- 莫兰. 氟哌噻吨美利曲辛治疗中老年女性高血压焦虑的疗效观察. 广西医学 2010; 32: 1089-1091
- 郑琼, 张道进, 梁光明. 氟哌噻吨美利曲辛治疗原发性高血压并发焦虑抑郁的临床效果. 中国当代医药 2015; 22: 139-144
- 叶任高, 陆再英. 内科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 272-273
- 王洪杰, 杨玉燕. 氟哌噻吨美利曲辛治疗心血管神经症疗效分析. 航空航天医学杂志 2014; 25: 532-533
- 郭素坤, 黎丽, 李海涛, 田新良, 张彬. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗更年期高血压前期并发焦虑抑郁31例. 医药导报 2012; 31: 173-174
- Meeus O, De Ridder D, Van de Heyning P. Administration of the combination clonazepam-Deanxit as treatment for tinnitus. *Otol Neurotol* 2011; 32: 701-709 [PMID: 21358561 DOI: 10.1097/MAO.0b013e31820e737c]
- 石晓军, 石晓强. 氟哌噻吨美利曲辛片用于老年冠心病伴焦虑症患者的效果观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2269-2270
- 陈阳生, 谢杰春. 氟哌噻吨美利曲辛片联合硝苯地平控释片治疗老年性高血压伴焦虑症状的临床观察. 海南医学 2014; 25: 70-71
- 刘武. 氟哌噻吨美利曲辛片联合乌灵胶囊治疗神经症的效果观察. 中国当代医药 2014; 21: 68-70
- 岳玉国, 邸军军, 赵新国, 陈伟良. 氟哌噻吨美利曲辛片对冠心病患者焦虑、抑郁症状的影响分析. 临床误诊误治 2011; 24: 21-24
- 邢爱华. 氟哌噻吨联合美利曲辛治疗女性冠心病. 中国现代药物应用 2013; 7: 86-87
- 张晓玲, 付善萍. 氟哌噻吨美利曲辛联合综合干预治疗焦虑伴月经紊乱的效果观察. 中国医院药学杂志 2013; 33: 800-803
- Chowdhury N, Haque A, Aysha F. Investigation into self-medication of drugs for primary and

adjunct therapy in psychiatric diseases among students in chittagong city of bangladesh: a comparison between medical and nonmedical students. *Indian J Psychol Med* 2012; 34: 313-317

19

[PMID: 23723537 DOI: 10.4103/0253-7176.108195]
乔智力, 徐彪, 赵莹, 庄如意. 氟哌噻吨美利曲辛对频发室性期前收缩伴有焦虑状态患者的影响. *中华老年心脑血管病杂志* 2014; 16: 1293-1295

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文探讨分析了114例更年期房颤合并肠易激综合征患者的氟哌噻吨美利曲辛临床治疗效果, 结果显示通过降低焦虑抑郁状态, 可改善房颤及腹泻症状, 有一定临床价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

达芬奇机器人与腹腔镜直肠癌根治术的近期疗效对比

曹传林, 李太原, 刘东宁, 唐城, 江群广, 邹震

■背景资料

2000-07美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准了达芬奇机器人手术系统应用于临床外科治疗。2001年机器人首次被应用于结直肠癌微创外科治疗, 近年来, 机器人直肠癌手术的开展单位和报道例数逐渐增多, 取得较大进展。

曹传林, 李太原, 刘东宁, 唐城, 江群广, 邹震, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

曹传林, 在读硕士, 主要从事胃肠肿瘤基础及临床的研究。

江西省科技厅科技计划基金资助项目, No. 20142BBA13039

作者贡献分布: 此课题由李太原设计; 病例资料收集由江群广与邹震完成; 研究过程由唐城与刘东宁完成; 数据处理与分析由曹传林完成; 论文写作由曹传林与李太原完成。

通讯作者: 李太原, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外科. jylitaiyuan@sina.com
 电话: 0791-88694893

收稿日期: 2016-04-06
 修回日期: 2016-04-15
 接受日期: 2016-04-20
 在线出版日期: 2016-05-18

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To compare the short-term outcomes of robotic-assisted and laparoscopic radical resection for rectal cancer.

METHODS: The clinical data for 120 rectal cancer patients treated from December 2014 to January 2016 at the First Affiliated Hospital of Nanchang University were analyzed retrospectively, of whom 63 underwent robotic surgery (robotic group) and 57 underwent laparoscopic surgery (laparoscopic group). Operative details, postoperative recovery and postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS: Operative time was significantly longer in the robotic group than in the laparoscopic group (161.1 min \pm 41.4 min vs 135.5 min \pm 39.1 min, $P = 0.001$). Intra-operative blood loss in the robotic group was significantly less than that in the laparoscopic group (104.8 mL \pm 70.8 mL vs 140.3 mL \pm 81.4 mL, $P = 0.013$). The anal sphincter preservation rate was significantly higher in the robotic group than in the laparoscopic group [65.0% (13/20) vs 25.0% (4/16), $P = 0.017$]. The time to first postoperative exhaust, time to resume liquid food and time to remove the urinary catheter were significantly shorter in the robotic group than in the laparoscopic group ($P < 0.05$). The cost was significantly higher in the robotic group than in the laparoscopic group (27.0 thousand yuan \pm 11.0 thousand yuan vs 43.0 thousand yuan \pm 13.0 thousand yuan, P

Comparison of short-term outcomes between robotic-assisted and laparoscopic surgery for rectal cancer

Chuan-Lin Cao, Tai-Yuan Li, Dong-Ning Liu, Cheng Tang, Qun-Guang Jiang, Zhen Zou

Chuan-Lin Cao, Tai-Yuan Li, Dong-Ning Liu, Cheng Tang, Qun-Guang Jiang, Zhen Zou, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Science and Technology Bureau of Jiangxi Province, No. 20142BBA13039

Correspondence to: Tai-Yuan Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jylitaiyuan@sina.com

Received: 2016-04-06
 Revised: 2016-04-15

■同行评议者

孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外科

= 0.000). No conversion occurred in the two groups. There was no significant difference between the two groups in terms of length of specimens, length of distal margin, number of resected lymph nodes, postoperative hospital stay and incidence of postoperative complications ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The robotic rectal cancer surgery can achieve a similar radical therapeutic effect to laparoscopic surgery. Moreover, it has the advantages of less trauma, less intraoperative bleeding, faster recovery, and higher anus preserving rate.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Da Vinci surgical robot; Laparoscopy; Rectal cancer

Cao CL, Li TY, Liu DN, Tang C, Jiang QG, Zou Z. Comparison of short-term outcomes between robotic-assisted and laparoscopic surgery for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2264-2269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2264.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2264>

摘要

目的: 比较达芬奇机器人与腹腔镜直肠癌根治术的近期疗效。

方法: 回顾分析2014-12/2016-01在南昌大学第一附属医院行直肠癌根治术120例患者的临床资料, 其中运用达芬奇机器人手术系统行直肠癌根治术63例(机器人组), 57例行腹腔镜直肠癌根治术(腹腔镜组)。比较两组患者手术情况、术后恢复情况及术后并发症。

结果: 机器人组手术时间明显长于腹腔镜组($161.1 \text{ min} \pm 41.4 \text{ min}$ vs $135.5 \text{ min} \pm 39.1 \text{ min}$, $P = 0.001$), 术中出血量少于腹腔镜组($104.8 \text{ mL} \pm 70.8 \text{ mL}$ vs $140.3 \text{ mL} \pm 81.4 \text{ mL}$, $P = 0.013$), 低位直肠癌的保肛率高于腹腔镜组[$65.0\%(13/20)$ vs $25.0\%(4/16)$, $P = 0.017$], 排气时间、进流质时间、拔尿管时间均短于腹腔镜组($P < 0.05$), 但住院费用明显高于腹腔镜组($2.7 \text{ 万元} \pm 1.1 \text{ 万元}$ vs $4.3 \text{ 万元} \pm 1.3 \text{ 万元}$, $P = 0.000$)。两组手术均无中转开腹。两组在标本切除长度、肿瘤下缘距下切缘的长度、淋巴结清扫数目、术后住院时间和术后并发症发生率方面比较差异无统计意义($P > 0.05$)。

结论: 达芬奇机器人直肠癌根治术取得与腹腔镜手术相同的根治效果, 并具有创伤小、术中出血少、术后恢复快、保肛率高等优势, 可作为治疗直肠癌的有效手段之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 达芬奇机器人; 腹腔镜; 直肠癌

核心提示: 达芬奇机器人手术系统被认为是外科第三代微创手术的代表, 其独特的高清立体放大图像、操作灵活的优势在直肠癌的外科治疗中得到广泛应用。目前机器人直肠癌手术的临床疗效成为外科医师关注的焦点。

曹传林, 李太原, 刘东宁, 唐城, 江群广, 邹震. 达芬奇机器人与腹腔镜直肠癌根治术的近期疗效对比. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2264-2269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2264.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2264>

0 引言

直肠癌是消化系常见的恶性肿瘤, 发病率占恶性肿瘤的第3位^[1], 在我国其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[2]。外科手术切除是治疗直肠癌的主要手段。微创外科已成为直肠癌外科治疗的发展方向, 直肠癌的微创外科治疗主要包括腹腔镜直肠癌根治术和达芬奇机器人(以下简称机器人)直肠癌根治术。目前腹腔镜直肠癌手术已发展成熟, 被视为标准的直肠癌根治术^[3]。机器人直肠癌手术由于手术难度大, 技术要求高, 他的安全性和临床疗效是目前研究的焦点。本研究选取2014-12/2016-01在南昌大学第一附属医院行机器人与腹腔镜直肠癌手术的120例为研究对象。比较机器人与腹腔镜直肠癌手术的近期疗效, 现将报道结果如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-12/2016-01在南昌大学第一附属医院施行直肠癌根治术的患者资料。入选标准: 直肠癌诊断明确; 非急诊手术患者; 术前检查无远处转移; 术前未接受放化疗; 无严重心、肝、脑、肺、肾等疾病。符合上述标准的机器人直肠癌根治术(机器人组)63例, 其中低位直肠癌($\leq 5 \text{ cm}$)20例; 腹腔镜直肠癌根治术(腹腔镜组)57例, 其中低位直肠癌16例。两组患者临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有

■ 研究前沿

达芬奇机器人在治疗直肠癌方面可以取得与腹腔镜相同的根治效果, 并减少手术失血量、加快术后康复、缩短住院时间, 能给更多低位直肠癌患者的保肛带来希望。

■ 相关报道

Baik等认为达芬奇机器人直肠癌手术, 与传统腹腔镜手术相比, 术后胃肠功能恢复快、住院时间短, 在手术时间、标本切除长度、获取淋巴结数目等方面差异无统计学意义。

■ 创新盘点

本研究通过分析比较机器人与腹腔镜直肠癌手术的病例资料, 探讨机器人直肠癌根治术的安全性和有效性, 为其临床应用和推广提供参考。

表 1 达芬奇与腹腔镜组患者临床资料比较 (mean ± SD)

临床资料	达芬奇组(n = 63)	腹腔镜组(n = 57)	P值
性别[n(%)]			0.635
男	36(57.1)	35(61.4)	
女	27(42.9)	22(38.6)	
年龄(岁)	59.1 ± 14.1	57.4 ± 11.6	0.463
体质量指数(kg/m ²)	23.1 ± 3.6	22.2 ± 3.1	0.144
腹部手术史[n(%)]	6(9.5)	5(8.8)	0.887
肿瘤下缘距肛门距离(cm)			0.661
≤5	20	16	
>5	43	41	
TMN分期[n(%)]			0.734
I	6(9.5)	8(14.0)	
II	30(47.6)	25(43.9)	
III	27(42.9)	24(42.1)	
组织学类型[n(%)]			0.969
腺癌	54(85.7)	49(86.0)	
黏液腺癌	9(14.3)	8(14.0)	

可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 手术: 根据患者意愿选择机器人或腹腔镜手术, 并签署手术知情同意书。所有手术均由同一手术团队完成, 主刀医师及护士均在香港威尔士亲王医院达芬奇机器人培训中心学习并取得证书。所有患者常规术前准备, 根据肿瘤部位行全直肠系膜切除术。(1)机器人直肠癌根治术: 气管插管全麻, 患者取截石位, 摆头高脚低, 左高右低体位。机器人手术穿刺孔采用4孔法, 12 mm Trocar放置在脐上偏右偏上3 cm处作为机器人观察孔, 观察孔偏右下不少于8 cm放置用于第I机械臂的8 cm Trocar, 左侧脐与髂前上棘连线中外1/3处放置8 cm Trocar作为第II机械臂操作孔, 观察孔偏左上8 cm处放置12 cm Trocar作为助手孔。I机械臂选用机器人专用超声刀(电凝钩), III机械臂选用单孔双极电凝抓钳, 气腹压力维持在14 mmHg。若为女性患者, 第二助手持举宫器协助暴露^[4]。用超声刀(电凝钩)打开乙状结肠右侧系膜及直肠右旁腹膜, 直至骶前间隙, 向上逆行分离左侧Toldt筋膜并显露输尿管, 裸化肠系膜下动脉根部。用钛夹离断肠系膜下动脉根部及同一水平的肠系膜下静脉。沿盆筋膜脏壁两层之间游离乙状结肠、直肠系膜、清扫乙状结肠血管及直肠下血管周围淋巴结。充分游离直肠, 至距肿瘤近端10-15 cm及远端2-5 cm处。由助手

用直线切割闭合器距肿瘤远端2-5 cm切断直肠。撤离机器人装置。左下腹取一小切口, 距肿瘤近端10-15 cm切断乙状结肠, 将吻合器的底钉座放入近端结肠, 关闭切口, 重建气腹, 在腹腔镜下行乙状结肠-直肠端端吻合。超低位直肠癌无法保肛者, 经腹游离直肠至肛提肌后, 经肛切断肛提肌与经腹汇合, 距肿瘤上端10-15 cm处切断乙状结肠, 经会阴取出标本, 用乙状结肠在左下腹行永久性造瘘;(2)腹腔镜直肠癌根治术: 严格按照《腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版)》^[5]操作。

1.2.2 观察指标: (1)手术情况: 包括两组手术时间、术中出血量、保肛率、中转开腹例数、标本切除长度、肿瘤下缘距下切缘的长度、淋巴结清扫数目;(2)术后恢复情况及术后并发症: 包括排气时间、进流质时间、拔尿管时间、术后疼痛分级(VRS5)、术后住院时间、住院费用和术后并发症发生率(肺部感染、尿路感染、吻合口瘘、吻合口出血、切口感染、下肢深静脉血栓形成、死亡)。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 计量资料参数以mean±SD表示。计量资料比较采用t检验, 计数资料采用χ²检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况的比较 两组手术均获成功, 无

表 2 机器人组与腹腔镜组手术情况比较

项目	机器人组	腹腔镜组	P值
手术时间(min)	161.1 ± 41.4	135.5 ± 39.1	0.001
术中出血量(mL)	104.8 ± 70.8	140.3 ± 81.4	0.013
低位直肠癌保肛率(%)	65.0(13/20)	25.0(4/16)	0.017
中转开腹[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	
标本长度(cm)	18.8 ± 3.3	18.2 ± 2.7	0.265
肿瘤下缘距下切缘的长度(cm)	4.2 ± 1.1	4.1 ± 1.2	0.644
淋巴结清扫数目(个)	14.6 ± 4.4	14.0 ± 3.6	0.437

■应用要点

达芬奇机器人手术系统提供高清三维立体图像,可在狭窄的盆腔完成精细灵活的操作,应用机器人施行直肠癌手术,能更好地执行TME、保护盆腔神经和提高低位直肠癌患者的保肛率。

表 3 机器人组与腹腔镜组术后恢复情况与并发症比较

项目	机器人组	腹腔镜组	P值
排气时间(d)	2.5 ± 0.6	2.9 ± 0.7	0.004
进流质时间(d)	2.7 ± 0.9	3.5 ± 1.6	0.002
拔尿管时间(d)	3.1 ± 1.3	5.6 ± 2.5	0.000
术后疼痛分级 ¹ [n(%)]			0.004
1级	4(6.3)	1(1.8)	
2级	8(12.7)	3(5.3)	
3级	26(41.3)	12(21.1)	
4级	22(34.9)	29(50.9)	
5级	3(4.8)	12(21.1)	
术后住院时间(d)	6.6 ± 2.3	7.0 ± 2.5	0.327
住院费用(万元)	2.7 ± 1.1	4.3 ± 1.3	0.000
术后并发症[n(%)]	6(9.5)	6(10.5)	0.855
肺部感染	0(0.0)	1(1.8)	0.475
尿路感染	1(1.6)	0(0.0)	1.000
吻合口瘘	3(4.8)	2(3.5)	1.000
吻合口出血	0(0.0)	0(0.0)	
切口感染	2(3.2)	3(5.3)	0.667
下肢深静脉血栓形成	0(0.0)	0(0.0)	
死亡	0(0.0)	0(0.0)	

¹术后疼痛分级为术后第24小时采用五点口述分级评分法(VRS5),此法将疼痛分为:1:轻微疼痛;2:引起不适感的疼痛;3:具有窘迫感的疼痛;4:严重的疼痛;5:剧烈的疼痛。

1例中转开腹。机器人组手术时间明显长于腹腔镜组,术中出血量少于腹腔镜组,低位直肠癌的保肛率高于腹腔镜组。两组在标本切除长度、肿瘤下缘距下切缘的长度及淋巴结清扫数目方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 术后恢复情况与并发症的比较 机器人组术后排气时间,进流质时间和拔尿管时间均短于腹腔镜组,术后疼痛较腹腔镜组轻,但住院费用明显高于腹腔镜组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后住院时间比较,无显著性差异($P>0.05$)。机器人组术后出现尿路感染1例,吻合

口瘘3例,切口感染2例;腹腔镜组术后出现肺部感染1例,吻合口瘘2例,切口感染3例,两组并发症患者均保守治疗后痊愈;机器人组术后并发症发生率为9.5%,腹腔镜组为10.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

3 讨论

随着微创外科的发展,腹腔镜直肠癌已在外科临床广泛开展,并且在直肠癌的治疗中较开腹手术具有明显优势。尽管腹腔镜外科具有很多优点,但仍存在不利因素:术野为2D平面成像,扶镜手疲劳带来的镜头不稳,反向操作器

名词解释

达芬奇机器人手术系统: 医生通过机械手臂实现对内窥镜手术器械的远程控制。该系统具有稳定的摄像机平台和自由活动的仪器设备, 提供高清三维立体图像, 不受人体肌肉震颤的干扰, 能在狭小复杂的手术区域完成精细灵活的操作。

械使器械的活动自由度减少。而机器人可以克服这些不利因素, 他提供放大10-15倍三维立体高清图像, 画面不颤动, 机械臂模拟人的手腕具备7个方向的自由活动度和540°自由转动, 在狭窄、复杂的手术区域比人手更为灵活, 同时能给医生带来更舒适的操作体位等优点。Pigazzi等^[6]首次报道应用达芬奇机器人系统完成直肠癌根治术, 经过近几年的发展, 机器人直肠切除术已成为一种治疗直肠癌的新手段。他的安全性和可行性已得到了证实^[7,8], 但其近期疗效及手术根治效果是外科医生关注和讨论的焦点。

本研究结果示, 机器人组术中出血量, 术后排气时间、进流质时间及拔尿管时间均优于腹腔镜组, 与王勉等^[9]的研究结果一致。由于达芬奇机器人手术系统具有放大且清晰的立体视野, 使手术解剖层面更清晰, 重要结构更易辨认, 可更加精细地处理血管和神经, 极少在分离过程中误伤分支血管和盆腔神经, 减少手术失血量和术后排尿功能障碍发生率。然而, 腹腔镜直肠癌手术常会出现排尿困难并发症^[10,11]。机器人手术微创效果明显, 对腹腔干扰小, 术后疼痛轻, 患者术后下床活动早, 促进术后胃肠功能的恢复。但机器人手术时间明显长于腹腔镜组($P<0.05$), 主要原因在于机器人手术操作难度大, 技术要求高, 需要一定的学习曲线, 而且机器人组系统装配时间明显长于腹腔镜组。大样本机器人结直肠癌手术临床报告显示, 机器人手术时间与腹腔镜手术时间无显著差异^[12]。相信随着机器人手术技巧的成熟及机器人系统装配时间的优化, 手术时间会明显缩短, 与腹腔镜手术时间基本一致。虽然机器人组住院费用高于腹腔镜组, 但随着技术的成熟和设备的完善, 手术和麻醉时间逐渐缩短, 术后康复进一步加快, 减少住院费用; 而且随着科技的发展, 机器人使用费用会大幅度下降, 住院费用将进一步降低。

肿瘤下缘距下切缘的距离和切除淋巴结数目是评价手术是否达到根治的两个公认的重要指标。本研究结果示, 机器人组肿瘤下缘距下切缘的距离及淋巴结切除数目与腹腔镜组无显著性差异($P>0.05$), 与文献报道^[13]一致, 表明机器人直肠癌手术与腹腔镜手术具有相同的根治效果。达芬奇机器人手术系统能够提供高清三维立体图像, 呈现更加清楚的盆

脏壁两层间的疏松结缔组织间隙和入路视野, 有利于直肠系膜的完整切除^[14], 更好地执行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)原则, 使盆腔淋巴结的清扫和获得充分的肿瘤切缘更容易, 最大程度的保障了肿瘤的根治性。

在根治切除的前提下, 提高直肠癌的保肛率是外科医师追求的目标, 而机器人可有力提高低位直肠癌的保肛率^[15,16]。从个人操作体会来说, 宜选择T1或T2期且肿块 $<3\text{ cm}$ 的低位直肠癌患者进行机器人或腹腔镜手术; 而机器人可在狭小的盆腔充分暴露术野, 进行精确的切割、分离等精细操作; 在满足TME前提下, 应用机器人手术更易于游离到盆底, 给低位直肠癌患者的保肛带来希望。在本研究中, 腹腔镜低位直肠癌手术的保肛率为25%(4/16), 研究^[17-19]报道, 应用腹腔镜行低位直肠癌手术保肛率为15.5%-51.0%; 而本研究组同期应用机器人施行低位直肠癌手术的保肛率为65.0%(13/20), 明显优于腹腔镜手术的保肛率, 与国内学者研究结果相似^[20]。机器人组与腹腔镜组在术后并发症方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 可能与样本量较小有关。我们认为机器人直肠癌手术术后疼痛轻, 下床活动早, 可以降低术后肺部感染、切口感染、下肢深静脉血栓形成发生率。

总之, 机器人直肠癌根治术是安全、可行的。与腹腔镜手术相比, 机器人直肠癌根治术具有出血少, 术后恢复快, 保肛率高等优势, 可作为治疗直肠癌的有效手段之一。但机器人手术对直肠癌患者生活质量改善情况及远期疗效的优势需增加病例进一步随访观察。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
- 2 许剑民, 任黎. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013). *中国实用外科杂志* 2013; 33: 635-644
- 3 郑民华. 腹腔镜技术的现状与展望. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 164-166
- 4 李太原, 江群广, 张海涛. 举宫器在女性腹腔镜直肠切除术中的应用价值. *肿瘤防治研究* 2010; 37: 949-950
- 5 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会腹腔镜科学组. 腹腔镜结直肠癌根治手术操作指南(2008版). *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 310-312
- 6 Pigazzi A, Ellenhorn JD, Ballantyne GH, Paz IB. Robotic-assisted laparoscopic low anterior

- resection with total mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Endosc* 2006; 20: 1521-1525 [PMID: 16897284]
- 7 Baek JH, McKenzie S, Garcia-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 882-886 [PMID: 20395863 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79114]
 - 8 Pigazzi A, Luca F, Patrìti A, Valvo M, Ceccarelli G, Casciola L, Biffi R, Garcia-Aguilar J, Baek JH. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1614-1620 [PMID: 20087780 DOI: 10.1245/s10434-010-0909-3]
 - 9 王勉, 李前进, 郑建勇, 李世森, 王为忠, 施海, 陈冬利, 赵青川, 吴国生. 达芬奇机器人与腹腔镜手术在直肠癌根治术中的病例对比研究. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 40-44
 - 10 Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726 [PMID: 15894098]
 - 11 Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068 [PMID: 17634484]
 - 12 Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Sohn SK, Cho CH, Kim H. Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1480-1487 [PMID: 19290486 DOI: 10.1245/s10434-009-0435-3]
 - 13 D'Annibale A, Morpurgo E, Fiscon V, Trevisan P, Sovernigo G, Orsini C, Guidolin D. Robotic and laparoscopic surgery for treatment of colorectal diseases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2162-2168 [PMID: 15657669]
 - 14 Zimmern A, Prasad L, Desouza A, Marecik S, Park J, Abcarian H. Robotic colon and rectal surgery: a series of 131 cases. *World J Surg* 2010; 34: 1954-1958 [PMID: 20458584 DOI: 10.1007/s00268-010-0591-4]
 - 15 Hellan M, Anderson C, Ellenhorn JD, Paz B, Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic-assisted total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3168-3173 [PMID: 17763911]
 - 16 Baik SH, Ko YT, Kang CM, Lee WJ, Kim NK, Sohn SK, Chi HS, Cho CH. Robotic tumor-specific mesorectal excision of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial. *Surg Endosc* 2008; 22: 1601-1608 [PMID: 18270772 DOI: 10.1007/s00464-008-9752-z]
 - 17 Shiomi A, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Tomioka H, Kagawa H. Robot-assisted rectal cancer surgery: short-term outcomes for 113 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1105-1111 [PMID: 24942499 DOI: 10.1007/s00384-014-1921-z]
 - 18 Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP. Short-term clinical outcome of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: a retrospective comparison with conventional laparoscopy. *Surg Endosc* 2013; 27: 48-55 [PMID: 22752275 DOI: 10.1007/s00464-012-2405-2]
 - 19 Baik SH, Kim NK, Lim DR, Hur H, Min BS, Lee KY. Oncologic outcomes and perioperative clinicopathologic results after robot-assisted tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2625-2632 [PMID: 23417433 DOI: 10.1245/s10434-013-2895-8]
 - 20 曾冬竹, 张超, 唐波, 甘露, 陈华, 雷晓, 罗华星, 兰远志, 余佩武. 达芬奇机器人在超低位直肠癌保肛手术中的应用. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 272-274

同行评价

本文设计合理, 有一定的创新性和临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



以自我管理为导向的5A护理对结直肠造口患者自我效能的影响

段美玲, 姚乐英

■背景资料

近年来全球范围内结直肠癌患者日益增多, 特别是在发展中国家有很高的发病率。大多数患者会采取结直肠造口术治疗, 但是术后易发生感染和并发症, 很多患者只能依靠自我护理, 护理质量难以保证。患者需要一个可以参考的护理模式, 本研究即以5A护理模式对患者进行指导。

段美玲, 天津医科大学第二医院ICU 天津市 300211

姚乐英, 浙江省诸暨市人民医院护理部 浙江省诸暨市 311800

段美玲, 护士, 主要从事临床护理方面的研究。

作者贡献分布: 资料整理由姚乐英完成; 数据分析及写作由段美玲与姚乐英共同完成。

通讯作者: 段美玲, 护士, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院ICU. tianjindml@163.com

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-13

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Self-management oriented 5A colorectal stoma care improves patient self-efficacy

Mei-Ling Duan, Le-Ying Yao

Mei-Ling Duan, Department of ICU, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Le-Ying Yao, Department of Nursing, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province, Zhuji 311800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-Ling Duan, Nurse, Department of ICU, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. tianjindml@163.com

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-13

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

■同行评议者

李卡, 副主任护师, 四川大学华西医院护理部

Abstract

AIM: To investigate the influence of self-management oriented 5A colorectal stoma care on patient self-efficacy.

METHODS: One hundred patients with colorectal stoma treated at our hospital from January 2013 to June 2015 were divided into an observation group and a control group, with 50 cases in each group. The observation group received self-management oriented 5A care, and the control group received routine care. All the patients were followed for 6 mo after stoma creation. Self-efficacy, quality of life and complications were compared between the two groups.

RESULTS: Self-efficacy (34.9 ± 5.0 vs 27.1 ± 4.2), quality of life and complications [4 (8.0) vs 22 (44.0)] were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Self-management oriented 5A care can improve self-efficacy and quality of life, and reduce the incidence of complications in patients with colorectal stoma.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Self-management; 5A care; Colorectal stoma; Self-efficacy

Duan ML, Yao LY. Self-management oriented 5A colorectal stoma care improves patient self-efficacy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2270-2273

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2270.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2270>

摘要

目的: 探讨以自我管理为导向的5A护理对结直肠造口患者自我效能的影响

方法: 选取自2013-01/2015-06在天津医科大学第二医院接受结直肠造口治疗的患者100例, 分为观察组和对照组, 每组50例, 观察组采取以自我管理为导向的5A护理, 对照组患者采取常规护理, 造口后进行随访6 mo, 对比两组患者的自我效能、生活质量和并发症发生情况。

结果: 观察组患者在自我效能评分(34.9分 \pm 5.0分 vs 27.1分 \pm 4.2分)、生活质量和并发症[4(8.0) vs 22(44.0)]的发生情况上都明显的优于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 以自我管理为导向的5A护理能够提高结直肠造口患者的自我效能和生活质量, 也能减少并发症的发生。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 自我管理; 5A护理; 结直肠造口; 自我效能

核心提示: 以自我管理为导向的5A护理模式, 即询问(ask)、评估(assess)、建议(advice)、帮助(assist)、安排随访(arrange), 目前是一种新型的护理理念, 在医学诸多疾病的护理中具有重要意义, 特别是对于术后容易发生并发症和疾病复发的患者有着重要的指导意义。

段美玲, 姚乐英. 以自我管理为导向的5A护理对结直肠造口患者自我效能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2270-2273
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2270.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2270>

0 引言

近年来全球范围内结直肠癌患者日益增多, 特别是在发展中国家有很高的发病率^[1]. 就中国而言, 每年都有超过15万人患有结直肠癌, 80%以上的患者都会选择进行永久性的结直肠癌造口术来治疗^[2]. 目前很多患者只能在术后进行自我护理, 护理难度大, 护理质量难以得到保证^[3]. 造口术后的患者由于对基本护理知识的缺乏, 可能会对术后的恢复造成不良影

响, 也会增加患者并发症的发生几率, 严重影响患者的预后和生活质量^[4]. 目前, 越来越多的研究发现, 自我效能水平的提高在很大程度上可以预测患者的身心健康状况, 以自我管理为导向的5A护理模式的良好效果在许多医疗机构已经得到了证实, 但是以自我管理为导向的5A护理模式对结直肠造口患者自我效能影响方面的研究在国内并不多见, 依然处于空白阶段, 本文就此空白展开研究, 取得了一定的成果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取自2013-01/2015-06在天津医科大学第二医院接受结直肠造口治疗的患者100例, 分为观察组和对照组, 每组50例, 观察组患者男女比例35/15, 年龄段55-81岁, 平均年龄67.1岁 \pm 11.5岁, 对照组患者男妇比例31/19, 年龄段52-78岁, 平均年龄66.2岁 \pm 12.7岁, 以上差异不明显, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 结直肠造口术: 所有患者均于患者的腹壁处开口, 切除病变结直肠后于开口处拉出腹壁并于结直肠切口处与腹壁进行分层缝合. 5A护理模式: 询问(ask)、评估(assess)、建议(advice)、帮助(assist)、安排随访(arrange). 具体方法如下: (1)询问和评估: 建立结直肠造口术后随访数据库, 由医护人员专门负责, 数据库中包含调查表、随访记录、病例记录和护理记录等几项内容. 调查表的内容包括患者的工作经历、既往病史、体质量指数、术后恢复效果等内容. 随访记录主要是专门的医护人员负责询问患者术后预后情况并作记录. 病例主要是针对患者的基本资料进行记录, 以便医护人员随时制定合理的随访方案和帮助计划. 护理记录就是患者术后自我护理的效果, 主要是通过几项调查内容来确认. 评估的具体内容包括: 健康促进生活方式量表(Health-promoting Lifestyle Profile II, HPLP-II)的评分情况、焦虑/抑郁程度测评表、希望水平测评和自我效能感量表的评分来作出评估; (2)建议: 根据对患者随访和上述评分的结果对患者下一部的自我护理提出合理化建议, 必要时对患者进行专门的护理教育, 以及及时的对患者身体状况进行复查; (3)帮助: 建立结直肠患者与医护人员的联系平台, 如病友联谊会; 定期对患者进行结直肠的护理培训; (4)安排随访:

■ 研究前沿

对于患者而言, 如何减少并发症的发生和提高生活质量是对自我护理的理想目标, 本研究主要对患者术后的生活质量和并发症的发生进行统计分析, 结果显示以自我管理为导向的5A护理模式具有良好的临床应用效果, 但是本研究病例数较少, 研究项目也比较单一, 这还需要进一步加大病例和指标的研究加以完善。

■ 相关报道

陈娟等学者发现应用自我管理为导向的5A护理模式能够提高晚期前列腺癌患者自我效能, 本文结合相关文献对结直肠造口术后患者以相同的护理模式进行研究, 临床结果也比较理想, 值得运用。

■创新盘点

传统的手术后护理如结直肠造口术后护理强调自我管理和家庭同步认知干预, 而本文研究应用自我管理为导向的5A护理模式不不具有上述护理模式的优势, 在患者自我护理的应用中通过询问、评估、建议、帮助、安排随访能够更大程度上补足传统护理中容易遗漏的问题, 对患者有更大的帮助。

■应用要点

本文研究的以自我管理为导向的5A护理模式相对于延续性护理, 患者对于自我护理有更为深入的对疾病的认知, 通过本研究也发现其重要的临床应用价值, 不只是在结直肠术后护理的应用中有重大意义, 也可以为更多术后患者的护理提供有益借鉴。

表 1 两组患者的生活质量评分情况对比 (n = 50, 分)

项目	观察组	对照组	t值	P值
社会关系	17.5±2.0	12.9±1.3	11.127	<0.01
营养状况	18.0±1.2	13.2±1.5	11.769	<0.01
运动状况	15.3±1.4	10.1±0.8	14.863	<0.01
自我实现	16.6±1.7	10.2±1.0	19.124	<0.01
健康责任	17.8±1.7	12.9±1.8	12.199	<0.01

表 2 两组患者并发症对比 n(%)

项目	观察组	对照组	χ ² 值	P值
损伤性皮炎	1(2.0)	6(12.0)	4.958	0.027
造口坏死	0(0.0)	4(8.0)		
造口回缩	3(6.0)	10(20.0)		
造口出血	0(0.0)	1(2.0)		
造口静脉曲张	0(0.0)	1(2.0)		
总计	4(8.0)	22(44.0)		

由专业的护理人员告知患者定期回医院复查, 根据复查效果确立护理方案, 对患者进行结直肠护理的视频教育, 对于无法来医院进行复查的患者或是联系不到的患者可以进行上门随访。

1.2.2 观察指标: 自我效能: 采用Schwarzer等编制的一般自我效能感量表(General Self-Efficacy Scale, GSES)。一共10个项目, 采用4点量表形式, 每项回答分为“完全不正确、有点正确、多数正确和完全正确”, 每个项目1-4分, 共10-40分, 患者根据实际情况进行作答, 分数越高, 患者的自我效能水平越高, 即自信心越高。

生活质量: 以调查问卷的形式进行, 调查内容包括社会关系、营养状况、运动状况、自我实现和健康责任5方面内容, 每方面2小项, 共计10小项, 每小项10分, 得分越高说明生活质量越好。

并发症的发生情况: 结直肠造口术容易发生损伤性皮炎、造口坏死、造口回缩、造口出血、造口静脉曲张等, 观察两组患者以上并发症的发病率。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行数据分析, 计量资料数据用mean±SD表示, 两组间比较采用t检验; 计数资料用率表示, 组间比较采用χ²检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的生活质量对比 通过数据的分析, 观察组的患者生活质量评分是明显高于对照组的, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 两组患者并发症的发生情况对比 通过数据分析, 观察组患者的并发症发病率与对照组患者相比, 明显低很多, 两组差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 两组患者自我效能评分对比 通过数据分析, 观察组患者的自我效能得分为34.9分±5.0分, 对照组患者的自我效能得分为27.1分±4.2分, 两组差异具有统计学意义(t = 21.052, P<0.01)。

3 讨论

目前结直肠癌的发病率逐年增多, 且趋于年轻化, 发展中国家的发病率一直居高不下。结直肠癌的患者一般选择造口手术治疗, 但是造口术的患者大多数必须依靠自身来护理, 如果对护理常识不太了解就会对预后和身体健康产生不良影响甚至是发生造口感染、皮炎、出血、坏死和回缩等并发症, 这都严重影响到患者的生活质量和心理健康^[5]。以自我管理为导向的5A护理模式已经成功运用于许多医疗机构, 自我效能作为一个较好的预测健康的因素也得到了诸多学者的认可。本文重点研究以自我管理为导向的5A护理对结直肠造口术患者

自我效能的影响。

通过本研究发现, 观察组的患者生活质量评分在每一个方面都是明显的高于对照组患者的, 这与郑双^[6]的研究结论是一致的, 唐艳华等^[7]的研究也说明了这一点。结直肠癌作为一种重大疾病类型, 手术后患者通常会出现一定程度的疼痛, 偶尔会出现并发症, 对患者的身心都造成了一定的负面作用, 严重影响患者的生活质量, 通过对患者进行护理指导和心理辅助会降低患者的心理压力, 护理效果也会更好, 可以一定程度上提高患者的生活质量。另外本文还得出结论: 观察组患者的总体并发症发生率要明显的低于对照组的患者, 但是造口出血和造口静脉曲张两项并发症两组之间并没有明显的差异, 但是Lev等^[8]学者通过研究发现, 以常规护理为对照组的患者在每一种结直肠造口术并发症的发生率上都高于5A护理组, 大量相关的研究^[9-13]也说明了这一点。再者, 本研究还发现, 观察组患者的自我效能得分是明显的高于对照组患者的, 说明观察组患者的自信心要明显强于对照组, 这与已有的研究报道^[10,14,15]是一致的。

总之, 以自我管理为导向的5A护理能够明显的提高结直肠造口患者的自我效能和生活质量, 也能减少并发症的发生, 是值得在临床上大力推广和使用的。但是本研究也存在研究病例数较少的缺陷, 不免在研究过程和结论上出现一定的局限性, 这都需要日后进一步加大病例的研究加以完善。

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Tannenbaum C, Brouillette J, Korner-Bitensky

- N, Dumoulin C, Corcos J, Tu le M, Lemieux MC, Ouellet S, Valiquette L. Creation and testing of the Geriatric Self-Efficacy Index for Urinary Incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 542-547 [PMID: 18179504 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01572.x]
- 3 何芳, 银红梅, 吴利蓉, 肖桃. 专业小组全程化护理干预在永久性肠造口患者中的应用. *护士进修杂志* 2015; 30: 135-138
- 4 陈娟, 马玲. 应用自我管理为导向的5A护理模式提高晚期前列腺癌患者自我效能. *中国护理管理* 2015; 15: 917-920
- 5 吉冬丽, 谭清和. 延续性自我管理教育在晚期癌痛患者健康教育中的应用. *护理管理杂志* 2014; 14: 17-19
- 6 郑双. 延续护理对出院后直肠癌永久性肠造口患者的作用分析. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 665-667
- 7 唐艳华, 黄丽丽, 孙春霞. 自我效能增强干预对提高永久性肠造口患者生活质量的作用. *中华现代护理杂志* 2013; 33: 4029-4030
- 8 Lev EL, Eller LS, Kolassa J, Gejerman G, Colella J, Lane P, Scrofino S, Esposito M, Lanteri V, Scheuch J, Munver R, Galli B, Watson RA, Sawczuk I. Exploratory factor analysis: strategies used by patients to promote health. *World J Urol* 2007; 25: 87-93 [PMID: 17066263 DOI: 10.1007/s00345-006-0126-7]
- 9 Simmons KL, Smith JA, Maekawa A. Development and psychometric evaluation of the Ostomy Adjustment Inventory-23. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009; 36: 69-76 [PMID: 19096358 DOI: 10.1097/WON.0b013e3181919b7d]
- 10 朱勤芬, 陆云, 赵春芳. 直肠癌结肠造口癌因性疲乏患者的自我管理效能及其影响因素. *解放军护理杂志* 2015; 32: 22-24
- 11 安慧玲, 刘玉芳, 王蓓蓓, 郭爱霞. 临床护理路径对直肠癌根治术患者健康教育的应用研究. *河北医药* 2010; 32: 1961-1963
- 12 朱州, 倪秉强, 陈日新, 徐艺安, 李敏. FOLFOX-6与FOLFILI方案治疗转移性结直肠癌的效果比较. *山东医药* 2012; 52: 49-50
- 13 房敏, 张红弟, 蔡宏宇, 张景嫦, 苏玉梅, 苏晓霞, 李甜. 以循证护理为基础的护理路径在结直肠癌FOLFOX化疗中的应用. *护理学杂志* 2012; 27: 13-16
- 14 房敏, 梁晓燕, 张红弟, 贾海英, 魏胜男, 蔡宏宇. 实施临床护理路径降低奥沙利铂神经毒性. *护理学杂志* 2013; 28: 27-28
- 15 张颜, 芦桂芝, 曲晓菊, 徐娜, 黄卉, 仰曙芬. 国内临床护理路径在结直肠癌病人中实施效果的Meta分析. *循证护理* 2015; 1: 26-31

■名词解释

自我管理: 所谓自我管理, 就是指个体对自己本身, 对自己的目标、思想、心理和行为等等表现进行的管理, 在医学领域应用广泛, 特别是在术后护理方面具有较大的使用价值; 5A护理: 即询问、评估、建议、帮助、安排随访, 在护理过程中对患者进行全方位的护理指导。

■同行评价

本文研究了自我管理为导向的5A护理对结直肠造口患者自我效能的影响, 选题比较新颖实用, 结果清晰, 数据客观, 具有一定的临床参考价值。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的临床疗效

付林, 刘翔

■背景资料

大肠癌发病率仅次于肺癌和胃癌, 列举第3位。近年来, 随着生活节奏的加快、饮食结构的改变、社会压力的增加, 大肠癌的发病率呈现出明显的增加态势, 严重影响着公众的身体健康。如何提高疗效, 并减少不良反应, 是临床医生关注的热点问题。

付林, 武汉市第五医院肿瘤2科 湖北省武汉市 430050

刘翔, 湖北省肿瘤医院药剂科 湖北省武汉市 430079

付林, 主管护师, 主要从事肿瘤护理的研究。

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作由付林完成; 试剂的提供由刘翔完成。

通讯作者: 刘翔, 主管药师, 430079, 湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院药剂科。

841678361@qq.com

电话: 027-87670432

收稿日期: 2016-03-10

修回日期: 2016-04-11

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Clinical effects of Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy for colorectal cancer

Lin Fu, Xiang Liu

Lin Fu, Department of Oncology (Division II), the Fifth Hospital of Wuhan City, Wuhan 430050, Hubei Province, China

Xiang Liu, Department of Pharmacy, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiang Liu, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Hubei Cancer Hospital, 116 Zhuodaoquan South Road, Hongshan District, Wuhan 430079, Hubei Province, China. 841678361@qq.com

Received: 2016-03-10

Revised: 2016-04-11

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy for colorectal cancer.

METHODS: Ninety-eight colorectal cancer patients surgically treated from October 2013 to October 2014 at the Fifth Hospital of Wuhan were chosen and randomly divided into either a control group or an observation group, with 49 patients in each group. The control group received postoperative chemotherapy alone, and the observation group received Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, carcinoembryonic antigen, white blood cell count, neutrophil count, and C reactive protein significantly decreased ($P < 0.05$), while quality of life (physiological status, social and family status, emotional status, functional status, public sector, additional attention, and total score) scores significantly increased in the two groups ($P < 0.05$). Carcinoembryonic antigen, white blood cell count, neutrophil count, and C reactive protein in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), while quality of life (physiological status, social and family status, emotional status, functional status, public sector, additional attention, total score) scores in the observation group were significantly higher ($P < 0.05$). Times to bowel sound, postoperative exhaust, and postoperative

■同行评议者

张鹏, 副研究员, 同济大学附属第十人民医院普外科; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

defecation were shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Postoperative hospitalization time in the observation group was shorter than that of control group ($P < 0.05$). Incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy for colorectal cancer has significant clinical effects, and can relieve inflammatory reaction and improve quality of life.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Chemotherapy; Jiawei Shengyang Yiwei soup

Fu L, Liu X. Clinical effects of Jiawei Shengyang Yiwei soup combined with postoperative chemotherapy for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2274-2278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2274.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2274>

摘要

目的: 探讨大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的临床疗效。

方法: 选取武汉市第五医院2013-10/2014-10诊治的大肠癌患者98例, 均行手术切除手术治疗。采用随机数字表法分为两组, 对照组患者49例实施术后化疗, 观察组患者49例实施术后化疗联合加味升阳益胃汤治疗, 比较两组患者的临床疗效。

结果: 两组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白较治疗前降低($P < 0.05$)。两组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分较治疗前增加($P < 0.05$)。观察组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者肠鸣音恢复时间、术后排气时间、术后排便时间早于对照组($P < 0.05$)。观察组患者术后住院时间少于对照组($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。

结论: 大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的疗效显著, 可减轻炎症反应, 提高生存质量。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌; 化疗; 加味升阳益胃汤

核心提示: 大肠癌是临床常见病症, 手术治疗较为常用, 术后化疗也比较常用, 但炎症明显, 且不良反应较多, 联合加味升阳益胃汤治疗后, 病情明显改观, 生存质量得到了显著提升。

■ 研究背景

临床治疗, 以手术治疗为主, 但术后化疗同时, 配伍中医疗法, 临床报道较多, 但应用加味升阳益胃汤治疗的相关报道较少。此次研究目的是探讨大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的临床疗效。

付林 刘翔. 大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2274-2278 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2274.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2274>

0 引言

大肠癌是临床常见的一种消化系恶性肿瘤疾病, 其发病率仅次于肺癌和胃癌, 居第3位。近年来, 随着生活节奏的加快、饮食结构的改变、社会压力的增加, 大肠癌的发病率呈现出明显的增加态势^[1,2], 严重影响着公众的身体健康。临床治疗, 以手术治疗为主^[3,4], 术后也需要实施放疗、化疗继续治疗, 生活质量将大幅降低。由于大肠癌复发率较高^[5,6], 初次诊治患者多选择根治性手术。如何改善手术方法, 提高术后治疗效果, 减少并发症风险, 增强生存质量成为了临床讨论的热点话题。此次研究对49例大肠癌患者实施手术切除手术治疗, 术后给予化疗联合加味升阳益胃汤治疗, 效果显著, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 武汉市第五医院2013-10/2014-10诊治的大肠癌患者98例, 纳入标准: 经实验室检测和影像学检查确诊患有大肠癌; 年龄高于30岁; 研究已取得患者同意; 签订知情同意书; 经医院伦理委员会通过。排除标准: 患有器质性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、精神疾病、手术禁忌证、过敏体质的患者。剔除标准: 未能完成有效治疗; 随访丢失者。采用随机数字表法分为两组, 对照组患者49例, 男28例, 女21例, 年龄为36-71岁(59.3岁±8.0岁), 病程为2.0-15.0 mo(7.2 mo±2.5 mo), 临床分期: III期27例、IV期22例。观察组患者49

■ 相关报道

卢艳琳等研究显示, 胃肠安方联合胸腺肽α1可以用于大肠癌术后化疗后患者免疫功能低下的治疗. 张芸等研究显示, 参附注射液用于大肠癌化疗患者, 能有效缓解化疗方案所致末端神经麻木, 胃肠反应, 疲劳等不良反应, 提高患者生存质量. 因而认为, 中医疗法有效.

表 1 两组患者恢复指标比较 (n = 49)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	术后排气时间(h)	术后排便时间(h)	术后住院时间(d)
对照组	38.9 ± 4.3	73.8 ± 9.0	98.1 ± 8.4	16.5 ± 2.3
观察组	32.4 ± 5.9	62.5 ± 7.7	87.6 ± 7.3	13.2 ± 2.1
t值	5.006	4.774	4.264	5.508
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组患者检测指标比较 (n = 49)

分组	时间	癌胚抗原 (ng/mL)	白细胞计数 (× 10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)	C反应蛋白 (mg/L)
对照组	治疗前	13.6 ± 1.4	13.0 ± 1.1	88.2 ± 3.6	32.7 ± 2.8
	治疗后	6.2 ± 1.0 ^b	10.6 ± 0.9 ^b	80.3 ± 2.9 ^b	10.4 ± 1.5 ^b
观察组	治疗前	13.5 ± 1.2	12.9 ± 1.0	88.0 ± 4.1	32.5 ± 2.3
	治疗后	3.7 ± 0.8 ^{bd}	8.7 ± 0.8 ^{bd}	71.3 ± 1.8 ^{bd}	6.8 ± 1.4 ^{bd}

^bP<0.01 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 同时间点对照组.

例, 男29例, 女20例, 年龄为34-72岁(59.0岁±7.6岁), 病程为3.0-14.0 mo(7.0 mo±1.8 mo), 临床分期: III期26例、IV期23例. 两组患者年龄、性别、病程、临床分期比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu, 上海旭东海普药业有限公司生产, 国药准字H31020593, 规格10 mL: 0.25 g)、奥沙利铂, 齐鲁制药(海南)有限公司生产, 国药准字H20093168, 规格0.1 g.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 大肠癌患者均行手术切除术治疗. 对照组患者实施术后化疗, 化疗方案为FOLFOX标准方案, 即5-Fu+奥沙利铂方案治疗, 每隔疗程中, 奥沙利铂仅在第1天使用140 mg/m², 5-Fu 0.75 g/d, 联用5 d, 隔3 wk后实施下一个疗程, 共采用5-6个疗程的FOLFOX标准方案. 随访1年. 观察组患者实施术后化疗联合加味升阳益胃汤治疗, 化疗方案同对照组, 加味升阳益胃汤配伍如下: 白花蛇舌草30 g、黄芪20 g、茯苓20 g、酒制芍药20 g、苍术15 g、人参15 g、半夏15 g、炙甘草15 g、柴胡15 g、橘皮15 g、白术15 g、泽泻15 g、半枝莲15 g、水蛭10 g、黄连8 g, 每日1剂, 分早晚2次服用, 7 d为1个周期, 2个周期为1个疗程, 隔3 wk后, 开始下1个疗程, 共治疗3个疗程, 随访1年.

1.2.2 观察指标: 恢复指标(鸣音恢复时间、术后排气时间、术后排便时间、术后住院时

间)、检测指标(癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白)、生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)、不良反应(痉挛性疼痛、腹胀、麻痹性肠梗阻).

1.2.3 评定标准: 生存质量评分标准^[7]: 采用FACT-C量表, 包括36个条目, 采用0-4评分法, 满分100分. 其中公共板块 = 生理状况+社会家庭状况+情感状况+功能状况, 总分 = 公共板块+附加关注.

统计学处理 数据资料应用SPSS16.0软件行统计学分析, 计数资料采用率(%)表示和χ²检验, 计量资料用mean±SD表示和t检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者恢复指标比较 观察组患者肠鸣音恢复时间、术后排气时间、术后排便时间早于对照组(P<0.05). 观察组患者术后住院时间少于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者检测指标比较 两组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白较治疗前降低(P<0.05). 观察组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白低于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 两组患者生存质量比较 两组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状

表 3 两组患者生存质量比较 ($n = 49$, mean \pm SD, 分)

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理状况	13.6 \pm 1.5	15.9 \pm 1.7 ^{bd}	13.6 \pm 1.1	18.0 \pm 2.1 ^{bd}
社会家庭状况	12.9 \pm 1.4	15.0 \pm 1.3 ^{bd}	12.8 \pm 1.0	16.4 \pm 1.3 ^{bd}
情感状况	10.1 \pm 1.0	12.3 \pm 0.8 ^{bd}	10.0 \pm 1.2	14.2 \pm 0.9 ^{bd}
功能状况	13.1 \pm 0.6	15.2 \pm 0.7 ^{bd}	13.3 \pm 1.1	17.1 \pm 1.8 ^{bd}
公共板块	49.7 \pm 5.8	58.4 \pm 6.1 ^{bd}	49.7 \pm 6.3	65.7 \pm 8.2 ^{bd}
附加关注	17.6 \pm 1.5	21.0 \pm 1.9 ^{bd}	17.5 \pm 1.4	23.4 \pm 2.0 ^{bd}
总分	67.3 \pm 8.2	79.4 \pm 6.0 ^{bd}	67.2 \pm 7.5	89.1 \pm 5.3 ^{bd}

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 同时点对照组。

况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分较治疗前增加($P < 0.05$)。观察组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分高于对照组($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者不良反应比较 对照组49例患者中, 痉挛性疼痛2例(4.1%), 腹胀4例(8.2%), 麻痹性肠梗阻1例(2.0%), 不良反应发生率为14.3%。观察组49例患者中, 痉挛性疼痛0例(0.0%), 腹胀1例(2.0%), 麻痹性肠梗阻0例(0.0%), 不良反应发生率为2.0%。经统计学分析, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.900$, $P = 0.027$)。

3 讨论

中医认为^[8,9], 大肠癌的病因病机在于感受外邪、饮食因素、情志因素、先天因素等, 分析如下: (1)感受外邪. 阴阳之不和, 致脏腑虚弱, 外受于风邪, 内博于脏腑之气所为也; (2)饮食因素. 饮食不节、不洁、过饱, 嗜食生冷、肥甘厚味均可伤及脾胃, 而脾胃运化失司, 日久而痰湿内生, 邪毒蕴结, 致大肠脉络受阻, 瘀结成疾, 积聚乃生; (3)情志因素. 喜怒不适……寒温不对, 邪气胜之, 积聚已留; (4)先天因素. 个体是积病产生的重要因素, 尤其是素体虚弱, 可导致疾病的发生与发展。

外科手术是临床治疗大肠癌的有效方法^[10,11]。而近10年来, 随着奥沙利铂、5-Fu等诸多产品问世, 使得大肠癌患者的术后化疗方案得到了显著提高, 诸多研究^[12,13]实现, 将奥沙利铂和5-Fu作为进展期大肠癌患者的一线化疗药物时, 与传统5-Fu/CF方案相比, 能使患者的生存期得以延长。因而此次研究选用了FOLFOX标准方案, 即5-Fu+奥沙利铂方案治疗。

虽然综合治疗中, 化疗方案可在一定程度上使得大肠癌患者术后的诸多研究显示, 生存期得以延长, 但仍然存在较高的复发率和远处转移率, 使得总体治疗效果未尽人意。而传统中药配合化疗可以起到取长补短的作用, 在临床治疗中可发挥扶正祛邪、提高机体免疫能力的效果。诸多研究^[14,15]实现, 在规范化化疗中, 中医药治疗可以提高患者的生存期和生存质量。

此次研究选用药物为加味升阳益胃汤, 功效分析如下: 白花蛇舌草具有清热解毒、消痛散结、利尿除湿的功效, 黄芪具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌的功效, 茯苓具有宁心安神、败毒抗癌的功效, 酒制芍药具有镇痉、镇痛、通经、利尿的功效, 苍术具有燥湿、化浊、止痛的功效, 人参具有补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明日开心益智的功效, 半夏具有燥湿化痰、降逆止呕、生用消痞肿作用, 炙甘草具有益气滋阴、通阳复脉的功效, 柴胡具有疏肝利胆、疏气解郁、散火之功效, 橘皮具有理气健脾、调中、燥湿、化痰的功效, 白术具有健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎之功效, 泽泻具有利水、渗湿、泄热的功效, 半枝莲具有清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛、抗癌之功效, 水蛭具有清除血瘀、软化血管、通畅血流、激活心脑血管之功效, 黄连具有清热燥湿、泻火解毒的功效。诸药合用, 可共奏补脾益肺、和胃化湿、疏肝解郁、祛风除湿、活血化瘀、兼祛湿热之功效, 发挥消除瘤体的功效。

本次研究结果显示, 观察组患者肠鸣音恢复时间、术后排气时间、术后排便时间早于对照组($P < 0.05$)。观察组患者术后住院时间少

应用要点

大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤疗效显著, 可应用于临床。

■ 同行评价

本文初步讨论了大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤疗效, 认为术后化疗联合加味升阳益胃汤可显著减轻机体炎症反应, 有助于提高机体免疫力, 降低癌胚抗原水平, 能有效控制病情, 改善患者生存质量。本文描述思路清晰, 实验方法得当。

于对照组($P<0.05$)。说明大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤是临床治疗大肠癌的有效方法, 可明显缩短患者的术后恢复时间。

两组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白较治疗前降低($P<0.05$)。观察组患者治疗后癌胚抗原、白细胞计数、中性粒细胞、C反应蛋白低于对照组($P<0.05$)。说明大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤可显著减轻机体炎症反应, 有助于提高机体免疫力, 降低癌胚抗原水平, 能有效控制病情。

两组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分较治疗前增加($P<0.05$)。观察组患者治疗后生存质量(生理状况、社会家庭状况、情感状况、功能状况、公共板块、附加关注、总分)评分高于对照组($P<0.05$)。说明大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤可显著提高患者的生存质量, 分析如下: 随着疗程增加, 化疗不良反应增强, 而累积毒性会影响患者的生存质量, 但减毒增效可能使中药改善并维护生存质量的重要机制。同时, 患者病情的减轻或加重、不良反应的有无均有可能影响到患者对自身疾病的态度, 而身心因素又是影响生存质量的常见问题。因而中药配伍治疗大肠癌, 可以扶正祛邪, 在一定程度上改善机体病理生态状况的同时, 可稳定或缩小肿瘤体积, 维护或增强免疫重建, 减轻或避免毒性作用, 增强机体的受益反应, 进而提高患者的生存质量。

观察组患者不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。说明大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤是安全有效的, 不会引发过多不良反应, 具有较高安全性, 值得临床推广使用。但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较少, 观察时

间较短, 需要进一步扩大样本量和延长观察时间再进行探讨。大肠癌术后化疗联合加味升阳益胃汤是否为大肠癌患者术后的最佳治疗方案, 仍有待进一步探讨。

4 参考文献

- 1 桑旭, 林浩, 张甲, 朱婧妮, 杨青梅, 沙晓峰, 周后龙, 韦淑贞, 张闯. 2009-2011年淮安市大肠癌发病死亡情况分析. 现代肿瘤医学 2014; 22: 451-454
- 2 李德录, 吴春晓, 郑莹, 仲伟鉴, 吴凡. 上海市2003-2007年大肠癌发病率和死亡率分析. 中国肿瘤 2011; 20: 413-418
- 3 曹广, 陶振洲, 伍冀湘. 腹腔镜及开腹手术在大肠癌治疗中的临床应用及其对机体免疫功能的影响. 首都医科大学学报 2012; 33: 59-62
- 4 梁学敏, 谭康联, 张思奋, 朱一盼, 郭倩. 腹腔镜与开腹手术后大肠癌患者生存质量的评估及比较研究. 中国内镜杂志 2013; 19: 1145-1149
- 5 章安庆. 植入氟尿嘧啶缓释剂预防大肠癌术后复发的疗效观察. 安徽医药 2013; 17: 499-500
- 6 邹劲林, 汤聪, 彭培建, 宋平亮. 复发大肠癌230例的临床特征及再次根治性手术的价值. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 22-26
- 7 杨铮, 卢玉波, 李云峰, 万崇华, 罗家洪, 孟琼, 张晓馨. 大肠癌患者生命质量测定量表FACT-C(V4.0)中文版应用评价. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 8753-8756
- 8 邓珊, 胡兵, 沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究. 世界科学技术-中医药现代化 2012; 14: 1858-1862
- 9 金经美, 章永红. 从《内经》理论探讨中医对大肠癌的认识. 长春中医药大学学报 2014; 30: 545-547
- 10 江陈, 常家聪. 大肠癌的治疗方法研究进展. 安徽医药 2012; 16: 247-249
- 11 韩杰, 孙云, 吕炳蓉, 耿玮. 同时性多原发大肠癌外科治疗临床分析. 河北医药 2012; 34: 3610-3611
- 12 吴雪松, 王华, 孙锋, 路明亮, 和海玉, 魏东, 施智甜, 马俊, 舒杰. 替吉奥单药对比奥沙利铂、5-Fu/亚叶酸钙在大肠癌患者姑息手术后化疗的临床研究. 昆明医科大学学报 2014; 35: 88-90
- 13 李红. 奥沙利铂、亚叶酸钙联合5-FU联合治疗晚期大肠癌的疗效观察. 医学理论与实践 2013; 26: 2163-2164
- 14 卢艳琳, 沈克平, 何萍. 胃肠安方对大肠癌术后化疗患者生存质量及免疫功能的影响. 中医学报 2014; 29: 1101-1104
- 15 张芸, 李志明, 杨薇, 尹建华. 参附注射液联合化疗对中晚期大肠癌患者生存质量影响的研究. 湖北中医杂志 2014; 36: 4-5

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛, 郑州大学附属
郑州中心医院消化内科 河南省郑州市 450000

褚菲菲, 主治医师, 主要从事消化内科疾病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由褚菲菲与梁倩萍设计; 研究过程由王丽红与姜媛媛操作完成; 数据分析由杜晓林完成; 本论文写作由褚菲菲完成。

通讯作者: 褚菲菲, 主治医师, 450000, 河南省郑州市中原区桐柏路195号, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科。
cfcffcenter@126.com

收稿日期: 2016-03-13

修回日期: 2016-04-12

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-18

Effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer

Fei-Fei Chu, Qian-Ping Liang, Li-Hong Wang,
Xiao-Lin Du, Yuan-Yuan Jiang

Fei-Fei Chu, Qian-Ping Liang, Li-Hong Wang, Xiao-Lin Du, Yuan-Yuan Jiang, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Fei-Fei Chu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 195 Tongbai Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. cfcffcenter@126.com

Received: 2016-03-13

Revised: 2016-04-12

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-18

Abstract

AIM: To observe the effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer (CIK) cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer.

METHODS: Eighty-nine patients with advanced colorectal cancer treated at our hospital from January 2009 to December 2014 were selected and divided into a combination group (29 cases), a chemotherapy group (30 cases) and a CIK group (30 cases) by the random comprehensive equilibrium sequential method. The chemotherapy group was given mFOLFOX6 chemotherapy alone, the CIK group was given autologous CIK cell treatment alone, and the combination group was given mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cell treatment. The short-term effects, changes of T lymphocyte subsets (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 ratio) and adverse reactions of the three groups were observed.

RESULTS: There was a significant difference in short-term effects among the three groups ($P < 0.05$), and the clinical improvement rate was significantly higher in the combination group than in the chemotherapy group and CIK group (86.2% vs 53.3%, 56.67%, $P < 0.05$), while there was no significant difference between the chemotherapy group and CIK group ($P > 0.05$). There were no significant differences in CD3, CD4, CD8, or CD4/CD8 ratio among the three groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, CD3, CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio showed no significant changes in the

■背景资料

目前大肠癌发病率正按照每年约2%的速度递增, 在我国发病率和死亡率分别为30/10万和14/10万, 严重影响居民生活质量。而大多患者发现症状时医院检查已确诊为中晚期, 且给患者带来巨大痛苦, 严重影响机体免疫功能。

■同行评议者

姜春萌, 教授, 主任医师, 大连医科大学附属第二医院消化科; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

■ 研究前沿

自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)是新兴的抗肿瘤生物治疗新技术, 在临床中逐渐得到推广应用。该技术可以通过诱导多种细胞因子对肿瘤细胞产生杀伤作用, 增强疗效。该技术主要来源为T细胞, 可显著改善细胞免疫功能。

combination group ($P > 0.05$), while CD3, CD4, and CD4/CD8 in the chemotherapy group and CIK group were significantly decreased ($P < 0.05$), and CD8 significantly increased ($P < 0.05$). CD3, CD4, CD8, and CD4/CD8 ratio were significantly better in the combination group than in the chemotherapy group and CIK group ($P > 0.05$). The rate of adverse reactions was significantly lower in the combination group and CIK group than in the chemotherapy group (17.2%, 10.0% vs 46.7%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The short-term effects of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells for patients with advanced colorectal cancer are remarkable, and the CIK cell therapy can avoid the functional disorder of T lymphocyte subsets induced by chemotherapy and is associated with fewer adverse reactions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemotherapy; Autologous CIK cells; Colorectal cancer; T lymphocyte subsets

Chu FF, Liang QP, Wang LH, Du XL, Jiang YY. Effect of mFOLFOX6 chemotherapy combined with autologous CIK cells on T lymphocyte subsets in patients with advanced colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2279-2285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2279>

摘要

目的: 观察mFOLFOX6化疗配合自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响。

方法: 选取郑州大学附属郑州中心医院2009-01/2014-12收治的同时符合纳入和排除标准的晚期大肠癌患者89例, 将其采用随机综合平衡序贯法分为联合组(29例)、化疗组(30例)和CIK组(30例)。化疗组给予单纯mFOLFOX6方案化疗, CIK组给予单纯自体CIK细胞治疗, 联合组给予mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗。观察比较近期疗效、治疗前后3组患者T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)水平变化及不良反应。

结果: 3组近期疗效等级比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 且联合组临床获益率

远高于化疗组和CIK组(86.2% vs 53.3%, 56.7%)($P < 0.05$), 而化疗组和CIK组间比较无显著差异($P > 0.05$); 治疗前3组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后联合组无明显变化($P > 0.05$), 而化疗组和CIK组CD3、CD4和CD4/CD8均显著降低($P < 0.05$), CD8明显升高($P < 0.05$), 且治疗后联合组均明显优于化疗组和CIK组($P < 0.05$), 而化疗组和CIK组间比较无显著差异($P > 0.05$); 联合组不良反应发生率为17.2%, 化疗组为46.7%, CIK组为10.0%, 联合组和CIK组较化疗组显著降低($P < 0.05$).

结论: 采用mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗晚期大肠癌患者近期疗效显著, 且CIK细胞治疗可以避免化疗引起的T细胞亚群功能紊乱, 减少不良反应, 具有推广价值。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 化疗; 自体CIK细胞; 大肠癌; T淋巴细胞亚群

核心提示: 本文研究通过对比单纯mFOLFOX6和mFOLFOX6化疗配合自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)对晚期大肠癌患者临床疗效和对T淋巴细胞亚群CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平的影响, 并观察其安全性, 以确定联合治疗方案在晚期大肠癌患者中的应用价值, 为临床提供一种全新的改善其细胞免疫功能的高效安全方案。

褚菲菲, 梁倩萍, 王丽红, 杜晓林, 姜媛媛. mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(14): 2279-2285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2279.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i14.2279>

0 引言

大肠癌是临床常见恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内正按照每年约2%的速度递增。该病在经济较为发达的国家和地区比较多见, 且呈现出地域性特征。据统计^[1], 大肠癌在我国发病率和死亡率分别为30/10万和14/10万, 其发病率位居我国恶性肿瘤第3位, 死亡率位居第5位。该病早期并无特异性临床症状, 大多患者于常规体检时发现, 而发现症状时医院检查已确诊为中晚期, 常因此失去最佳手术治疗时机。而对于晚期大肠癌患者来说, 化疗是最为常用手段, 但是疗效并不理想, 且对患者免疫功能产

表 1 两组一般资料统计学分析

因素	联合组 (n = 29)	化疗组 (n = 30)	CIK组 (n = 30)	χ^2 值/ <i>P</i> 值	<i>P</i> 值
性别				0.152	0.684
男	14	17	15		
女	15	13	15		
年龄(岁)	57.6±9.7	57.5±9.6	57.5±9.3	0.032	0.897
病程(年)	3.3±0.8	3.1±0.7	3.2±0.7	0.449	0.633
疾病类型					
管状腺癌	9	12	10	0.120	0.857
黏液腺癌	8	6	7	0.205	0.726
乳头状腺癌	4	5	6	0.032	0.897
其他	8	7	7	0.027	0.980
转移部位					
肝	10	13	12	0.133	0.628
肺	7	10	11	0.211	0.615
盆腹腔	9	6	7	0.482	0.513
淋巴结	7	9	8	0.026	0.932
其他	4	3	3	0.004	0.932

CIK: 自体细胞免疫疗法.

生一定不良影响,加之长期受到疾病折磨,多器官和系统功能受累,也会在一定程度上影响机体免疫功能^[2]. 自体细胞免疫疗法(cytokine-induced killer, CIK)是新兴的抗肿瘤生物治疗新技术,随着分子免疫学和细胞生物学的不断发展,该治疗方法在临床中逐渐得到广泛推广. CIK治疗技术通过诱导多种细胞因子对肿瘤细胞产生杀伤作用,起到抗肿瘤作用,其主要来源为T细胞^[3]. 为探究mFOLFOX6化疗方案配合自体CIK细胞对晚期大肠癌患者临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响,特对59例患者采用前瞻性对照方法开展试验研究,以期临床抗肿瘤治疗提供安全高效的方案.

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学附属郑州中心医院2009-01/2014-12收治的同时符合纳入和排除标准的晚期大肠癌患者89例,将其采用随机综合平衡序贯法分为联合组(29例)、化疗组(30例)和CIK组(30例). 所有患者均符合张天泽于2005年主编的《肿瘤学》^[4]关于晚期大肠癌诊断标准,且符合医院医学研究试验伦理条件. 89例患者中,男46例,女43例,年龄47-69岁,平均57.6岁±9.5岁,病程2-5年,平均3.2年±0.7年;病理类型:管状腺癌31例,黏液腺癌21例,乳头状腺癌

15例,其他22例;转移部位:肝35例、肺28例、盆腹腔22例、淋巴结24例,其他10例;临床分期:均为T_nN_mM₁期. 经统计学分析可知,3组一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1). 纳入标准: (1)符合诊断标准,且经病理组织学诊断为晚期,年龄20-70岁; (2)影像学检查显示可测量病灶; (3)预期生存时间>3 mo; (4)自愿签署本研究知情同意书. 排除标准: (1)合并严重精神系统障碍,无法正常沟通交流者; (2)合并重要器官功能不全者; (3)存在药物过敏,严重细菌或病毒感染; (4)近2 wk内进行其他抗肿瘤治疗者; (5)同时参加其他研究,或对本研究所有治疗方案存在禁忌证者. 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:50 mg;批准文号:国药准H20000337),亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:15 mg;批准文号:国药准字H20000418),氟尿嘧啶(通化茂祥制药有限公司,规格:10 mL:0.25 g;批准文号:国药准字H22023469),复方甘草酸苷(乐普药业股份有限公司,规格:25 mg;批准文号:国药准字H20073723),托烷司琼(山东益康药业股份有限公司,规格:5 mL:5 mg;批准文号:国药准字H20052675),昂丹司琼(宁波天衡药业股份有限公司,规格:8 mg;批准文号:国药准字H20057259),流式细胞分析仪(美国贝克曼库

■ 相关报道

自体CIK细胞通过体外培养多种抑制肿瘤细胞的因子,并将其回输后,不仅可以抑制肿瘤细胞增殖分化,控制病情进展,还可避免化疗导致的免疫功能紊乱和T淋巴细胞亚群紊乱,尤其是CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等均可间接增强肿瘤细胞杀灭作用.

■ 创新盘点

本文研究将mFOLFOX6化疗方案联合CIK在晚期大肠癌患者中的应用效果作为重点,以化疗和生物治疗结合应用方式作为一种全新的尝试和探讨,为此类患者治疗提供一种更为高效安全的方案,可能成为晚期大肠癌患者治疗新的突破口,给肿瘤治疗带来新的希望。

表 2 两组患者近期疗效和临床获益率比较 *n*(%)

分组	联合组(<i>n</i> = 29)	化疗组(<i>n</i> = 30)	CIK组(<i>n</i> = 30)	χ^2 值/ <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
完全缓解	14(48.3)	7(23.3)	8(26.7)	2.683	0.012
部分缓解	11(37.9)	9(30.0)	9(30.0)		
稳定	3(10.3)	9(30.0)	8(26.7)		
进展	1(3.4)	5(16.7)	5(16.7)		
临床获益率	25(86.2) ^{abc}	16(53.3)	17(56.7)	6.039	0.017

^a*P*<0.05 vs 化疗组; ^c*P*<0.05 vs CIK组. CIK: 自体细胞免疫疗法.

尔特有限公司, 型号: FC500 MCL/MPL)、免疫溶血仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: ACCESS2).

1.2 方法

1.2.1 化疗组患者给予单纯mFOLFOX6方案化疗: 第1天: 奥沙利铂剂量为85 mg/m², 静脉滴注2 h; 亚叶酸钙剂量为400 mg/m², 静脉滴注2 h; 氟尿嘧啶剂量为400 mg/m²静脉注射; 第2天和第3天: 氟尿嘧啶剂量为1200 mg/(m²·d)静脉滴注, 1次/d; 第4-14天: 休息. 每2 wk记为1个化疗周期, 持续化疗3个周期.

1.2.2 CIK组患者给予单纯自体CIK细胞治疗: 于每个化疗周期开始前1 wk使用血细胞分离机(深圳市维斯比生物科技发展有限公司, 型号: DM1424)采取所有患者外周血单个核细胞, 并将其送至实验室, 以制备自体CIK细胞, 培养2 wk后, 将成熟的细胞于每周期化疗结束后1 wk回输给对应患者.

联合组患者给予mFOLFOX6化疗方案联合自体CIK细胞治疗: 方法分别参照化疗组和CIK组.

1.2.3 注意事项: 治疗过程中避免使用其他抗肿瘤治疗药物或措施, 如患者出现白细胞减少, 可给予白介素(interleukin, IL)-11或促红细胞生成素支持治疗; 若出现便秘、腹泻等不良反应, 可酌情给予止泻药、润滑剂、肠道收敛剂等对症治疗; 若发生肝损害, 应及时给予复方甘草酸苷等保肝药物治疗; 给予托烷司琼、昂丹司琼等药物防治呕吐, 并预防性给予抗生素避免感染, 同时依据癌痛程度、性质和原因等选择镇痛剂, 及时给予疼痛控制.

1.2.4 观察指标: 观察比较两组患者近期疗效、治疗前后T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)水平变化以及不良反应等. 其中CD3、CD4、CD8、CD4/CD8采用流式细胞

分析仪、免疫溶血仪对外周血进行检测, 所有试剂盒均为配套产品. 近期疗效采用参照《肿瘤学》标准, 分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展, 其中完全缓解: 所有病灶消失, 且维持时间至少4 wk; 部分缓解: 所有病灶总体积缩小30%以上, 且维持时间至少4 wk; 稳定: 所有病灶体积总和缩小少于30%, 或增加少于20%; 进展: 所有病灶体积总和增加至少为20%. 临床获益率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数.

统计学处理 利用SPSS19.0软件工具对上述数据处理分析, 以mean±SD表示CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平等计量资料, 采用重复测量方差分析, 以(%)表示近期疗效、临床获益率和不良反应等计数资料, 两样本比较采用 χ^2 检验, 两样本间等级比较采用*F*检验. 以上数据检验结果均以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 近期疗效和临床获益率比较 联合组完全缓解、部分缓解、稳定和进展与化疗组、CIK组等级比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 且联合组临床获益率较化疗组和CIK组远远升高(86.2% vs 53.3%, 56.7%), 差异有统计学意义(*P*<0.05), 而化疗组和CIK组近期疗效和临床获益率均无显著差异(*P*>0.05)(表2).

2.2 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平变化 治疗前联合组CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平和化疗组、CIK组相比差异均无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后联合组CD3、CD4和CD4/CD8均稍微降低(*P*>0.05), CD8稍微升高(*P*>0.05), 而化疗组和CIK组CD3、CD4和CD4/CD8均远远降低(*P*<0.05), CD8显著升高(*P*<0.05), 治疗后联合组各项因子水平均较化疗组和CIK组显著改善(*P*<0.05), 而化疗组和

表 3 两组患者治疗前后CD3、CD4、CD8、CD4/CD8水平变化

项目	联合组(<i>n</i> = 29)	化疗组(<i>n</i> = 30)	CIK组(<i>n</i> = 30)	Z值	P值
CD3(%)					
治疗前	64.1 ± 5.3	63.9 ± 5.1	64.0 ± 5.2	0.132	0.896
治疗后	63.5 ± 5.2 ^{ce}	60.1 ± 4.7 ^a	60.2 ± 4.6 ^b	2.675	0.005
CD4(%)					
治疗前	39.1 ± 4.5	38.9 ± 4.7	39.0 ± 4.6	0.163	0.862
治疗后	38.7 ± 4.7 ^{ce}	34.2 ± 4.8 ^a	34.5 ± 4.7 ^a	3.596	0.000
CD8(%)					
治疗前	24.8 ± 5.2	24.9 ± 5.3	24.9 ± 5.2	0.071	0.948
治疗后	25.1 ± 4.7 ^{ce}	29.6 ± 4.9 ^a	29.3 ± 4.8 ^a	3.544	0.000
CD4/CD8					
治疗前	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.832	0.311
治疗后	1.7 ± 0.4 ^{ce}	1.2 ± 0.3 ^a	1.3 ± 0.3 ^a	5.136	0.000

^a*P* < 0.05 vs 本组治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 化疗组; ^e*P* < 0.05 vs CIK组. CIK: 自体细胞免疫疗法.

CIK组差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表3).

2.3 不良反应比较 联合组治疗过程中有1例白细胞减少、1例肝功能损害、3例恶心呕吐, 不良反应发生率为17.2%(5/29); 化疗组有2例白细胞减少、2例中性粒细胞减少、3例肝功能损害、5例恶心呕吐、2例发热, 不良反应发生率为46.7%(14/30); CIK组有3例轻微体温升高, 不良反应发生率为10.0%(3/30). 所有不良反应患者均经对症处理后好转, 且联合组和CIK组不良反应发生率均远远低于化疗组(*P* < 0.05), 而联合组和CIK组间差异无统计学意义(*P* > 0.05).

3 讨论

随着大肠癌发病率不断升高, 该病已成为严重威胁人类生命的常见恶性肿瘤类型. 该病发病机制目前尚未明确, 和饮食结构、生活方式、运动习惯、遗传和环境等因素均存在紧密关联. 既往研究资料显示^[5,6], 长期高脂肪、高蛋白、低纤维膳食、肥胖、缺乏运动等均是影响大肠癌病发的独立危险因素, 其中约80%患者由癌前病变大肠腺瘤进展而来, 抑癌基因失火、基因过度表达等均对此病理改变过程起到一定刺激和促进作用. 多数患者在确诊时已表现出便血、消瘦、肠道梗阻等中晚期症状, 而晚期大肠癌预后极差, 其5年生存率仅为8%左右^[7]. 而有效率和安全性是确定晚期大肠癌患者临床治疗方案应当首要解决的问题, 其目的在于控制病情进展, 改善生活质量, 延长生

存期. 氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂等均是晚期大肠癌常用化疗药物, 全身性化疗手段可以将患者中位生存期延长20 mo左右, 但是化疗不良反应明显, 体质下降、免疫功能受损、生活质量较差等均是长期化疗患者无可避免的结局^[8,9]. T淋巴细胞亚群水平失调, 免疫功能低下, 由此导致的感染、发热等不良反应又会进一步拉低患者生活质量, 甚至加重病情.

mFOLFOX6化疗方案是利用奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶序贯疗法增强疾病控制效果, 从而改善近期疗效. 在晚期大肠癌患者临床治疗中, 此方案成效显著, 较单药和常规化疗方案相比较, 临床获益率显著升高. 但是mFOLFOX6化疗方案也存在明显不足: 不良反应多, 免疫功能受抑制程度严重, T淋巴细胞亚群水平严重紊乱等^[10]. 其中CD3存在于T淋巴细胞表面, 和其抗原受体相连, 在T细胞信号传导过程中起着重要作用; CD4是重要的免疫细胞因子, 在免疫应答中扮演重要角色, 能够改善机体免疫功能, 也可以直接对抗微生物入侵; CD8是重要的T淋巴细胞亚群, 在肿瘤细胞和病毒感染细胞杀伤中作用显著, 可知CD4/CD8在判断机体免疫功能和疾病辅助诊断中具有较高应用价值, 可以反映机体免疫功能强弱^[11]. 而晚期大肠癌患者由于长期受到疾病折磨、侵袭, 再加上化疗药物的应用, 使得CD3、CD4和CD4/CD8均较正常健康人群显著升高, 而CD8显著降低, 表明机体免疫功能受抑制程度较为严重^[12]. 故而采用合理有效方法, 既可增

应用要点

本文研究将mFOLFOX6化疗方案联合CIK对晚期大肠癌患者T淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8和CD4/CD8)水平和临床疗效进行深入探究, 为此类患者提供一种全新治疗方案.

■名词解释

自体细胞免疫疗法(CIK): 是生物免疫疗法中一种全新技术, 通过将患者体内的单核核细胞利用科技手段提取、体外培养, 并赋予杀灭病毒的抗原信息, 输注体内, 使其成为专门攻击杀伤病毒的“细胞导弹”, 与此同时, 并不会损伤机体正常细胞和组织。

强疾病控制疗效, 减少不良反应, 同时又要改善机体免疫功能, 减轻受抑制程度是晚期大肠癌患者治疗方案选择重中之重, 对改善疗效和生活质量具有至关重要的意义。

自体CIK细胞疗法利用血细胞分离机将患者外周血单个核细胞分离出多种具有免疫特性的细胞因子, 如CD3、CD8、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-1等, 于化疗导致的免疫功能受损程度最为严重时将其回输, 以改善免疫功能, 同时增强杀灭肿瘤因子的活性^[13]。自体CIK细胞同时具有T淋巴细胞特有的抗癌活性和自然杀伤细胞特有的非限制性杀瘤活性, 对多种恶性肿瘤细胞杀伤活性均比较强, 可高达85%, 在过继性细胞免疫治疗中占据重要位置^[14]。相关研究^[15,16]指出, 自体CIK细胞通过体外培养多种抑制肿瘤细胞的因子, 并将其回输后, 不仅可以抑制肿瘤细胞增殖分化, 控制病情进展, 还可改善免疫功能和T淋巴细胞亚群水平, 尤其是CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等均可以间接增强肿瘤细胞杀灭作用。本研究结果中, 联合组近期疗效、临床获益率和不良反应发生率均显著优于化疗组和CIK组, 且前者CD3、CD4、CD8和CD4/CD8等各项因子和治疗前比较均无显著变化, 而后两组各项因子水平均严重紊乱, 表明mFOLFOX6化疗方案可以对免疫功能造成一定抑制作用, 而自体CIK细胞可以改善近期疗效, 同时避免因化疗导致的免疫功能紊乱, 分析其中原因为: (1)CIK细胞回输可以对肿瘤细胞产生直接杀伤作用, 改善近期疗效, 同时也使得病灶体积缩小, 对机体免疫功能的抑制作用减弱; (2)CIK细胞可以诱导肿瘤细胞凋亡, 间接改善机体免疫系统和功能; (3)自体CIK细胞回输可以增强T淋巴细胞功能和活性, 最终稳定其亚群因子水平。

总之, mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞治疗晚期大肠癌患者近期效果显著, 临床获益率较高, 且细胞免疫功能和T淋巴细胞亚群水平受抑程度明显改善, 同时不良反应少, 值得临床推广应用。本研究仍存在以下不足: (1)本研究持续时间较长, 且所选患者体质不同, 自身免疫功能也存在一定差异, 可能导致结果存在一定偏差; (2)此种治疗方案尽管近期疗效显著, 但远期疗效和生存率未做观察比较, 尚不明确; (3)mFOLFOX6化疗配合自体CIK细胞尽

管取得一定成效, 但并不能彻底治愈, 只能在一定程度上缓解病情, 延缓进展速度, 仍需进一步探讨研究。

4 参考文献

- 戴辉, 祝顺均, 李莉, 徐佩玉. 2013年上海市奉贤区泰日社区大肠癌筛查结果. 职业与健康 2015; 31: 3004-3006
- 宿濛, 张睿, 王哲, 秦宝丽. 西妥昔单抗联合FOLFIRI方案治疗大肠癌肝转移的近期疗效观察. 肿瘤学杂志 2015; 21: 491-495
- 安东建. DC/CIK细胞治疗对白细胞、红细胞、血小板和淋巴细胞的影响. 中国现代医生 2015; 53: 16-18
- 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学. 天津, 天津技术出版社, 2005: 269
- Jensen NF, Agama K, Roy A, Smith DH, Pfister TD, Rømer MU, Zhang HL, Doroshow JH, Knudsen BR, Stenvang J, Brünner N, Pommier Y. Characterization of DNA topoisomerase I in three SN-38 resistant human colon cancer cell lines reveals a new pair of resistance-associated mutations. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 56 [PMID: 27029323 DOI: 10.1186/s13046-016-0335-x]
- 任建松, 石菊芳, 张洪召, 刘骞, 张月明, 邹霜梅, 张凯, 代敏. 2012-2013年中国城市人群大肠癌筛查结果初步分析. 中华预防医学杂志 2015; 49: 441-443
- 王红丽. 替吉奥治疗晚期大肠癌的疗效及毒副反应观察. 中国现代药物应用 2015; 9: 128-129
- Nakayama G, Tanaka C, Uehara K, Mashita N, Hayashi N, Kobayashi D, Kanda M, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Koike M, Nomoto S, Fujiwara M, Ando Y, Kodera Y. The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 847-855 [PMID: 24577566 DOI: 10.1007/s00280-014-2416-x]
- 沈冬亚, 谢海棠, 陈尧, 肖坚, 张伟, 张雪, 周宏灏. MTHFR, GSTP1, ERCC1基因多态性与结直肠癌FOLFOX化疗方案疗效相关性研究. 中国临床药理学与治疗学 2015; 20: 75-81, 85
- Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, Beachler C, Sheikh H, Harvey HA, Mackley HB, McKenna K, Staveley-O'Carroll K, Poritz L, Messaris E, Stewart D, Sivik J, El-Deiry WS. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13: 119-126 [PMID: 24461492 DOI: 10.1016/j.clcc.2013.11.001]
- 冯国光, 陈峰, 丁新德, 朱松明, 高铭, 顾志相. 大肠癌局部微环境中细胞免疫功能状况与预后的关系. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2297-2300
- 萧剑军, 彭杰文, 贺景焕, 江小梅, 何洁冰. 晚期大肠癌患者化疗前后T淋巴细胞亚群检测的临床价值. 肿瘤防治研究 2010; 37: 931-934
- 方慧云, 程伟民, 李晓玲, 季明芳. CIK细胞治疗晚期大肠癌的临床研究. 实用癌症杂志 2014; 29: 1008-1009, 1012
- 郭增清, 叶韵斌, 余家密, 王晓杰, 陈明水, 陈秀容. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗治疗晚期结直肠癌

- 15 癌的临床观察. 肿瘤研究与临床 2012; 24: 663-666
方娜, 满昌峰, 徐娟, 彭辉勇, 蒋鹏程, 范钰. 树突状细胞联合细胞因子诱导的杀伤细胞对人大肠癌SW620细胞增殖和端粒酶活性的影响. 中华实验外

- 16 科杂志 2013; 30: 2302-2304
童刚领, 农巧红, 秦洁, 申东兰, 余振东, 王树滨. 自体CIK细胞治疗对恶性肿瘤患者免疫功能和生活质量的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2015; 22: 504-508

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



■同行评价

本文将化疗和生物治疗进行结合, 今后可能成为大肠癌治疗新的突破口. 整体思路清晰, 写作条理性较好, 对指导大肠癌治疗提供较好的临床思路. 研究的探索方向给肿瘤治疗带来新的希望.

以腰椎转移症状为首发表现的食管神经内分泌癌1例

薄 华, 黄颖秋

■背景资料
神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 是发生自神经内分泌细胞的一类恶性肿瘤。食管 NEC 约占食管恶性肿瘤的 0.05%-7.60%。因发病率较低, 临床上对该病的认识及治疗均存在一定局限性。

薄华, 黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

薄华, 主治医师, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 本课题由薄华与黄颖秋共同设计; 临床资料及撰写由薄华完成; 文章由黄颖秋审阅。

通讯作者: 薄华, 主治医师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院; 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科. bohua0205@163.com
电话: 024-42215138

收稿日期: 2016-03-05
修回日期: 2016-04-01
接受日期: 2016-04-14
在线出版日期: 2016-05-18

One case of neuroendocrine carcinoma of the esophagus with symptoms of lumbar spinal metastasis as initial manifestation

Hua Bo, Ying-Qiu Huang

Hua Bo, Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co., Ltd, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hua Bo, Attending Physician, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group) Co., Ltd, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. bohua0205@163.com

Received: 2016-03-05
Revised: 2016-04-01
Accepted: 2016-04-14
Published online: 2016-05-18

Abstract

Neuroendocrine carcinoma is a malignant

tumor that arises from cells of the endocrine and nervous systems. Here we report a case of neuroendocrine carcinoma of the esophagus with symptoms of lumbar spinal metastasis as initial manifestation. A 52-year-old male patient presented with abdominal pain, low back pain, and weight loss for half a month. Gastroscopic and pathological examinations suggested a diagnosis of esophageal carcinoma. Immunohistochemical staining revealed esophageal small cell neuroendocrine carcinoma. Enhanced MRI showed multiple metastatic lesions in the liver, as well as thoracolumbar and lumbosacral vertebral bone marrow infiltration. After three cycles of etoposide chemotherapy, the symptoms of the patient improved.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lumbar spinal metastasis; Neuroendocrine carcinoma; Carcinoma of the esophagus

Bo H, Huang YQ. One case of neuroendocrine carcinoma of the esophagus with symptoms of lumbar spinal metastasis as initial manifestation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(14): 2286-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2286>

摘要

神经内分泌癌是发生自神经内分泌细胞的一类恶性肿瘤。本文报道以腰椎转移症状为首发表现的食管神经内分泌癌1例, 患者, 男性, 52岁, 以腹痛、腰痛、消瘦半月入院。胃镜及病理: 食管癌。免疫组织化学: 食管小细胞神经内分泌癌。肝脏增强MRI: 肝脏多发转移瘤。胸、腰椎MRI: 胸腰骶椎体骨髓浸润。本例患者应用依托泊苷等化疗3疗

■同行评议者
傅剑华, 教授, 博士生导师, 中山大学附属肿瘤医院胸外科; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

程, 症状有所好转.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腰椎转移; 神经内分泌肿瘤; 食管癌

核心提示: 食管源性神经内分泌癌是一种低发病率, 侵袭性生长的恶性肿瘤, 易发生转移、男性、中老年及食管下段诊断主要依赖胃镜活检病理检查, 治疗方式包括化疗、放疗、手术治疗等, 预后差.

薄华, 黄颖秋. 以腰椎转移症状为首表现的食管神经内分泌癌1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(14): 2286-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i14.2286>

0 引言

神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)少见, 食管源性NEC更加少见, 现就1例就诊于本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科的小细胞食管NEC的临床病例报道如下.

1 病例报告

男, 52岁, 2015-09因腹痛、腰痛、消瘦半月就诊于本钢总院消化内科, 疼痛位于上腹及脐周, 阵发性, 闷痛, 伴腰痛, 无放散, 偶有进食后恶心, 体质量减轻3 kg. 吸烟史: 30年, 20支/d, 查体: 血压: 120/75 mmHg, 呼吸16次/min, 脉搏82次/min, 周身无出血点, 腹软, 上腹及脐周压痛, 肝脾肋下未触及, 腰骶部压痛, 无放散痛, 四肢肌力正常. 肝功能及血常规无异常. 肿瘤标志物: 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)>1000 ng/mL. 肺CT: 腹膜后肿大淋巴结. 胃镜(图1): 距门齿40 cm可见占据管腔1/3的溃疡, 底附污秽苔, 周围黏膜呈结节样增生. 胃镜病理(图2): 癌细胞圆形或多角形为主, 大小一致, 胞浆较少, 核染色质粗糙, 癌细胞成片状排列, 浸润性生长. 免疫组织化学(图3): 食管小细胞恶性肿瘤, 支持小细胞NEC. CK5/6(-), P40(-), CK8/18(-), CEA(少数+), CDX-2(零星+), C-erB-2(-), CD56(少数+), Syn(+), Ki67(+)60%. 肝脏增强MRI: 肝脏多发转移瘤, 腹膜后多发肿大淋巴结, 肝脏多发小囊肿. 胸、腰椎MRI(图4): 胸腰骶椎体信号异常, 确诊骨髓浸润. 本例患者应用依托泊苷等化疗3疗程.



图1 胃镜. 距门齿40 cm, 占据管腔1/3的溃疡, 底附污秽苔, 周围黏膜呈结节样增生.

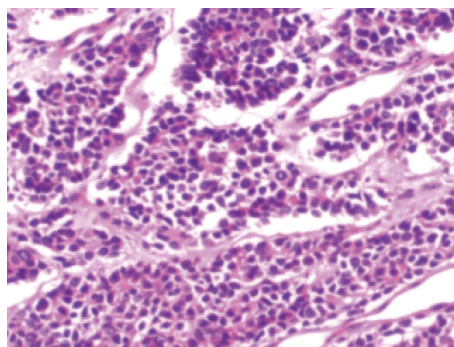


图2 胃镜病理(H&E染色×10). 染色癌细胞圆形或多角形为主, 大小一致, 胞浆较少, 核染色质粗糙, 癌细胞呈片状排列, 浸润性生长.

2 讨论

NEC是发生自神经内分泌细胞的一类恶性肿瘤^[1]. 自1952年英国科学家Mckeown^[2]首次报道食管小细胞NEC以来, 国内外报道食管NEC的文献逐渐增多, 约占食管恶性肿瘤的0.05%-7.60%^[3]. 发生于食管的NEC很少见, 组织发生可能为食管黏膜基底层的嗜银细胞或多潜能原始干细胞. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系肿瘤分类将其分为小细胞、大细胞和混合性腺NEC三类^[4]. 根据肿瘤有无激素分泌亢进引起的相关症状将神经内分泌肿瘤分为两大类-功能性和无功能性. 食管NEC患者常有严重吸烟史^[4], 男女比例约2:1, 好发于中老年及食道中下段^[5], 以胸骨后疼痛, 进食后梗阻感, 吞咽困难, 上腹痛等为首发症状.

胃镜下肿瘤为溃疡型, 伞型新生物, 亦有病变表现为黏膜下隆起型或带蒂息肉样, 病理联合免疫组织化学标记是确诊食管NEC的主要依据, 神经内分泌标志物Syn、CgA为必须检测项目, 其二者阳性率较高^[5].

■ 相关报道

1952年Mckeown首次报道1例食道小细胞癌以来, 有关食管NEC的研究被陆续报道, 诊断及治疗方法有一定的研究, 但缺乏深入的报道.

■ 参考文献

小细胞源性食管NEC预后差, 无有效治疗方法, 治疗方式包括化疗和放疗及手术治疗等, 主要依靠手术治疗.

应用要点

本文有益于增加临床医生和病理医生对食管NEC的认识, 通过病例报道, 增加对该病诊断及治疗的认识.

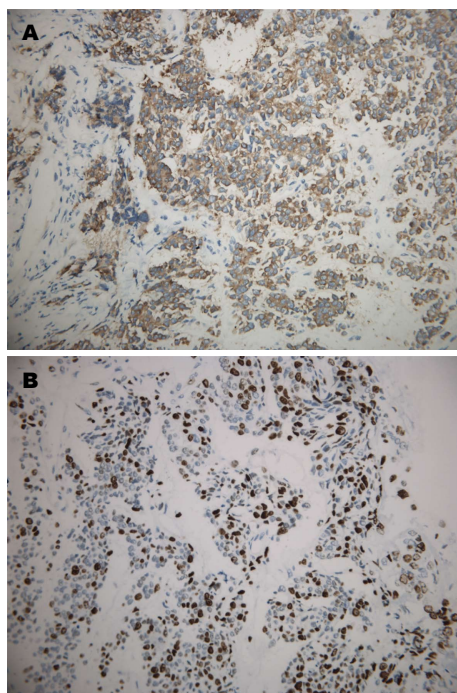


图 3 胃镜病理免疫组织化学小细胞神经内分泌癌($\times 40$). A: Syn(+); B: Ki67(+) 60% .

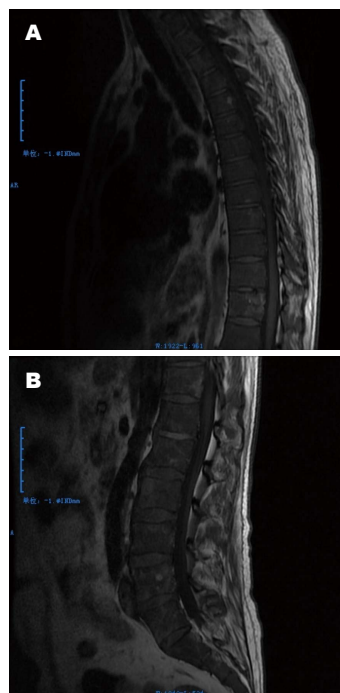


图 4 患者MRI. A: 胸椎MRI. 胸椎椎体信号异常, 为骨髓浸润; B: 腰椎MRI. 腰椎椎体信号异常, 为骨髓浸润. MRI: 磁共振成像.

食管NEC需要与食管平滑肌瘤、食管息肉等良性病变鉴别. 食管NEC的治疗方式包括化疗、放疗、手术治疗等. 手术治疗是目前有可能治愈该病的主要方法. 药物治疗主要为 α 干扰素和生长抑素类似物, 研究显示局部治疗联合全身治疗的疗效明显优于单纯局部治疗^[6,7].

总之, 食管NEC是一种低发病率、侵袭性生长的恶性肿瘤, 易发生转移, 预后较差, 诊断主要依赖胃镜活检病理检查, 需与胃食管反流病、食管良性肿瘤等进行鉴别, 应早期发现、早诊断, 早治疗以延长患者的生存期.

3 参考文献

- 1 Grote TH, Macon WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988; 93: 370-375 [PMID: 2827965]
- 2 Mckeown F. Oat-cell carcinoma of the oesophagus. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64: 889-891

- 3 [PMID: 13000600 DOI: 10.1002/path.1700640420] 袁柏思, 金鑫鑫, 刘炯, 路又可, 杨妙芳, 王少东, 季洪赞, 汪芳裕. 食管神经内分泌癌: 临床病例回顾性分析. *胃肠病学* 2014; 19: 139-142
- 4 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010
- 5 Huang Q, Wu H, Nie L, Shi J, Lebenthal A, Chen J, Sun Q, Yang J, Huang L, Ye Q. Primary high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 42 resection cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 467-483 [PMID: 23426118 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826d2639]
- 6 Lu XJ, Luo JD, Ling Y, Kong YZ, Feng LL, Zhou J, Wang F. Management of small cell carcinoma of esophagus in China. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1181-1187 [PMID: 23609140 DOI: 10.1007/s11605-013-2204-7]
- 7 Zhu Y, Qiu B, Liu H, Li Q, Xiao W, Hu Y, Liu M. Primary small cell carcinoma of the esophagus: review of 64 cases from a single institution. *Dis Esophagus* 2014; 27: 152-158 [PMID: 23639106 DOI: 10.1111/dote.12069]

同行评价

食管NEC是一种低发病率, 侵袭性生长的恶性肿瘤, 本文所报道的病例有一定的临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

李欣 教授
承德医学院

陈贻胜 教授
福建省立医院

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

刘三光 副教授
河北医科大学第二医院普外科

程明亮 教授
贵州医科大学附属医院感染科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

郭长江 研究员
中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

沈志勇 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

金博 主任医师
中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

时永全 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院消化内科

金海燕 教授
延边大学附属医院消化内科

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部,医学影像科

志谢

王成锋 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

王从俊 副教授
上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王晓东 主任医师
四川大学华西第二医院

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

吴灵飞 教授
汕头大学医学院第二附属医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

向晓星 主任医师
苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

颜学兵 教授
徐州医学院附属医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院



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



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 5 月 28 日 第 24 卷 第 15 期 (Volume 24 Number 15)



15/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年5月28日 第24卷 第15期 (总第527期)

述评

- 2289 非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR

段兴平, 孟强, 刘克辛

- 2298 重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题

王金环, 孟庆华

基础研究

- 2304 小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响

徐劲, 彭燕

临床研究

- 2312 PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况

张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音

- 2319 COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系

李向阳, 卢文杰

文献综述

- 2324 胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展

李康, 聂玉强

- 2331 胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉

- 2336 从“HBV drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展

冷雪君, 颜学兵

- 2347 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展

贺珊, 廖长秀

- 2355 肠道微生物与其相关疾病

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰

- 2361 肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊

研究快报

- 2368 电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华

临床经验

- 2374 口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值
管建明, 邓中民
- 2379 慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性
蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚
- 2384 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响
赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊
- 2390 胆囊形态折叠与胆囊结石的关系
梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁
- 2394 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响
王仲征, 应武江, 孟祥娣
- 2400 住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素
吴梅鹤
- 2406 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果
王绍强, 王启荣
- 2410 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用
柴小兵, 罗金键
- 2415 护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响
何金玲, 戴彦成
- 2421 小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点
冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震
- 2429 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立
赵洪刚, 焦妍, 张遵城
- 2434 腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例
王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭

病例报告

- 2438 腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征
曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲

附 录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志 谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2303 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2311 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2367 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2373 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2378 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2399 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2420 《世界华人消化杂志》正文要求
2444 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院胃肠外科. 多年来致力于胃肠道肿瘤的临床与基础研究. 现任普通外科、胃肠外科副主任, 江苏省重点专科普通外科学科带头人、江苏省医学重点人才、省卫生拔尖人才、省“333工程”、省“六大人才高峰”培养对象、国家自然科学基金一审评审专家、中国博士后基金评审专家. 担任《世界华人消化杂志》、《中华实验外科杂志》等多家杂志编委. 主持国家自然科学基金2项, 参与省级及以上科研课题11项, 多次获江苏省、扬州市科技进步奖及新技术引进奖, 发表180余篇学术论文, 被SCI收录31篇, MEDLINE收录35篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 15 May 28, 2016

EDITORIAL

- 2289 Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis

Duan XP, Meng Q, Liu KX

- 2298 Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients

Wang JH, Meng QH

BASIC RESEARCH

- 2304 Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats

Xu J, Peng Y

CLINICAL RESEARCH

- 2312 Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma

Zhang JN, Liu Y, Gao JB, Xie XL, Guo DD, Li JY

- 2319 Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma

Li XY, Lu WJ

REVIEW

- 2324 Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer

Li K, Nie YQ

- 2331 Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer

Huang XH, Song YG, Liu CL, Guan XH

- 2336 Status and development of anti-HBV drugs based on "HBF drug watch"

Leng XJ, Yan XB

- 2347 Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways

He S, Liao ZX

- 2355 Gut microbiota and related diseases

Zhang PW, Yang CW, Ji SN, Wang B

- 2361 Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors

Si YC, Miao WN, He JY, Wang XF, Wang YL, Ding WJ

RAPID COMMUNICATION

- 2368 Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation

Zhang W, Li Y, Luo FL, Zhou SY, Zheng QH

CLINICAL PRACTICE

- 2374 Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions
Guan JM, Deng ZM
- 2379 Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B
Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG
- 2384 Lial polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function
Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ
- 2390 Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation
Liang FS, Zhang B, Lan YX, Liang J, Ding J
- 2394 Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels
Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD
- 2400 Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition
Wu MH
- 2406 Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis
Wang SQ, Wang QR
- 2410 Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy
Chai XB, Luo JJ
- 2415 Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery
He JL, Dai YC
- 2421 Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT
Feng Q, Li Q, Hu Y, Wang QX, Hu DY, Li Z
- 2429 Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis
Zhao HG, Jiao Y, Zhang ZC
- 2434 Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases
Wang MJ, Yang YN, Chen ZQ, Yang XF, Xie M

CASE REPORT

- 2438 Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma
Qu LJ, Zhang HB, Gao J, Ge XX, Wang XZ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 15 May 28, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 255001, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR

段兴平, 孟强, 刘克辛

段兴平, 孟强, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273580, 81473280, 81302826; 辽宁省重点实验室基金资助项目, No. LZ2015027.

作者贡献分布: 本文综述由段兴平与孟强完成; 刘克辛审校。

通讯作者: 刘克辛, 教授, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室。
kexinliu@dlmedu.edu.cn
电话: 0411-86110407

收稿日期: 2016-01-20

修回日期: 2016-03-17

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-05-28

Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis

Xing-Ping Duan, Qiang Meng, Ke-Xin Liu

Xing-Ping Duan, Qiang Meng, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273580, 81473280 and 81302826; Provincial Key Laboratory Project of Liaoning, No. LZ2015027.

Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2016-01-20

Revised: 2016-03-17

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a very common chronic liver disease all over the world. The high incidence of NAFLD is closely related to obesity, diabetes and metabolic disorders. Insulin resistance and dyslipidemia following the hepatic proinflammatory response and fibrosis are the primary features of NAFLD deterioration. Nuclear receptor farnesoid X receptor (FXR) regulates lipid metabolism and homeostasis. Clarification of FXR function and features can provide a better understanding of the pathophysiological characteristics of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and illuminate the mechanism of NAFLD/NASH potential therapeutic targets. FXR activation can inhibit the de novo hepatic lipogenesis, improve insulin sensitivity and protect against bile acid-induced cytotoxicity. Clinical studies indicated that FXR agonists or modulators are very promising for the clinical treatment of NAFLD and NASH. This review focuses on the important regulatory role of FXR in NASH.

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

Key Words: Farnesoid X receptor; Non-alcoholic steatohepatitis; Bile acid; Hepatic steatosis; Hepatic fibrosis

Duan XP, Meng Q, Liu KX. Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016;

■背景资料

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)可进一步发展导致肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至是肝癌。目前, 针对NASH的患者并没有确切有效的药物治疗, 所以针对NASH的针对性治疗药物的研究非常有必要。核受体法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)除维持胆汁酸和胆固醇的体内平衡外, 还具有调节脂质代谢、葡萄糖的体内平衡、改善肝脏炎症、抑制肝纤维化等功能。近来的研究发现, FXR可能是治疗NASH的潜在新靶点。

■同行评议者

邢卉春, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院肝病科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

■ 研发前沿

FXR作为治疗NASH的潜在作用靶点, 其激动剂治疗NASH是目前肝脏研究的热点. 进一步深入的研究FXR作为NASH的潜在治疗靶点, 通过激活FXR受体, 究竟会产生怎样的临床治疗效果是目前肝脏研究中的新方向.

24(15): 2289-2297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2289>

摘要

目前, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全球性的慢性肝脏疾病, 其较高的发病率与肥胖症、糖尿病及代谢紊乱等密切相关. 伴随促炎症反应和肝纤维化而发生的胰岛素耐受、脂质代谢紊乱是NAFLD进一步恶化的标志. 核受体法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)对脂类的代谢和体内平衡过程具有重要的调节作用, 对其功能特性的深入研究, 可为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的病理生理学特征提供更深的认识, 并阐明NAFLD/NASH潜在药物治疗靶点的机制. FXR的激活可以抑制肝脏脂肪的从头合成, 增加胰岛素的敏感性以及避免胆汁酸诱导的细胞毒性. 结合临床研究提示, FXR的激动剂或调节剂有望用来治疗NAFLD和NASH类肝脏疾病. 本文着重对FXR在NASH中的重要调节作用作一综述.

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

关键词: 法尼酯衍生物X受体; 非酒精性脂肪性肝炎; 胆汁酸; 肝脏脂肪变性; 肝纤维化

核心提示: 本文着重介绍了法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor)在治疗非酒精性脂肪性肝炎中的靶点作用, 包括调节胆汁酸的代谢、改善肝脏的脂肪变性、抑制肝纤维化的作用, 并阐述了其潜在的临床治疗前景.

段兴平, 孟强, 刘克辛. 非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2289-2297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2289>

0 引言

目前, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全球关乎公众健康问题的慢性肝脏疾病, 世界范围内NAFLD的发病率约在9%-37%, 近年来我国的NAFLD的发病率也明显上升, 且呈低龄化和逐年上升的趋势^[1]. NAFLD是一种广谱的以原发性肝细胞脂肪变性为主要特征的肝脏类

疾病, 包括单纯的脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), NASH进一步发展可形成肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至是肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[2](图1). 目前, 针对NASH患者并没有确切有效的药物治疗, 对一般晚期患者采用的有效治疗方案是肝脏移植^[3]. 按目前的发展趋势, 在未来几十年, NASH将很可能会成为肝脏移植的首要原因^[4]; 随着我国的经济的发展, 民众生活水平的提高, 糖尿病和肥胖的患病率也明显增加, NAFLD/NASH也日渐成为影响人们健康的突出问题. NAFLD/NASH在普通人群中发病率约为20%, 在患有II型糖尿病、肥胖症以及代谢综合征的患者中发病率会明显升高^[5], 尤其是高脂血症患者的发病率高达90%^[6]. 与同时期的患病总人数相比, NAFLD和NASH患者的总体存活率都在逐年下降^[7]. 研究^[8]发现, 糖类和脂质的代谢紊乱是NAFLD进一步发展恶化的主要影响因素. 法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR/NR1H4)属于核受体超家族的一员, 主要在肝脏、小肠、肾脏、肾上腺表达, 脂肪组织中也有少量表达. 最初的命名源于法尼醇较弱的激活作用^[9], 在人染色体上的基因位点是12q23.1^[10], 有4种亚型FXRa1、FXRa2、FXRa3、FXRa4^[11]. 在1999年就有研究^[12]证明FXR与胆汁酸的结合可以激活FXR核受体. 目前已经人工合成出多种FXR的激动剂, 其中非甾体的GW4064已广泛地用于啮齿类动物的体内及体外研究^[13]; 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)也在II型糖尿病和NAFLD患者身上进行II期临床研究^[7]. 由于FXR激活后能够调节多种控制胆汁酸代谢的基因, 因此FXR也被称为“控制细胞内胆汁酸的感受器”. 临床研究^[14]发现: NASH患者的血浆和肝脏中的胆汁酸水平平均高于正常范围, 暗示该疾病的发展与胆汁酸引起的细胞毒性很可能存在联系^[15]. 敲除FXR基因的小鼠, 在9-12 mo的时候出现明显的肝脏炎症和肝损伤症状, 并可自发地形成HCC, 这与NASH患者的晚期症状相一致^[16]. 近年的研究也表明FXR的激动剂能够改善胆汁淤积导致的慢性肝损伤和纤维化^[17], 通过抑制肝星型细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖和激活而改善肝纤维化^[18]. 本综述主要阐明FXR在肝脏的脂肪变性和纤维化中的重要调控作用以及在NASH中通过对

FXR的药理学调节所产生的潜在治疗意义, 进而为其治疗药物的开发提供重要依据。

1 FXR和胆汁酸代谢

胆汁酸是胆汁的主要成分, 在肝脏中形成后储存在胆囊, 经释放进入小肠而发挥作用。对胆汁酸药理学活性的调节可以为肝脏和代谢类疾病提供潜在的治疗策略^[19]。FXR的激活不仅可以调节多种参与胆汁酸转运的蛋白表达, 而且可以调节在体内维持胆汁酸和脂质平衡方面一些合成酶的表达。胆汁酸的肝肠循环对肝内胆胆汁的形成、小肠内脂类和脂溶性维生素的吸收都具有非常重要的生理学意义^[20]。在回肠末端, 参与肝肠循环的胆汁酸约有95%会被重吸收经门静脉转运回肝脏, 进而形成“胆汁酸池”^[21]。肝内胆胆汁的过度蓄积与肝纤维化过程密切相关^[22], 高浓度的胆汁酸会产生细胞毒性, 例如在胆汁淤积的情况下, 因细胞内的胆汁酸浓度升高而在激活保护机制的同时, 也会对肝细胞和胆管细胞造成严重的损伤。FXR主要是通过调节胆汁酸的合成、分泌、结合、转运、重吸收以及解毒作用而调节胆汁酸的体内平衡过程^[7]。

图2为FXR在肝肠循环中的调控作用示意图。激活FXR后诱导肝脏中的小分子异源二聚体(small heterodimer partner, SHP)的表达进而抑制CYP7A1和CYP8B1的表达, 促进胆汁酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)的表达, 抑制钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)的表达^[23]。敲除SHP基因的小鼠, 给予FXR的激动剂后并未抑制CYP7A1的表达^[24], 这说明FXR对CYP7A1的抑制作用是经SHP来实现的。在小肠上皮细胞, FXR激活后可抑制钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)的表达, 诱导回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, IBABP)和有机可溶性类固醇转运体 α/β (organic solute and steroid transporters α/β , OST α/β)的表达^[25]。小肠内的胆汁酸激活FXR后诱导纤维母细胞生长因子15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)的表达, FGF15/19分泌后进入肝脏, 与肝细胞表面受体-4(fibroblast growth factor receptor-4, FGFR-4)相结合, 进而下调CYP7A1和CYP8B1的表达^[26]。

在病态肥胖的NASH患者中的研究^[27]发现, 由于NTCP和BSEP的表达下调使其体内胆汁酸的转运和代谢过程均发生明显改变, 这也间接说明FXR在NASH的形成过程中的重要作用。FXR的激活可阻止胆汁酸浓度过高而对肝细胞造成损伤, 值得提及的是, 小肠内FXR的选择性再激活不仅可以修复胆汁酸的肝肠循环, 而且可以抑制敲除FXR基因的小鼠自发地形成HCC^[28]。总之, FXR作为“控制胆汁酸的感受器”, 不仅抑制胆汁酸的从头合成和重吸收过程, 而且调节胆管内与胆汁酸的结合、解毒、外排有关的酶的表达, 如葡萄糖醛酸转移酶、硫酸基转移酶以及谷胱甘肽-S-转移酶^[29,30]。

2 FXR与脂肪变性

FXR激活后, 主要通过调节肝脏内胰岛素的敏感性和脂肪的代谢过程, 从而对肝脏脂肪变性过程中一些重要的病理生理学过程产生明显的影响。

2.1 FXR与胰岛素敏感性 在代谢综合征、肥胖症、糖尿病患者中经常出现胰岛素耐受现象, 这些均被认为是发展成NASH的关键因素^[31]。FXR的基因缺陷可导致葡萄糖耐量受损和胰岛素抵抗。在糖尿病动物模型中, 肝脏中FXR的表达降低, 给予胰岛素后其表达增加^[19]。Cariou等^[32]在胰岛素的敏感性研究中发现敲除FXR基因的小鼠会发生外周胰岛素耐受现象, 主要表现在外周葡萄糖代谢减少, 低浓度的胰岛素对肝糖原分解的抑制作用减弱^[33]。FXR的基因缺陷与正常肝脏的胰岛素敏感性有关^[32], 有研究^[34]报道GW4064可以明显改善db/db和ob/ob的糖尿病模型小鼠中的胰岛素敏感性, 这表明FXR的激动剂很可能是胰岛素的敏化剂, 可增强胰岛素的敏感性。

目前, FXR增强胰岛素敏感性的分子机制依然知之甚少。在外周胰岛素敏感的脂肪组织中, FXR的基因缺陷促进胰岛素靶组织内的异位脂质蓄积, 加之胰岛素的信号转导被削弱, 进而就产生“脂毒性”^[35]。敲除FXR基因后的小鼠, 游离脂肪酸的循环水平明显升高, 肝脏内的甘油三酯的含量也升高^[33]。过多的游离脂肪酸经肝肠循环进入肝脏, 将使甘油三酯的合成和消除过程失衡导致过量的甘油三酯以脂滴形式在肝脏内蓄积^[36]。

■ 相关报道

Watanabe等研究发现, FXR激活后通过抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的表达抑制甘油三酯的合成; 促进过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α)的表达增加脂肪酸的氧化, 最终都可以抑制甘油三酯在肝脏内的过量蓄积。

■创新盘点

本文简要概述了FXR在胆汁酸代谢中的调节作用, 以及FXR激活后对脂肪变性、肝纤维化、肝再生和肝癌变的调节作用, 并在此基础上阐述了FXR作为治疗NASH的潜在靶点的临床研究价值, 对研发治疗NASH的药物有重要的指导意义。

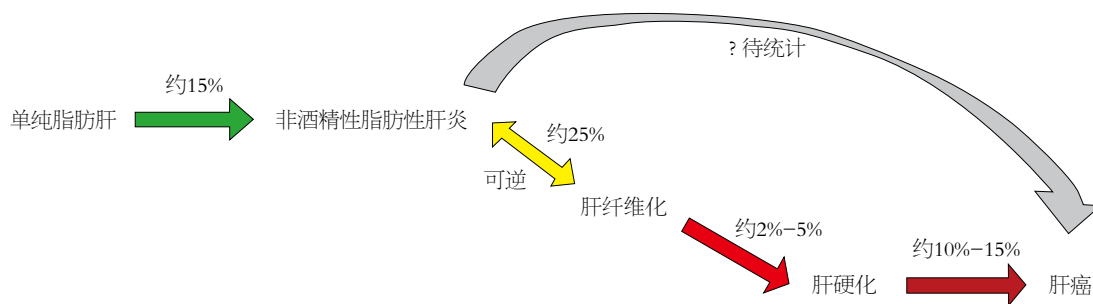


图1 病理机制特征. 单纯脂肪肝主要是肝脏内的脂质代谢异常、胰岛素信号转导被抑制而导致甘油三酯在肝脏内的过度蓄积; 脂肪性肝炎的主要特征是体内相关的细胞因子失衡、肝细胞凋亡、发生氧化应激等; 肝纤维化的主要病理特征是肝星型细胞被激活、发生纤维化; 肝癌的发生主要是由于细胞的过度增殖、抑癌基因失活、细胞周期失控等。

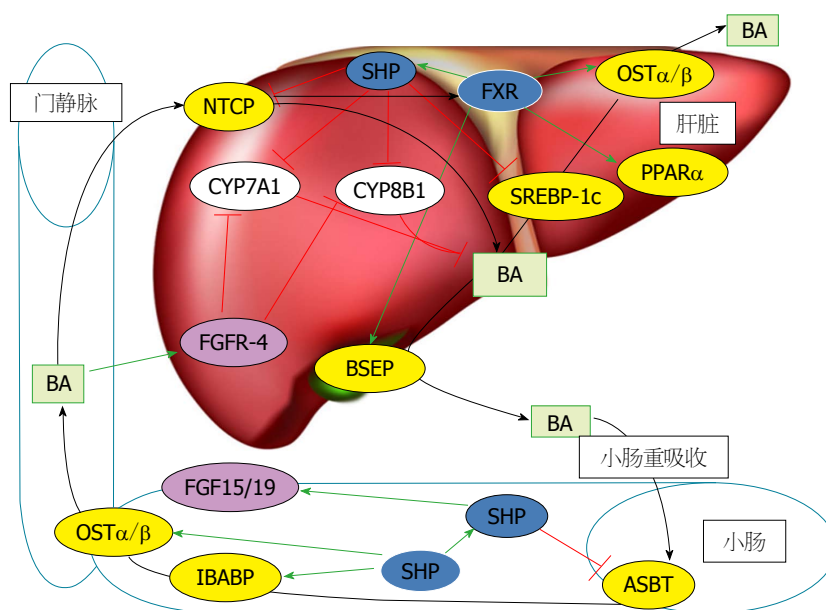


图2 FXR在肝肠循环中的作用. NTCP: 钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白; SHP: 小分子异源二聚体; ASBT: 钠依赖性胆汁酸转运体; FXR: 法尼酯衍生物X受体; BSEP: 胆汁酸盐外排泵; FGF15/19: 纤维母细胞生长因子15/19; OST α/β : 有机可溶性类固醇转运体 α/β ; PPAR α : 过氧化物酶体增殖激活受体 α ; SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白1c; FGFR-4: 细胞表面受体-4。

FXR能够增强胰岛素的敏感性主要鉴于其在脂肪组织中作用。在离体小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)和胚胎纤维母细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)的分化过程中, FXR的表达是逐渐增加的。在MEFs的模型中, FXR的基因缺陷抑制脂肪的形成和甘油三酯的蓄积^[32]; 在3T3-L1分化的脂肪细胞中, GW4064明显改善胰岛素信号传递过程以及胰岛素诱导的葡萄糖摄取过程^[37]。小鼠的FXR基因敲除后, 因脂肪细胞的胰岛素敏感性降低而导致出现了温和的脂肪萎缩。胰岛素调节葡萄糖的摄取主要是通过葡萄糖转运体GLUT4从细胞内转位到质膜上来实现的, 研究^[38]表明FXR的激活可直接刺激葡萄糖转运体GLUT4

的表达, 改善胰岛素耐受现象。上述结果表明, FXR的激活可以增强胰岛素的敏感性, 进而改善甘油三酯在肝脏内的蓄积。

2.2 FXR与脂肪代谢 在NAFLD发病机制中脂质代谢紊乱扮演重要的角色^[39]。通过抑制固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的转录过程, FXR抑制脂肪的生成和甘油三酯的合成^[40]。在小鼠的肝脏及原代肝细胞中, FXR激活后抑制SREBP-1c以及脂肪形成的靶基因脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)表达, 该过程与SHP的表达成依赖性关系^[41]。甘油三酯是脂肪从头合成后经载脂蛋白B转运以及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的组

装加工后的产物^[42]. FXR的激动剂诱导脂肪酸氧化酶的表达, 如过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferation activated receptor- α , PPAR α)以及其靶基因丙酮酸脱氢酶^[43]. PPAR α 是促进脂肪酸 β 氧化、摄取和清除的酶, 敲除PPAR α 基因的小鼠会出现高脂血症的症状^[44]. 在高脂饮食诱导的NAFLD或蛋氨酸胆碱缺乏饲料诱导的NASH动物模型中, 给予PPAR α 的激动剂(Wy 14643)后肝脏的脂肪变性和炎症症状均得到明显的改善^[45]. 与调节肝脏内甘油三酯的结论一致, FXR与NAFLD的进一步发展有关, 并且激活FXR后可以抑制大鼠和小鼠发生脂肪变性^[46]. 肝脏内脂质的蓄积所导致的脂肪变性是NASH形成的第一次打击.

在高脂血症小鼠模型的研究中发现, 敲除低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的小鼠, FXR的基因缺陷可诱导产生NASH. FXR的基因缺陷与大泡性脂肪变性, 尤其与发生炎症细胞因子浸润密切相关^[47]. 在啮齿类动物的研究中, 发现FXR激活后会改善肝脏中的脂肪变性. 在KK-A(y)模型小鼠中, 给予胆汁酸后可降低肝脏中甘油三酯的蓄积和VLDL的分泌, 但却升高血清中甘油三酯的浓度; 在db/db模型小鼠中, 给予FXR激动剂GW4064后肝脏中的中性脂质的蓄积明显减少^[34].

上述的结果提示: FXR激活后主要通过减少肝脏内脂肪的从头合成, 促进脂肪酸的氧化而减少甘油三酯在肝脏内的蓄积. 该过程在治疗NAFLD/NASH中具有积极的作用^[48].

3 FXR与肝脏炎症和肝纤维化

肝纤维化是NASH患者的主要组织病理学特征, 也是肝损伤恶化的表现, HSC的激活对肝纤维化的发生具有决定性作用^[49]. FXR的激活能够调节肝脏炎症和纤维化过程^[50]. 促炎症反应和氧化应激是NASH形成的第二次打击, 进一步发展可导致肝炎以及肝纤维化、肝硬化甚至是HCC. “二次打击学说”是目前被广泛接受的NASH发生的经典机制. 在啮齿类动物的急性期反应过程中, 肝脏中FXR的表达下调^[51], 从侧面说明FXR参与调节炎症反应的基因表达. 当给予胆汁酸后, 诱导小鼠的细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、肿瘤坏死因

子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及血清淀粉样蛋白A2的表达; 人肝细胞的体外实验也证明FXR增强ICAM-1启动子的转录活性^[52]. 上述结果表明: 肝脏中FXR的激活与有害的促炎症发生的细胞因子有关.

最近研究^[53]表明: 在体外的HCC细胞和原代肝细胞实验中, FXR的激活抑制核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的转录活性, 进而抑制下游的促炎症基因如干扰素 γ , TNF- α 和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达. 在均给予脂多糖的情况下, 敲除FXR基因的小鼠比野生型小鼠更易于形成坏死以及较严重的炎症^[54]. 虽然FXR在大鼠和人的HSC中只有少量表达, 但是其作用却非常重大^[55]. 在研究纤维化的过程发现, HSC的激活是细胞外基质沉淀和蓄积的主要原因. 在慢性肝病中, HSC从静息储存脂肪的表型向类似于成肌纤维母细胞的表型进行分化, 该过程与纤维化的关键基因即 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达增加有关. 敲除FXR基因的小鼠给予高脂饮食后更容易出现高脂血症、肝脏脂肪变性、坏死性炎症、肝纤维化, 提示FXR与肝脏生理病理之间存在紧密关系. FXR的激动剂6-乙基鹅去氧胆酸(6E-CDCA)抑制HSC的分化, 从而抑制已发生肝损伤的啮齿类动物进一步发生肝纤维化^[56]; 在硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化模型中, 6E-CDCA抑制并逆转肝纤维化和肝硬化症状、明显降低门静脉压^[53]. 上述结果表明, FXR的激活主要通过抑制炎症相关因子和肝星型细胞的激活抑制肝脏炎症和肝纤维化的发生.

4 FXR与肝硬化和肝癌变

将近有25%的NASH患者会发展成肝硬化, 而其中将近10%-15%的肝硬化又会进一步发展成HCC^[57]. 在NASH患者中, 肝硬化是导致其病情进一步恶化形成HCC的关键影响因素. FXR基因的缺失对高血脂、脂肪性肝炎、肝细胞的恶性转化具有促进作用. 在肥胖型HCC的小鼠模型中, 去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)的浓度与HSC的衰老密切相关, 而HSC的衰老又与促进HCC的形成有关, HSC被激活后就会促进HCC细胞的增殖^[58]. HCC是NAFLD患者的脂肪性肝硬化的严重后果, 有研究^[59]表明有4%-27%的NASH进展的肝硬化病例会发展为恶性的肝细

应用要点

核受体FXR作为治疗NASH的潜在新靶点, 通过药物激活FXR后可以改善NASH患者的胰岛素耐受、肝脏脂肪变性以及肝纤维化, 有望为临床上治疗NASH提供新的思路.

同行评价

本文作为综述性文章, 层次、逻辑、整体把握较好, 并且为NASH的治疗提供新的思路, 具有较好的应用价值。

细胞癌。在慢性肝炎中, 肝细胞的坏死和再生之间的反复循环将可能导致不受控制的肝再生, 这也是肝脏癌变的重要因素之一。在敲除FXR基因的大龄小鼠(12-15 mo)中HCC的发病率明显升高, 表明FXR在肝脏功能调节中的重要性^[60]; 在小鼠模型中, 小肠内FXR基因的选择性再激活也可以避免HCC的发生^[28]。目前为止, 虽然已确定FXR与肝硬化和HCC之间存在必然的联系, 但仍需要进一步大量的临床前和临床研究才可以具体阐明。

5 人体研究

到目前为止, 还没有确定FXR的基因突变与人类疾病之间的必然联系。但是定量的特征轨迹分析研究^[61]表明, FXR的基因多态性很可能是胆结石易感性的主要遗传因素。对健康志愿者、肥胖症患者和II型糖尿病患者的研究发现, 血浆中的胆汁酸浓度与胰岛素敏感性成负相关^[62]。很明显胆汁酸代谢与胰岛素的敏感性之间具有关联性, 但胆汁酸在肝肠循环中水平的提高是否是胰岛素耐受形成的一部分或是其标志仍然有待进一步研究。在人体内的研究中给予胆汁酸的螯合剂后胆汁酸的肝肠循环遭到破坏^[63]; 在降脂实验中, 胆汁酸的螯合剂降低血糖和糖化血红蛋白的浓度^[64]。在II期临床研究阶段, 患有II型糖尿病的NAFLD患者体内, OCA使血清中FGF19的水平提高, 表明FXR的激活能够改善胰岛素的敏感性^[65]。其他的FXR激动剂的进一步相关的临床试验, 需要确定其在治疗肥胖、II型糖尿病和NAFLD时的功能相关性。OCA作为FXR的激动剂, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经授予其突破性疗法认定, 并在美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所进行为期72 wk的临床研究, 用以评估对NASH的改善及治疗效果; 非甾体激动剂P_x 104在NAFLD患者身上进行II期临床试验以评估其治疗效果^[7]。上述结果表明, 目前的临床研究支持FXR的激动剂类药物对治疗NASH具有潜在的可行性。

6 结论

FXR核受体属于多功能的核受体, 参与调控胆汁酸、脂质、糖类等物质的体内代谢与平衡。FXR作为NASH潜在的治疗靶点主要表现在: (1)FXR激活后调节胆汁酸的体内平衡过程进而

间接调节脂质和胆固醇代谢; (2)FXR激活后改善胰岛素的敏感性、抑制甘油三酯的蓄积、促进脂肪酸的氧化进而改善肝脏的脂肪变性和脂质蓄积; (3)FXR激活后抑制相关炎症因子的表达和肝星型细胞的激活从而抑制肝脏炎症和肝纤维化; (4)对FXR的功能调节可预防因肝损伤而导致的肝硬化和HCC的发生。

FXR作为NASH潜在的治疗靶点, 激活后可降低肝脏脂肪的生成、改善脂肪变性和胰岛素的敏感性、抑制可导致肝硬化或HCC的炎症和纤维化的发生以及发挥肝保护作用等, 有望成为临床上治疗NAFLD和NASH的新靶点。

7 参考文献

- 1 Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-530. e1; quiz e60 [PMID: 21440669 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020]
- 2 Aguilar-Olivos NE, Carrillo-Córdova D, Oria-Hernández J, Sánchez-Valle V, Ponciano-Rodríguez G, Ramírez-Jaramillo M, Chablé-Montero F, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up-regulates bile acid transporter expression in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2015; 14: 487-493 [PMID: 26019035]
- 3 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-555 [PMID: 25461851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039]
- 4 Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253 [PMID: 21726509 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061]
- 5 Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8377-8392 [PMID: 25024596 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8377]
- 6 Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-1560 [PMID: 23666091 DOI: 10.3390/nu5051544]
- 7 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637]
- 8 Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés

- D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-433 [PMID: 17403181 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01483.x]
- 9 Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674(95)90530-8]
- 10 Cariou B, Staels B. FXR: a promising target for the metabolic syndrome? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 236-243 [PMID: 17412431 DOI: 10.1016/j.tips.2007.03.002]
- 11 Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]
- 12 Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365 [PMID: 10334992 DOI: 10.1126/science.284.5418.1362]
- 13 Maloney PR, Parks DJ, Haffner CD, Fivush AM, Chandra G, Plunket KD, Creech KL, Moore LB, Wilson JG, Lewis MC, Jones SA, Willson TM. Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR. *J Med Chem* 2000; 43: 2971-2974 [PMID: 10956205 DOI: 10.1021/jm0002127]
- 14 Dasarathy S, Yang Y, McCullough AJ, Marczewski S, Bennett C, Kalhan SC. Elevated hepatic fatty acid oxidation, high plasma fibroblast growth factor 21, and fasting bile acids in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 382-388 [PMID: 21448070 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328345c8c7]
- 15 Aranha MM, Cortez-Pinto H, Costa A, da Silva IB, Camilo ME, de Moura MC, Rodrigues CM. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 519-525 [PMID: 18467911 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a]
- 16 Yang F, Huang X, Yi T, Yen Y, Moore DD, Huang W. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 863-867 [PMID: 17283114 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-1078]
- 17 Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, MacKenzie KI, Mansfield TA, Klierer SA, Goodwin B, Jones SA. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1678-1687 [PMID: 14623915 DOI: 10.1172/jci18945]
- 18 Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pruzanski M, Morelli A, Pellicciari R. A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloproteinase expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 584-595 [PMID: 15860571 DOI: 10.1124/jpet.105.084905]
- 19 Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 1631-1650 [PMID: 25511198 DOI: 10.1007/s00018-014-1805-y]
- 20 Fan M, Wang X, Xu G, Yan Q, Huang W. Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 196-200 [PMID: 24878541 DOI: 10.1016/j.bbarm.2014.05.021]
- 21 Li G, L Guo G. Farnesoid X receptor, the bile acid sensing nuclear receptor, in liver regeneration. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 93-98 [PMID: 26579433 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.005]
- 22 Hayashi H, Sakai T. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G729-G738 [PMID: 21350186 DOI: 10.1152/ajpgi.00013.2011]
- 23 孟强, 刘克辛. 核受体FXR在肝再生中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3767-3774
- 24 Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-2818 [PMID: 26668692 DOI: 10.4254/wjh.v7.i28.2811]
- 25 Boyer JL, Trauner M, Mennone A, Soroka CJ, Cai SY, Moustafa T, Zollner G, Lee JY, Ballatori N. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1124-G1130 [PMID: 16423920 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2005]
- 26 Uriarte I, Fernandez-Barrena MG, Monte MJ, Latasa MU, Chang HC, Carotti S, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Vicente E, Concepcion AR, Medina JF, Marin JJ, Berasain C, Prieto J, Avila MA. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut* 2013; 62: 899-910 [PMID: 23292666 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302945]
- 27 Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, Beilfuss A, Schmitt J, Hannivoort RA, Kilcarslan A, Rust C, Berr F, Tschopp O, Gerken G, Friedman SL, Geier A, Canbay A. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406 [PMID: 23299969 DOI: 10.1002/hep.26225]
- 28 Degirolamo C, Modica S, Vacca M, Di Tullio G, Morgano A, D'Orazio A, Kannisto K, Parini P, Moschetta A. Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice by intestinal-specific farnesoid X receptor reactivation. *Hepatology* 2015; 61: 161-170 [PMID: 24954587 DOI: 10.1002/hep.27274]
- 29 Lee FY, de Aguiar Vallim TQ, Chong HK, Zhang Y, Liu Y, Jones SA, Osborne TF, Edwards PA. Activation of the farnesoid X receptor provides protection against acetaminophen-induced hepatic toxicity. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1626-1636 [PMID: 20573685 DOI: 10.1210/me.2010-0117]
- 30 Lee FY, Lee H, Hubbert ML, Edwards PA, Zhang Y. FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends*

- Biochem Sci* 2006; 31: 572-580 [PMID: 16908160 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.08.002]
- 31 Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12082-12101 [PMID: 25232245 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12082]
- 32 Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, van Dijk TH, Grefhorst A, Abdelkarim M, Caron S, Torpier G, Fruchart JC, Gonzalez FJ, Kuipers F, Staels B. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem* 2006; 281: 11039-11049 [PMID: 16446356 DOI: 10.1074/jbc.M510258200]
- 33 Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1102-1109 [PMID: 16557297 DOI: 10.1172/jci25604]
- 34 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
- 35 Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 202-212 [PMID: 12531555 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00342-6]
- 36 Pacana T, Sanyal AJ. Recent advances in understanding/management of non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 28 [PMID: 25926979 DOI: 10.12703/p7-28]
- 37 Rizzo G, Disante M, Mencarelli A, Renga B, Gioiello A, Pellicciari R, Fiorucci S. The farnesoid X receptor promotes adipocyte differentiation and regulates adipose cell function in vivo. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1164-1173 [PMID: 16778009 DOI: 10.1124/mol.106.023820]
- 38 Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, Shen X. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 1-14 [PMID: 18769028 DOI: 10.1159/000149779]
- 39 Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 175-191 [PMID: 23206728 DOI: 10.1016/j.plipres.2012.11.002]
- 40 陈徐佳, 马岚青. 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1258-1265
- 41 Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418 [PMID: 15146238 DOI: 10.1172/jci21025]
- 42 Gibbons GF. Assembly and secretion of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem J* 1990; 268: 1-13 [PMID: 2188646]
- 43 Savkur RS, Bramlett KS, Michael LF, Burris TP. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase expression by the farnesoid X receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 391-396 [PMID: 15721319 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.01.141]
- 44 Rogue A, Renaud MP, Claude N, Guillouzo A, Spire C. Comparative gene expression profiles induced by PPAR γ and PPAR α/γ agonists in rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254: 18-31 [PMID: 21515302 DOI: 10.1016/j.taap.2011.04.005]
- 45 Larter CZ, Yeh MM, Van Rooyen DM, Brooling J, Ghatora K, Farrell GC. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, Wy 14,643, improves metabolic indices, steatosis and ballooning in diabetic mice with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 341-350 [PMID: 21929649 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06939.x]
- 46 Schmitt J, Kong B, Stieger B, Tschopp O, Schultze SM, Rau M, Weber A, Müllhaupt B, Guo GL, Geier A. Protective effects of farnesoid X receptor (FXR) on hepatic lipid accumulation are mediated by hepatic FXR and independent of intestinal FGF15 signal. *Liver Int* 2015; 35: 1133-1144 [PMID: 25156247 DOI: 10.1111/liv.12456]
- 47 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 48 何道同, 陈珺明, 王兵. 法尼醇X受体对甘油三酯的代谢调节. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3732-3736
- 49 Zhang S, Wang J, Liu Q, Harnish DC. Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 380-388 [PMID: 19501927 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.025]
- 50 Schreuder TC, Marsman HA, Lenicek M, van Werven JR, Nederveen AJ, Jansen PL, Schaap FG. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G440-G445 [PMID: 20093562 DOI: 10.1152/ajpgi.00322.2009]
- 51 Fang C, Yoon S, Tindberg N, Järveläinen HA, Lindros KO, Ingelman-Sundberg M. Hepatic expression of multiple acute phase proteins and down-regulation of nuclear receptors after acute endotoxin exposure. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1389-1397 [PMID: 15013855 DOI: 10.1016/j.bcp.2003.12.012]
- 52 Qin P, Borges-Marcucci LA, Evans MJ, Harnish DC. Bile acid signaling through FXR induces intracellular adhesion molecule-1 expression in mouse liver and human hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G267-G273 [PMID: 15817812 DOI: 10.1152/ajpgi.00043.2005]
- 53 Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; 17: 988-997 [PMID: 22652341 DOI: 10.1016/j.drudis.2012.05.012]
- 54 Wang YD, Chen WD, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response. *Hepatology* 2008; 48: 1632-1643 [PMID: 18972444 DOI: 10.1002/hep.22519]
- 55 Fickert P, Fuchsbichler A, Moustafa T, Wagner M, Zollner G, Halilbasic E, Stöger U, Arrese M, Pizarro M, Solís N, Carrasco G, Caligiuri A, Sombetzki M, Reisinger E, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Jaeschke H, Pinzani

- M, Trauner M. Farnesoid X receptor critically determines the fibrotic response in mice but is expressed to a low extent in human hepatic stellate cells and periductal myofibroblasts. *Am J Pathol* 2009; 175: 2392-2405 [PMID: 19910507 DOI: 10.2353/ajpath.2009.090114]
- 56 Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pellicciari R, Morelli A. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1497-1512 [PMID: 15521018]
- 57 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- 58 Shetty K, Chen J, Shin JH, Jogunoori W, Mishra L. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma development in non alcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2015; 14: 119-127 [PMID: 26114083 DOI: 10.1007/s11901-015-0260-z]
- 59 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778 [PMID: 14999696 DOI: 10.1002/hep.20092]
- 60 Kim I, Morimura K, Shah Y, Yang Q, Ward JM, Gonzalez FJ. Spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 940-946 [PMID: 17183066 DOI: 10.1093/carcin/bgl249]
- 61 Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Churchill GA, Carey MC, Paigen B. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 868-881 [PMID: 12949731]
- 62 Cariou B, Chetiveaux M, Zaïr Y, Pouteau E, Disse E, Guyomarc'h-Delasalle B, Laville M, Krempf M. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 48 [PMID: 21736725 DOI: 10.1186/1743-7075-8-48]
- 63 Staels B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 1383-1392 [PMID: 17600387]
- 64 Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29: 74-83 [PMID: 17379048 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.01.003]
- 65 Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min HK, Contos MJ, Sterling RK, Fuchs M, Zhou H, Watkins SM, Sanyal AJ. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 50: 1827-1838 [PMID: 19937697 DOI: 10.1002/hep.23229]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题

王金环, 孟庆华

■背景资料

近几年, 我国酒精性肝硬化发病率越来越高, 通过进行营养风险筛查和静息能量和物质代谢测定发现, 酒精性肝硬化患者营养不良发生率及能量和物质代谢异常程度重于乙型肝炎肝硬化, 相当于乙型肝炎肝衰竭状态, 因此营养支持治疗非常重要。

王金环, 孟庆华, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病重症医学科 北京市 100069

孟庆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事急慢性肝炎、肝硬化、妊娠期肝病、肝癌、肝衰竭等疾病的临床诊疗和各种肝病营养代谢的基础与临床研究。

作者贡献分布: 孟庆华负责整篇述评的整体设计及修改; 王金环负责整篇述评的撰写。

通讯作者: 孟庆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病重症医学科. meng_qh@sohu.com
电话: 010-83997135

收稿日期: 2016-01-24
修回日期: 2016-02-23
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-05-28

Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients

Jin-Huan Wang, Qing-Hua Meng

Jin-Huan Wang, Qing-Hua Meng, Department of Critical Care Medicine of Liver Disease, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Qing-Hua Meng, Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine of Liver Disease, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Outside the Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. meng_qh@sohu.com

Received: 2016-01-24
Revised: 2016-02-23
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-05-28

Abstract

Cirrhosis is a typical representative of end-stage liver diseases. Cirrhotic patients have

higher nutritional risk and different degrees of malnutrition, which are closely related to the degree of liver injury and seriously affect prognosis. Compared to patients with hepatitis B cirrhosis, the abnormal energy and substance metabolism in patients with alcoholic cirrhosis is more prominent, and even equivalent to the metabolic status of hepatitis B liver failure. This may be related to the role of alcohol in the body's energy and substance metabolism. Therefore, early reasonable individualized nutrition therapy can effectively improve liver function and nutritional status, reduce the incidence of complications, and ultimately improve prognosis.

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

Key Words: Alcoholic cirrhosis; Hepatitis B liver cirrhosis; Malnutrition; Abnormal metabolism; Nutritional support therapy

Wang JH, Meng QH. Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2298-2303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2298>

摘要

肝硬化作为终末期肝病的典型代表, 此类患者普遍存在营养风险和不同程度的营养不良, 并与肝脏损伤程度密切相关, 严重影响疾病的预后。相比较乙型肝炎肝硬化患者, 酒精性肝硬化患者机体能量和三大营养物质代谢异常更为突出, 甚至等同于乙型肝炎肝衰竭的代谢状态, 这可能与酒精作为致病因素, 在机体能量和物质代谢过程中

■同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科

的多重作用相关, 因此早期、合理的个体化营养支持治疗, 可以有效地改善肝功能及营养状况, 降低并发症的发生, 最终改善疾病预后。

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

关键词: 酒精性肝硬化; 乙型肝炎肝硬化; 营养不良; 代谢异常; 营养支持治疗

核心提示: 相比较乙型肝炎肝硬化患者, 酒精性肝硬化患者机体能量和碳水化合物、脂肪、蛋白质三大营养物质代谢异常更为突出, 严重程度甚至等同于乙型肝炎肝衰竭患者的机体代谢状态, 因此结合代谢状态, 合理有效的营养支持治疗非常重要。

王金环, 孟庆华. 重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2298-2303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2298>

0 引言

酒精对肝脏有明显的毒性作用. 据估计, 全世界约有1500-2000万人酗酒, 约80%以上的重度饮酒者有不同程度的脂肪肝, 10%-35%可发展成酒精性肝炎, 10%-20%最终发展为肝硬化^[1]. 在西方国家, 酒精是导致肝硬化的头号病因-美国35-44岁的肝硬化人群中, 酒精性肝硬化占60.2%, 其中肝硬化死亡患者中48%是与酒精相关的^[2]; 英国的酒精性肝硬化占据各类肝硬化的80%^[3]; 而我国, 乙型肝炎病毒所致肝硬化占60%的比例^[4], 但随着近几年饮酒消耗的经常化、大量化、普遍化和年轻化, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)占同期肝病住院患者的比例在不断上升. 据不完全统计, ALD的发病率仅次于病毒性肝炎而居第2位^[5]. 多组数据显示, 我国酒精性肝硬化在肝硬化的病因构成比从1999年的10.8%上升到2003年的24.0%^[6,7]. 单纯在北京, 自2006-2010年的5年间, 酒精作为肝硬化致病因素的比例也增长了33.0%^[8].

1 机体的营养状态与肝功能密切相关

肝作为人体最大的代谢器官, 在糖类、脂类、蛋白质、维生素和微量元素等代谢中起着重要的作用^[9], 当肝脏受到损伤时, 上述物质代谢

即出现异常, 如异常的能量和营养物质代谢得不到及时有效的纠正, 进而会造成能量分解增加, 脂肪、蛋白质动员增加, 导致营养状态进一步恶化^[10,11]. 多项研究^[12-14]均表明, 肝脏疾病与营养相互影响, 并与预后紧密相关. 采用营养风险筛查表(Nutritional Risk Screening 2002, NRS-2002)对不同肝病患者进行营养风险评估发现, 肝硬化作为终末期肝病的典型代表, 普遍存在营养风险, 并伴随肝功能Child-Pugh等级的增加, 营养风险发生率逐渐加重^[15,16]. 前期我们通过测量肝硬化患者的人体数据及生化指标也发现, 随着肝硬化程度的加重, 肝脏合成蛋白能力下降, 不仅营养不良发生率逐渐升高, 程度也有所加重^[17]. 据统计, 约80%的肝硬化患者存在不同程度的营养不良^[18], 即使Child-Pugh分级为A级的患者, 营养不良率也高达25%^[19]. 因此疾病状态下的营养状况应同其他并发症, 如腹水和肝性脑病一样作为评价的指标之一, 引起临床医师的重视^[20].

目前普遍认为蛋白质和/或能量营养不良(protein and energy malnutrition, PEM)、多种营养素缺乏和机体代谢状态的改变是肝硬化患者营养不良的主要特点^[21]. 研究^[22]显示PEM是肝硬化患者发生并发症的独立预测因素; 临床主要表现为肝硬化患者的握力、三头肌皮褶厚度、上臂肌围、体质量指数均明显下降, 化验指标如白蛋白、前白蛋白、淋巴细胞计数、血脂的指标低于正常范围, 但是这种异常会随着肝功能指标发生动态变化且易受肝脏疾病严重程度和治疗的影响, 存在一定的局限性, 不能准确反映营养状况^[23]. 近年来通过应用能量代谢测定仪准确测定患者机体能量和物质代谢情况, 可以反映机体代谢状态, 具有操作简单、精确、无创及干扰因素少等优点, 被认为是测定机体能量消耗的“金标准”^[23-26]. 有的学者认为能量和物质代谢异常是肝硬化患者的独立预后因素^[19,27]. 因此了解机体能量和物质代谢状态, 及时予以纠正, 可以改善疾病预后。

2 乙型肝炎肝硬化的营养代谢特点: 蛋白质分解代谢增加

在国内, 乙型肝炎肝硬化患者能量和物质代谢测定的报道众多. 采用实测静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)与Harris-

■ 研发前沿

通过应用能量代谢测定仪对酒精性肝硬化患者的静息能量和营养物质的代谢进行准确测量, 了解机体代谢状态, 并结合日常饮食和药物治疗, 对患者进行个体化营养支持治疗, 动态监测治疗效果, 及时调整, 以纠正异常的代谢状态, 改善肝功能。

■ 相关报道

随着能量代谢测定仪的广泛推广, 国内外学者不仅用于对各种不同病因急、慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭进行能量和物质代谢测定, 近几年, 对于各种不同系统恶性肿瘤患者、不同项目运动员以及治疗或手术前后进行机体能量和代谢测定, 总结治疗经验。

■ 创新盘点

同为肝硬化状态, 相同的疾病程度, 通过测定两种不同病因肝硬化患者能量和物质代谢发现, 酒精性肝硬化患者能量和物质代谢异常程度明显重于乙型肝炎肝硬化, 等同于肝衰竭状态, 因此对于酒精性肝硬化患者营养支持治疗必须要做到及早、合理、个体化治疗。

Benedict公式预测的能量消耗之比来评价代谢状态。多数学者认为, 乙型肝炎肝硬化患者处于高代谢状态, 但一些学者认为并非都表现为典型高代谢反应, Greco等^[28]研究发现, 12%肝硬化患者为低能量代谢状态, 58%患者能量代谢基本正常, 30%患者为高代谢状态, 并且白天代谢低, 夜间代谢高。而对于三大营养物质代谢比例失衡的报道基本一致, 呼吸商(respiratory quotient, RQ)值均不同程度的低于健康者或慢性肝炎患者, 具体表现在碳水化合物利用障碍, 继而引起早期蛋白质分解代谢增加, 晚期或进展至肝衰竭时脂肪氧化分解增加, 最终势必导致脂肪贮备减少, 蛋白质消耗增加发生低蛋白血症及营养不良, 研究还提示碳水化合物受抑制的程度与肝硬化的严重程度呈正相关, RQ值上升可作为病情恢复的标志^[19,27,29,30]。

3 酒精性肝硬化的营养代谢特点: 以脂肪为主要供能物质

酒精是由多糖发酵而成, 其结构为乙醇。在热能代谢方面, 乙醇与碳水化合物有相似之处。酒精产生的热量可以被机体利用, 每1 g酒精可产生7 kal的热能, 被称之为“液体面包”, 酒精的摄入是否能够弥补肝硬化患者饮食能量摄入不足的欠缺, 改善机体能量和物质代谢呢? 临床实践中酒精性肝硬化患者通常体型消瘦, 突出表现为肌肉萎缩, 因此认为高代谢是其最常见的代谢特点, 但临床实际报道并非全部如此: Campillo等^[31]发现55例患者中19例为高代谢, 30例为正代谢, 其余6例均为低代谢状态; 我们的研究^[32]显示30例酒精性肝硬化患者中17例为低代谢, 11例正代谢, 2例为高代谢, 这与乙型肝炎肝硬化患者的能量代谢状态有所不同。物质代谢与能量代谢过程紧密相连。研究^[32]显示酒精性肝硬化患者RQ值不仅低于健康对照组, 甚至较乙型肝炎肝硬化组还低, 一般波动在0.80以下, 非蛋白质呼吸商(nonprotein respiratory quotient, NPRQ)可降低至0.75^[33]; 能量供给结构则以脂肪为主要供能物质, 伴随碳水化合物利用降低, 无论肝硬化还是肝衰竭这种失衡状态始终存在, 并且随疾病恶化更为突出^[34]。Yamanaka等^[35]研究也提示此类患者因缺乏糖原储备, 清晨能量代谢的这种变化类似于饥饿状态。由此可见: 酒精性肝硬化患者的能量和物质代谢异常更为显著。

由此可见: 酒精性肝硬化患者的能量和物质代谢异常更为显著。

4 酒精性肝硬化代谢异常原因分析

同为肝硬化状态, 能量和物质代谢状态的差异却如此突出, 酒精作为致病因素, 似乎发挥着举足轻重的作用。(1)酒精成分单一, 本身虽然可以提供一定热量, 但饮酒后体内对氧的需要量增加, 能量消耗升高, 致使酒精所产生的热能不能被机体全部利用, 实际为“空热”, 另外, 酒精的摄入干扰营养物质从肠道吸收, 造成各种维生素、微量元素、矿物质等贮存减少、排泄增加, 使得机体无法得到营养成分, 进而加重酒精性肝硬化患者的营养不良状况^[36];(2)乙醇在肝脏代谢过程中, 线粒体是其攻击的首要对象, 可通过多方面机制直接或间接造成线粒体损伤^[37,38]。线粒体是细胞内氧化磷酸化和合成三磷酸腺苷的主要场所, 为细胞活动提供能量, 细胞生命活动所需能量的95%均来自线粒体, 所以当其受损后, 细胞能量供给受限;(3)乙醇在肝细胞内代谢和乙醇在线粒体内代谢过程均产生大量的还原型辅酶 I, 导致其与辅酶 I 的比值升高, 加速氧化代谢物质的还原, 并抑制糖异生和糖酵解的发生^[39];(4)乙醇可直接影响糖异生的关键酶, 如增加丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶活性、降低丙酮酸激酶、己糖激酶活性, 减少葡萄糖激酶信使RNA(messenger RNA, mRNA)水平等, 从而影响糖的有效利用^[40];(5)酒精性肝硬化患者靶组织存在胰岛素受体及受体后水平的抵抗, 造成糖类利用障碍^[41,42];(6)酒精性肝硬化患者通过白介素-6、肿瘤坏死因子- α 的变化多方面影响机体碳水化合物、蛋白质、脂肪的合成、分解及代谢, 进而影响机体能量代谢^[43]。总之, 酒精性肝硬化患者糖类利用障碍, 脂肪动员增加的代谢现象得不到及时、有效地纠正, 势必会造成能量代谢异常。

5 酒精性肝硬化营养干预现状

鉴于酒精性肝硬化患者存在如此突出的能量和物质代谢异常, 因此有效的药物治疗外, 合理的营养支持也应贯穿于酒精性肝硬化治疗的始终。营养支持治疗的总原则^[21]: 平稳的热量供给, 合理的糖、蛋白质和脂肪分配比例、

充足的维生素, 微量元素和电解质补充, 并随着病情变化做动态调整。

营养治疗方式的选择: 饮食治疗是基本方式, 在提供充足的蛋白质和热量同时, 可以最大程度地降低对肝功能的影响。当正常饮食不能满足能量需求时, 可经口或胃管等途径应用肠内营养支持; 研究发现, 与常规饮食治疗相比, 适当补充肠内营养还可改善患者的Child-Pugh得分和血清白蛋白和胆红素水平^[44]。对于中度或者重度营养不良患者, 肠内营养无法满足需求, 应立即开始肠外营养支持治疗。如果禁食超过72 h, 须给予全胃肠外营养支持。

饮食治疗模式的选择: 许多研究推荐, 肝硬化患者每天进餐4-6次, 并建议睡前加餐(late evening snack, LES), 加餐的种类为200 kcal碳水化合物或210 kcal富含支链氨基酸的复方制剂。研究显示, 睡前加餐可以显著改善患者氧化供能比例, RQ及碳水化合物氧化率明显升高, 脂肪氧化率及蛋白质氧化率降低, 改善蛋白代谢, 提高白蛋白水平^[45]。机体的代谢状态得到有效改善, 且基线RQ值越低, 代谢状态的改善越明显^[46]。2010年美国肝病研究学会与胃肠病学学会ALD指南中也推荐: 酒精性肝硬化患者应该接受较短的时间间隔给食, 强调夜间点心和早餐, 以改善氮平衡^[47]。

肠内营养支持方案: 2006年欧洲临床营养和代谢学会(The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)肠内营养指南^[48]推荐每日总能量摄入为35-40 kcal/kg, 蛋白质摄入量为1.2-1.5 g/kg, 相比于我国代偿期乙型肝炎肝硬化患者的能量供给量25-35 kcal/(kg·d)略高; 同时还要结合患者胃肠功能、并发症的情况进行个体化调整。

肠外营养支持方案: 2009年ESPEN肠外营养指南^[49]推荐每日总能量摄入为1.3×REE, 以葡萄糖作为碳水化合物来源, 每日2-3 g/kg, 热量占非蛋白质热量的50%-60%; 脂肪乳占非蛋白质能量需求的40%-50%, 氨基酸供应量, 无营养不良的代偿性肝硬化患者为1.2 g/(kg·d), 严重营养不良的肝硬化患者则为1.5 g/(kg·d), 同时结合是否存在肝性脑病进行氨基酸结构的调整。

我国ALD诊疗指南^[50]指出: ALD患者需良好的营养支持, 在戒酒的基础上应提供高蛋白、低脂饮食, 并注意补充维生素B、维生素

C、维生素K及叶酸。

6 结论

目前酒精性肝硬化的营养指南均源自国外, 但鉴于人种、基因、饮食习惯的差异, 是否同样适用于中国, 还有待于进一步深入研究。临床工作中, 充分重视酒精的毒性作用以及肝硬化患者的营养代谢问题, 严格戒酒, 并结合具体病因、疾病状态以及代谢测定参数等积极给予早期、合理的个体化营养支持治疗, 可有效改善营养不良状态, 进而增强机体免疫功能, 改善肝脏代谢功能, 促进损伤的肝细胞修复和再生, 减少并发症, 延缓疾病进展。

7 参考文献

- Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 209-219 [PMID: 15535449]
- 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 180-182
- 赵彩彦. 核因子-KB与酒精性肝病. *国外医学·消化系疾病分册* 2002; 22: 230-232
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 1-18
- 庄辉. 酒精性肝病的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 698
- 王辉, 王江滨. 肝炎病毒感染与酒精性肝硬化关系的研究(附182例酒精性肝病临床病例报告). *白求恩医科大学学报* 1998; 24: 652-653
- 刘阳, 迟宝荣. 酒精性肝硬化237例临床分析. *吉林医学* 2004; 25: 40-42
- Bao XY, Xu BB, Fang K, Li Y, Hu YH, Yu GP. Changing trends of hospitalisation of liver cirrhosis in Beijing, China. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; 2: e000051 [PMID: 26629359 DOI: 10.1136/bmjgast-2015-000051]
- Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev* 2008; 66: 47-54 [PMID: 18254884 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.00005.x]
- Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, von zur Mühlen A, Manns MP. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1194-1201 [PMID: 10357739]
- 李为苏, 黎介寿. 肝硬化患者营养不良与围手术期营养支持. *实用临床医药杂志* 2004; 8: 26-28
- 迟强, 邵升. 肝硬化患者的营养支持. *临床外科杂志* 2006; 14: 194-195
- 郭明, 王东. 慢性肝病患者静息能量消耗监测对营养支持治疗的意义. *中国社区医师·医学专业* 2010; 12: 164
- Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, Sabin C, Burroughs AK. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-572 [PMID: 16827812 DOI: 10.1111/

应用要点

充分重视酒精的毒性作用以及肝硬化患者的营养代谢问题, 严格戒酒, 结合具体病因、疾病状态以及代谢测定参数等积极给予早期、合理的个体化营养支持治疗。

■名词解释

呼吸商(respiratory quotient, RQ): 即一定时间内机体CO₂产生量与O₂消耗量的比值。此比值可以准确的反映机体三大营养物质氧化分解的比例, 推测能量的主要来源。碳水化合物、蛋白质和脂肪分别进行氧化分解时, 他们的CO₂产生量和O₂消耗量各不相同, 因此三者的呼吸商也不同。当主要依靠碳水化合物氧化供能时, RQ值接近于1.00; 当主要依靠脂肪供能时, RQ可接近0.70; 正常人的能量主要来自混合食物, 呼吸商一般在0.85左右; 在长期饥饿的情况下, 人体的能量主要来自自身蛋白质的分解, 呼吸商接近于0.80。

- j.1365-2036.2006.03003.x]
- 15 王春艳, 纪冬, 邵清, 李冰, 陈松海, 陈国凤. 224例住院肝病患者营养风险的调查. *肝脏* 2015; 20: 223-225
- 16 袁媛, 许建明, 李素文. 肝硬化患者的营养状况评估. *安徽医药* 2012; 16: 1122-1124
- 17 孟庆华, 李玉贤, 王金环, 李娟, 于红卫, 刘姬. 126例乙肝肝硬化患者营养状况评价. *中国临床营养杂志* 2008; 16: 233-237
- 18 Kalaitzakis E, Simrén M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Björnsson E. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1464-1472 [PMID: 17101578 DOI: 10.1080/00365520600825117]
- 19 Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, Conte D, Federico A, Gasbarrini G, Guglielmi A, Loguercio C, Losco A, Martines D, Mazzuoli S, Merli M, Mingrone G, Morelli A, Nardone G, Zoli G, Francavilla A. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37: 681-688 [PMID: 15978878]
- 20 侯维, 孟庆华. 肝病患者的营养代谢特点及营养干预措施. *北京医学* 2012; 34: 208-210
- 21 黎俊, 韩涛. 酒精性肝病与营养不良. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 191-193
- 22 Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982-989 [PMID: 21971339 DOI: 10.1097/MEG.0b013]
- 23 李玉贤, 孟庆华. 生物电阻抗技术在肝病病人人体成分测量中的应用. *肠外与肠内营养* 2006; 13: 240-242
- 24 Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 461-466 [PMID: 10075331]
- 25 McCarthy MS. Use of indirect calorimetry to optimize nutrition support and assess physiologic dead space in the mechanically ventilated ICU patient: a case study approach. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 619-630 [PMID: 11288423]
- 26 Headley JM. Indirect calorimetry: a trend toward continuous metabolic assessment. *AACN Clin Issues* 2003; 14: 155-167; quiz 266 [PMID: 12819453]
- 27 Meng QH, Wang JH, Yu HW, Li J, Feng YM, Hou W, Zhang J, Zhang Q, Wang X, Wang X, Liu Y. Resting energy expenditure and substrate metabolism in Chinese patients with acute or chronic hepatitis B or liver cirrhosis. *Intern Med* 2010; 49: 2085-2091 [PMID: 20930434 DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3967]
- 28 Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 346-350 [PMID: 9462629]
- 29 范春蕾, 吴燕京, 丁惠国, 张斌, 董培玲, 周莉, 平春霞, 赵春惠. 慢性重型病毒性肝炎的能量代谢及糖、蛋白质、脂肪氧化. *中国临床营养杂志* 2006; 14: 111-114
- 30 Meng QH, Yu HW, Li J, Wang JH, Ni MM, Feng YM, Jin Y, Hou W, Yu SQ, Wang X, Liu Y. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 845-851 [PMID: 21033240]
- 31 Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13: 613-621 [PMID: 9263252 DOI: 10.1016/S0899-9007(97)83001-8]
- 32 王金环, 李娟, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝硬化病人能量代谢和临床特点. *肠外与肠内营养* 2014; 21: 201-204
- 33 Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 779-786 [PMID: 10998077 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00708.x]
- 34 王金环, 李娟, 冯岩梅, 张汾燕, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝衰竭患者能量代谢与临床特点. *北京医学* 2011; 33: 970-973
- 35 Yamanaka H, Genjida K, Yokota K, Taketani Y, Morita K, Miyamoto KI, Miyake H, Tashiro S, Takeda E. Daily pattern of energy metabolism in cirrhosis. *Nutrition* 1999; 15: 749-754 [PMID: 10501287 DOI: 10.1016/S0899-9007(99)00149-5]
- 36 Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 57-68 [PMID: 20202579 DOI: 10.1016/j.gtc.2004.12.012]
- 37 刘红云, 刘丽君, 覃彩芹, 田思思, 李志萍. 急性酒精性肝线粒体损伤和肝MDA及SOD的变化. *湖北工程学院学报* 2013; 33: 53-55
- 38 许亚男, 卿笃信. 酒精性肝病线粒体损伤分子机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 17-20
- 39 张军. 酒精对糖代谢的影响. *实用预防医学* 2006; 13: 1679-1680
- 40 Duruibe V, Tejwani GA. The effect of ethanol on the activities of the key gluconeogenic and glycolytic enzymes of rat liver. *Mol Pharmacol* 1981; 20: 621-630 [PMID: 7329404]
- 41 陈成伟, 茹素娟, 方晓云, 沈稚舟, 徐一甄, 朱禧星, 倪鑫达, 王月兰. 肝脏疾病的糖代谢异常研究. *中华消化杂志* 1995; 15: 295-296
- 42 de la Monte S, Derdak Z, Wands JR. Alcohol, insulin resistance and the liver-brain axis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 33-41 [PMID: 22320914]
- 43 王金环, 李娟, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝硬化患者IL-6、TNF- α 与能量代谢的相关性. *北京医学* 2015; 37: 896-898
- 44 Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, Gattas V, Ugarte G. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 119-124 [PMID: 8455312 DOI: 10.1177/0148607193017002119]
- 45 Vulcano DS, Carvalhaes MA, Bakonyi Neto A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta*

- Cir Bras 2013; 28: 733-739 [PMID: 24114303 DOI: 10.1590/S0102-86502013001000008]
- 46 Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Matsuzaki T, Muraoka T, Honda T, Otani M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Fujimoto M, Eguchi K. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Nutr Res* 2009; 29: 89-93 [PMID: 19285598]
- 47 O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328 [PMID: 20034030 DOI: 10.1002/hep.23258]
- 48 Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-294 [PMID: 16707194]
- 49 Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wendon J. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-444 [PMID: 19520466 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019]
- 50 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170

同行评价

本文重点突出, 结合临床测定结果, 充分证实了文章的观点, 正文递进式论述, 论点明确, 论据充分, 层次分明, 干预及结论部分可操作性强, 对临床有非常大的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响

徐劲, 彭燕

背景资料

既往对辣椒素 (capsaicin, CAP) 研究主要集中在胃黏膜损伤后, CAP发挥保护、促进胃黏膜屏障修复的作用, 而CAP安全剂量尚无明确限定, 不同剂量CAP本身对胃黏膜屏障、肝肾功能的影响相关研究较少。

徐劲, 彭燕, 四川医科大学附属第一医院消化内科 四川省泸州市 628000

作者贡献分布: 本文论著由徐劲完成; 彭燕审核。

通讯作者: 彭燕, 教授, 主任医师, 628000, 四川省泸州市太平街25号, 四川医科大学附属第一医院消化内科。
760291440@qq.com

收稿日期: 2016-03-01

修回日期: 2016-04-13

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-28

Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats

Jin Xu, Yan Peng

Jin Xu, Yan Peng, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Sichuan Medical University, Luzhou 628000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan Peng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Sichuan Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 628000, Sichuan Province, China. 760291440@qq.com

Received: 2016-03-01

Revised: 2016-04-13

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of different doses of capsaicin (CAP) given for different durations on gastric mucosal barrier, liver and kidney histopathology, blood tests, and blood biochemistry in rats.

METHODS: Two hundred and forty SD rats were randomly divided into either an experimental group or a control group (group D). The experimental group was further divided into subgroups, which were given 0.1 mg/(kg·d) (group A), 1.0 mg/(kg·d) (group B), or 5.0 mg/(kg·d) CAP (group C) for 1 d, 7 d, 14 d or 28 d. Blood tests and blood biochemistry were measured. Gastric mucosa barrier and liver and kidney histopathology were assessed.

RESULTS: The status of rats in each group was good. The weight of all rats increased, and the weight of rats in group C increased relatively slowly, although there was no significant difference compared with group D. Rats of all groups had smooth gastric mucosa and had no erosion or bleeding. Guth score was 0 points for all rats. HE staining analysis showed that Masude score had no statistical differences among all groups ($P > 0.05$). Routine blood tests, AST, ALT and crea showed no statistical difference among each group. Serum CHOL and TG in groups B and C significantly decreased compared with group D. Liver and kidney histopathology was not affected in all groups.

CONCLUSION: Intragastric administration of low dose capsaicin had no significant impact on gastric mucosa barrier, liver and kidney histopathology, routine blood tests, AST, ALT and crea.

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

Key Words: Capsaicin; Gastric mucosa barrier;

同行评议者

许翠萍, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化内科

Routine blood; Liver and kidney tissue

Xu J, Peng Y. Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2304-2311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2304>

摘要

目的: 给予大鼠不同剂量、不同时期辣椒素(capsaicin, CAP), 检测胃黏膜屏障、肝肾组织及血常规、血生化, 探讨CAP对胃黏膜屏障的影响及肝肾脏器的安全性。

方法: SD大鼠240只, 随机分实验组与对照组, 实验组分别给予0.1 mg/(kg·d)、1.0 mg/(kg·d)、5.0 mg/(kg·d) CAP饲料, 分别于第1、7、14、28天检测血常规、血生化。处死大鼠检测胃黏膜屏障及肝肾组织。

结果: 各组大鼠状态均良好; 大鼠体质量均增加, C组IV期体质量增加较缓慢, 但与对照组D组相比无统计学意义。各组大鼠胃黏膜光滑, 未见糜烂出血, Guth评分均为0分。HE染色光镜下观察实验组与对照组大鼠胃黏膜Masude评分无统计学差异($P>0.05$)。血常规、血生化的检测: 各实验组与对照组血常规、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、血肌酐(crea, Cr)检测均无统计学差异。B组、C组血胆固醇(cholesterol, CHOL)及甘油三酯(triglyceride, TG)浓度在III、IV期下降, 与D组相比有统计学意义。各实验组大鼠肝肾组织HE染色均未见异常。

结论: 大鼠摄入CAP 0.1-5mg/(kg·d)饲料, 1-28 d对胃黏膜屏障、肝肾组织无损伤, 对大鼠血常规、AST、ALT、Cr均无影响。大鼠摄入CAP 1.0-5.0 mg/(kg·d)饲料14-28 d可以调节血脂代谢, 降低血脂浓度。

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

关键词: 辣椒素; 胃黏膜屏障; 血常规; 肝肾组织

核心提示: 本文研究中各组血脂的变化说明辣椒素不仅可以作为新型胃黏膜保护用药, 还可以调节体内代谢紊乱、降低血脂, 作为新一代安全有效减肥药。

人消化杂志 2016; 24(15): 2304-2311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2304>

0 引言

研究辣椒素(capsaicin, CAP)药理相关的生物活性, 已发现CAP有镇痛、抗癌、抗氧化、降血脂等作用^[1-4]。既往研究主要集中于胃黏膜损伤后, CAP发挥保护、促进胃黏膜屏障修复的作用, 而CAP安全剂量尚无明确限定, 不同剂量CAP本身对胃黏膜屏障、肝肾功能的影响相关研究较少。本文研究不同剂量、不同时间CAP饲料喂食大鼠, 探讨CAP对大鼠胃黏膜屏障、血常规、血生化及肝肾组织学的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级SD成年大鼠160只, 雌雄各半(泸州医学院实验动物中心提供), 体质量160-180 g。用代谢笼饲养, 通风良好, 温度 $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\% \pm 5\%$ 。大鼠饲养2 wk以适应环境。CAP(99%, Sigma)、血液学分析仪、生化分析仪等。玉米粉(五谷康, 成都), 香油(购自当地市场)。

1.2 方法

1.2.1 CAP饲料配制: 玉米粉0.5 kg+香油0.5 kg+99% CAP 50.0 mg, 即得到浓度为每10 g CAP饲料含有CAP 1.0 mg; 每日根据大鼠体质量计算CAP饲料给予量。

1.2.2 实验分组: 实验组大鼠160只, 根据CAP剂量不同分为A组、B组、C组及对照组D组。每组实验分4期完成, 分期方法: I期为1 d, II期为1 wk, III期为2 wk, IV期为4 wk。每组每期大鼠各10只。具体如下: A、B、C三组分别摄入CAP饲料0.1 mg/kg、1.0 mg/kg和5.0 mg/kg, 完成后给予普通饲料, 自由进食进水; D组: 摄食普通饲料, 自由进食进水。

1.2.3 检测指标: 实验过程中观察大鼠的精神状态、食欲、大小便等一般情况; 每天测量并记录大鼠体质量1次; 在各组实验完成后, 大鼠空腹12 h, 给予氯胺酮全麻后, 心脏穿刺采血。用血液分析仪测定各小组白细胞、红细胞、血小板计数。采用比色法通过生化分析仪测定各小组谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine

■同行评价

本文通过比较在摄入不同剂量辣椒素、不同时期的大鼠胃黏膜组织、肝肾组织及血常规、血生化, 说明辣椒素在一定剂量、一定时期对于胃黏膜、肝肾组织、肝肾功均无影响(具有安全性), 并且可以调节血脂, 为后期辣椒素的药理研发奠定了理论基础, 具有潜在的应用前景。

徐劲, 彭燕. 小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响. 世界华

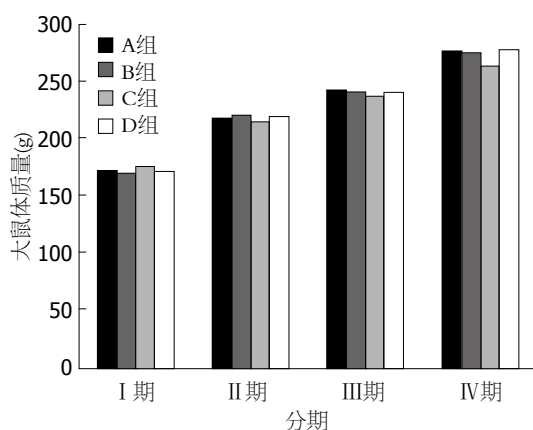


图1 大鼠体质量变化。

transaminase, ALT)、血肌酐(crea, Cr)、血胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)。胃黏膜屏障的检测: 戊巴比妥钠处死大鼠, 将胃完整取出, 沿胃大弯剪开, 生理盐水冲洗干净, 肉眼观察黏膜情况, 采用Guth标准改良评分标准^[5]评定胃黏膜损伤情况; 取胃底、胃体、胃窦组织各3块, 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 行病理组织学检查, 采用Masuda等^[6]标准评定胃黏膜损伤情况。处死大鼠后, 取肝脏、肾脏组织, 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 行病理组织学检查。

统计学处理 结果采用SPSS19.0统计软件分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 各组大鼠精神状态良好, 行动灵活, 食欲佳, 皮毛光滑, 大小便正常, 无死亡。各组大鼠体质量均呈增加趋势, 各组I期与II期、II期与III期、III期与IV期体质量增加量均有显著性差异($P < 0.05$), 但C组大鼠IV期较III期体质量增加量相对较少。同期比较: I期、II期、III、IV期各组之间体质量没有显著性差; 但是C组IV期大鼠体质量增加较其余各组缓慢(图1)。

2.2 胃黏膜屏障的变化 所有实验组及对照组大鼠胃黏膜光滑, 未见明显出血、糜烂灶。根据Guth改良评分, 均为0分。HE染色镜下观察: 光学显微镜下观察所有标本黏膜层结构完整, 深层腺体排列整齐, 各组各期均可见浅表上皮细胞脱落、黏膜浅层充血、胃小凹及黏膜固有层炎性细胞浸润的个体标本, 但实验组与对照

组大鼠胃黏膜Masude评分差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2)。

2.3 生化及血常规变化 实验组及对照组各期血液细胞计数及肝肾功比较如表1。D组大鼠在实验各期白细胞计数较稳定, A组大鼠III期时白细胞计数小于其余各期, B组、C组大鼠IV期时白细胞计数小于其余各期。红细胞计数在整个实验中表现出稳定的增加, 且与剂量有关, 仅D组大鼠IV期红细胞计数有轻微减小。血小板计数在A组III期、C组IV期有轻微减少。但所有实验组与对照组各期血液细胞计数差异均无统计学意义, CAP 0.1-5.0 mg/(kg·d)、1-28 d持续摄入对大鼠血液系统无明显影响。

表2记录的各组各期AST、ALT、Cr血液浓度无统计学差异, 实验组较对照组血脂浓度有所下降。其中A组各期血胆固醇及甘油三酯浓度在II、III、IV期呈缓慢下降的趋势, 与D组相比均无统计学意义。B组IV期血胆固醇及甘油三酯浓度明显下降: 同组比较, B组IV期较I期血脂浓度明显降低($P < 0.05$); 同期比较, B组IV期血脂较A、D组血脂浓度明显降低($P < 0.05$)。C组IV期血胆固醇及甘油三酯浓度明显下降: 同组比较, C组IV期较I期血脂浓度明显降低($P < 0.05$); 同期比较, C组IV期血脂较A、D组血脂浓度明显降低($P < 0.05$)。C组血脂浓度下降较早, 从II、III期开始, 与对照组D组相比有统计学意义。B组与C组相比, 血脂下降差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 大鼠肝脏及肾脏组织学表现 各组大鼠肝脏标本显微镜下结构正常, 可见肝细胞以中央静脉为中心呈索状分布, 门管区小叶间动脉、小叶间静脉、小叶间胆管截面显示清晰(图3A)。实验组大鼠肾脏显微镜下结构与对照组大鼠无明显区别: 肾髓质与肾皮质分界清晰, 近曲小管的嗜酸性上皮细胞排列整齐, 远端小管的嗜酸性上皮细胞排列稍显模糊(图3B)。

3 讨论

辣椒作为香料用于膳食已有7500年历史^[7], CAP是辣椒主要成分。据统计, 欧洲和美国人的CAP平均消耗量是0.77 mg/d^[8], 而在墨西哥、泰国等国家的CAP人均消化量是25.0-200.0

表 1 各组大鼠各期血细胞计数比较 (mean ± SD)

指标	A组	B组	C组	D组
WBC(×10 ⁹ /L)				
I	7.45 ± 1.58	7.36 ± 2.27	7.13 ± 1.25	7.17 ± 1.26
II	7.98 ± 1.99	7.38 ± 2.12	7.27 ± 1.64	7.10 ± 1.67
III	7.18 ± 2.03	7.53 ± 1.78	7.55 ± 1.99	7.02 ± 1.32
IV	7.55 ± 1.53	7.02 ± 3.03	7.07 ± 1.33	7.90 ± 2.13
RBC(×10 ¹² /L)				
I	7.06 ± 0.53	7.12 ± 0.56	7.09 ± 0.47	7.10 ± 0.59
II	7.37 ± 0.74	7.41 ± 0.95	7.53 ± 0.76	7.84 ± 0.92
III	7.56 ± 0.66	7.72 ± 1.42	7.96 ± 1.26	8.52 ± 2.57
IV	8.19 ± 1.53	8.22 ± 1.65	8.25 ± 2.24	7.36 ± 0.39
PLT(×10 ⁹ /L)				
I	661.53 ± 135.42	588.33 ± 95.62	611.22 ± 96.13	598.93 ± 132.51
II	618.63 ± 210.89	623.47 ± 110.13	663.15 ± 144.98	605.87 ± 166.53
III	521.50 ± 168.32	618.53 ± 90.35	608.00 ± 86.48	589.83 ± 46.31
IV	627.20 ± 95.89	632.33 ± 113.98	503.03 ± 139.82	568.00 ± 76.31

WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; PLT: 血小板.

mg/d^[9]. 中医讲辣椒有“消宿食、解结气、开胃门、辟邪恶、杀腥气诸毒”的功效. 本研究表明CAP 0.1-5.0 mg/(kg•d)剂量范围、1 d-4 wk持续CAP摄入对大鼠胃黏膜屏障、肝肾组织、血液系统及血生化无明显影响.

3.1 CAP与胃黏膜屏障 现有文献关于CAP对胃黏膜屏障的影响, 主要通过观察CAP对胃酸分泌、胃黏膜血流量、胃排空、胃黏膜组织学等的影响. 大量研究显示CAP对胃黏膜屏障有保护作用主要通过抑制胃酸分泌、增加胃黏膜血流量实现. Li等^[10]建立乙醇引起急性胃黏膜损伤的动物模型, 发现用CAP 1.0 mg/kg预处理后, 胃溃疡指数、细胞凋亡蛋白3活性、肿瘤坏死因子-α均明显降低, 而CGRP和超氧化物歧化酶均明显增多, CAP表现出明显的胃黏膜保护作用. Kato等^[11]研究表明, 小剂量CAP灌注于大鼠胃内产生胃黏膜保护作用, 并在早期加速胃黏膜的修复. Horie等^[12]研究发现予大鼠CAP灌胃能以剂量依赖性的方式抑制由0.6 mol/L HCL引起的胃损伤. Okumi等^[13]研究发现口服1.0-100.0 mg/kg CAP表现出剂量依赖性的抑制胃酸分泌作用. Mózsik等^[14]检测CAP灌胃后大鼠胃液中各种离子浓度的变化, 发现壁细胞来源的氯离子明显减少, 而非壁细胞来源的氯离子增多, 这说明CAP不仅可以抑制胃酸分泌,

还能促进碱性黏液的分泌. Satyanarayana^[15]研究表明CAP能减轻吲哚美辛致胃黏膜损害. Mózsik等^[7]实验中受试者同时服用200 μg/kg或400 μg/kg CAP及吲哚美辛, 结果显示与对照组相比受试者急性胃微出血量显著降低, 胃酸分泌减少, 且400 μg/kg组较200 μg/kg组出血量及胃酸分泌量减少. Mizuguchi等^[16]发现1.6 mmol/L CAP灌胃抑制胃动力作用与保护胃黏膜的完整性相关. 有动物实验研究发现CAP剂量口服超过154.0 mg/kg或者腹腔内注射超过9.5 mg/kg才表现出典型的中毒症状^[17]. 当CAP灌胃剂量达50.0-100.0 mg/kg时, 大鼠胃溃疡模型组的损伤程度明显加重^[18]. 本实验中大鼠1 d-4 wk持续摄入CAP饲料0.1-5.0 mg/kg, 并未造成胃黏膜的损伤, 提示小剂量CAP对正常大鼠胃黏膜屏障无损伤作用. CAP是否可减轻其他损伤因素对胃黏膜屏障的破坏作用、促进损伤后胃黏膜屏障的修复, 是本实验小组需要继续完善的部分. Mózsik等^[7]提对CAP的研究进入了临床研究阶段, 并发现小剂量CAP可以作为保护胃黏膜的新型口服药, 与非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)类药物同用, 可以减轻NSAIDs药物对胃黏膜的损伤. 但是文中未提及不同剂量CAP是否都有保护作用, 因此探讨CAP剂量范围也是本实验小组要继

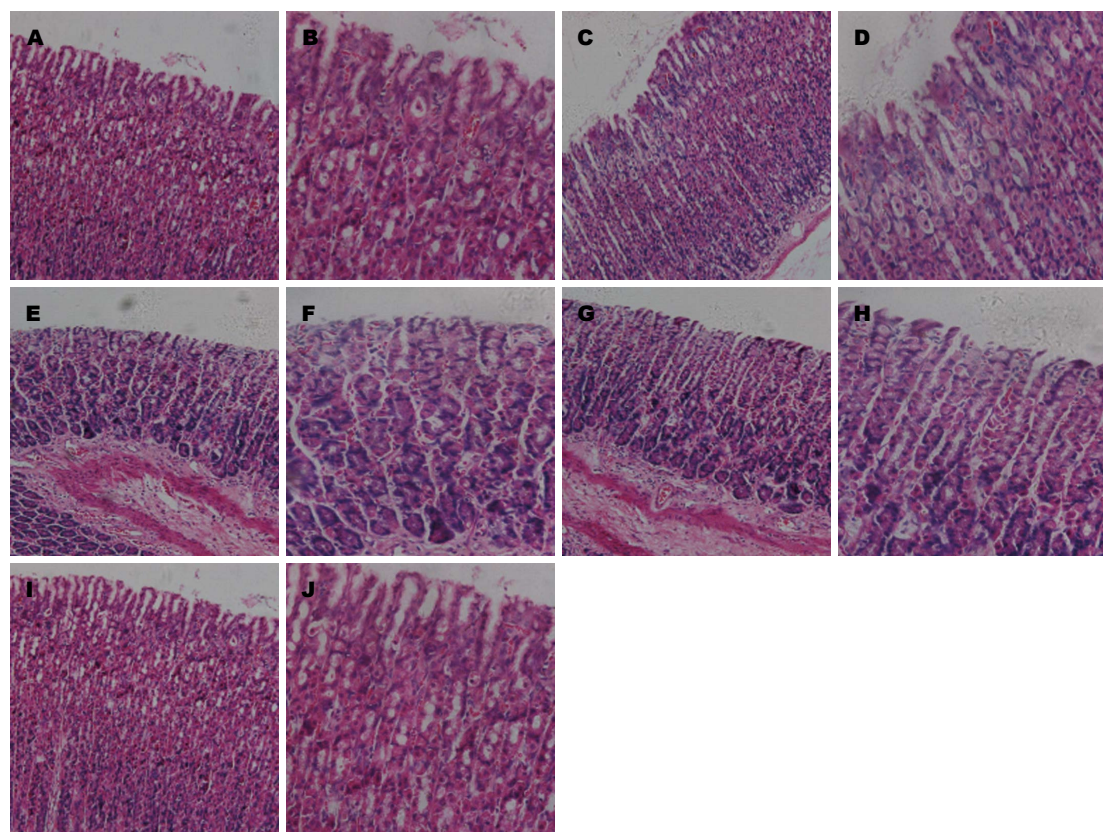


图 2 大鼠胃组织HE染色. A, B: A组IV期黏膜层微血管轻微充血(A×200, B×400); C, D: B组IV期黏膜浅层轻微充血; 上皮细胞少量脱落(C×200, D×400); E, F: C组I期轻微黏膜浅层充血(E×200, F×400); G, H: C组IV期仅见少量黏膜层上皮细胞脱落(G×200, H×400); I, J: 对照组D组IV期仅见黏膜浅层轻微充血及少量淋巴细胞浸润(I×200, J×400).

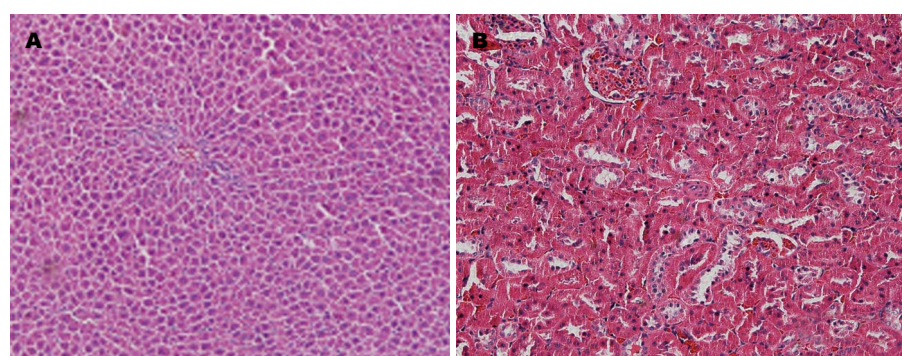


图 3 C组IV期大鼠组织HE染色(×200). A: 肝脏组织; B: 肾脏组织.

续完善的部分.

3.2 CAP对体质量及血脂的影响 过去10年全球范围内的肥胖患者数量猛增, 严重威胁公众健康. 摄入CAP后躯体产热、能量消耗增加, 学者们致力于挖掘CAP作为减肥食品的潜能^[19-22]. Mun等^[19]研究发现CAP灌胃可明显抑制高脂饮食大鼠体质量的增加. Luo等^[23]表明CAP抑制低密度脂蛋白的氧化, 降低大鼠血胆固醇及血脂含量. 临床研究^[21,24]中发现摄

食CAP 10.0 mg增加肾上腺素活性、能量消耗、安静状态下脂质的代谢, 因此认为摄食CAP可以作为除运动及节食外有效的减肥方法. Kang等^[25]研究发现食用CAP通过增加脂联素及其受体的表达, 改善糖尿病肥胖小鼠的新陈代谢, 明显降低空腹血糖、增加胰岛素敏感性、降低血脂等. 本实验研究发现C组大鼠持续摄入CAP 5.0 mg/kg达28 d时, 体质量增加明显减缓, 较对照组D组体质量明显减轻. 实验

表 2 各组大鼠各期血生化比较 (mean ± SD)

指标	A组	B组	C组	D组
ALT(U/L)				
I	45.22 ± 9.98	46.11 ± 8.55	42.98 ± 3.97	49.52 ± 5.64
II	59.50 ± 18.68	51.17 ± 13.59	48.67 ± 9.79	46.33 ± 8.35
III	49.00 ± 8.05	49.69 ± 15.21	53.58 ± 14.81	58.10 ± 16.96
IV	53.27 ± 7.64	48.18 ± 3.66	49.33 ± 9.83	50.10 ± 4.16
AST(U/L)				
I	196.30 ± 64.10	166.12 ± 38.90	169.56 ± 33.52	188.63 ± 33.56
II	177.67 ± 62.28	195.37 ± 54.06	152.33 ± 41.22	197.00 ± 63.11
III	167.63 ± 47.52	182.67 ± 49.96	149.83 ± 24.10	166.50 ± 25.93
IV	172.83 ± 57.72	179.00 ± 14.89	188.67 ± 62.99	179.83 ± 27.88
CHOL(mmol/L)				
I	1.53 ± 0.27	1.45 ± 0.21	1.47 ± 0.15	1.51 ± 0.33
II	1.44 ± 0.35	1.32 ± 0.22	1.39 ± 0.18	1.48 ± 0.13
III	1.41 ± 0.13	1.23 ± 0.36	1.34 ± 0.11	1.46 ± 0.21
IV	1.42 ± 0.08	1.18 ± 0.19 ^a	1.27 ± 0.12 ^a	1.52 ± 0.32
TG(mmol/L)				
I	0.58 ± 0.16	0.54 ± 0.11	0.56 ± 0.13	0.49 ± 0.27
II	0.54 ± 0.11	0.51 ± 0.02	0.43 ± 0.09 ^a	0.53 ± 0.19
III	0.53 ± 0.21	0.48 ± 0.18	0.45 ± 0.07 ^a	0.52 ± 0.12
IV	0.51 ± 0.08	0.46 ± 0.09 ^a	0.42 ± 0.11 ^a	0.54 ± 0.08
Cr(μmol/L)				
I	44.26 ± 11.29	37.55 ± 8.15	51.38 ± 18.27	34.16 ± 2.42
II	40.36 ± 8.34	48.89 ± 15.28	45.24 ± 8.78	43.58 ± 6.61
III	50.21 ± 16.89	43.10 ± 9.36	43.36 ± 5.47	44.88 ± 8.96
IV	48.11 ± 9.73	47.13 ± 12.49	39.25 ± 9.38	37.71 ± 6.50

^a $P < 0.05$ vs D组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CHOL: 胆固醇; TG: 甘油三酯; Cr: 血肌酐.

组血脂浓度明显较对照组低, 表明CAP可改善体内血脂代谢. 虽然同期比较下 I 期、II 期、III 期、IV 期各组之间体质量没有显著性差, 但是C组IV期大鼠体质量增加比较缓慢. 在高脂饮食的条件下, CAP发挥降脂作用是否更明显, 这是需要深入研究的.

3.3 CAP安全性 本实验选择CAP的小剂量, 研究不同剂量、不同时间CAP对肝肾组织、血液系统的影响, 评估CAP使用风险. 研究发现大鼠1 d、1 wk、2 wk、4 wk摄入CAP饲料0.1-10.0 mg/kg, 所有组血常规、肾功能检测无统计学差异, 各组大鼠肝、肾组织HE染色均未见异常. Golynski等^[26]在实验中给予大鼠不同剂量(折算后: 0.2、0.4、0.6 mg/kg CAP)、不同时间(8 d、28 d)CAP灌胃后, 取胃标本做病理学检测, 各组均未发现任何损伤, 与本实验结果一致. 因此认为CAP 0.1-5.0 mg/(kg·d), 1-28 d对大鼠胃黏膜屏障无损伤, 对

大鼠血常规、肝肾功及肝肾组织均无影响. 因此, 0.1-5.0 mg/(kg·d) CAP可广泛用于药理作用的研究.

本实验从不同剂量、不同时间比较了CAP对正常大鼠胃黏膜、肝肾组织、血液系统的影响, 评估大鼠1 d、1 wk、2 wk、4 wk 0.1-5.0 mg/kg CAP摄入的安全性, 为在动物及临床实验中开展CAP药理研究奠定了基础. 此外, 实验中各组血脂的变化说明CAP不仅可以作为新型胃黏膜保护用药, 还可以调节体内代谢紊乱、降低血脂, 作为新一代安全有效减肥药.

4 参考文献

- 1 Remadevi R, Szallisi A. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief. *IDrugs* 2008; 11: 120-132 [PMID: 18240098]
- 2 Thoennissen NH, O'Kelly J, Lu D, Iwanski GB, La DT, Abbassi S, Leiter A, Karlan B, Mehta R, Koeffler HP. Capsaicin causes cell-cycle arrest

- and apoptosis in ER-positive and -negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway. *Oncogene* 2010; 29: 285-296 [PMID: 19855437 DOI: 10.1038/onc.2009.335]
- 3 Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res* 2010; 9: 2977-2987 [PMID: 20359164 DOI: 10.1021/pr901175w]
- 4 Peng J, Li YJ. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *Eur J Pharmacol* 2010; 627: 1-7 [PMID: 19879868 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.053]
- 5 Guth PH, Paulsen G, Nagata H. Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology* 1984; 87: 1083-1090 [PMID: 6207071]
- 6 Masuda E, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Takei Y, Hayashi N, Tsujii M, Oshita M, Michida T, Kobayashi I. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol* 1993; 265: G474-G481 [PMID: 8214070]
- 7 Mózsik G. Capsaicin as new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients. *Prog Drug Res* 2014; 68: 209-258 [PMID: 24941671 DOI: 10.1007/978-3-0348-0828-6_9]
- 8 Merle P. DU, GÉRAUD la collaboration tec D. Estimation des niveaux d'infestation passés de la tordeuse du sapin *Choristoneura murinana* (Hb.) (Lép, Tortricidae) par analyse rétrospective des pertes de feuillage et de croissance des arbres. *Ann.Sci.For* 1988; 45: 357-381 [DOI: 10.1051/forest:19880405]
- 9 Datasheet on Capsaicin. Council of Europe. Committee of Experts on Flavouring Substances, 2001
- 10 Li NS, Luo XJ, Dai Z, Liu B, Zhang YS, Yang ZC, Peng J. Beneficial effects of capsiate on ethanol-induced mucosal injury in rats are related to stimulation of calcitonin gene-related Peptide release. *Planta Med* 2012; 78: 24-30 [PMID: 21928164 DOI: 10.1055/s-0031-1280217]
- 11 Kato S, Aihara E, Nakamura A, Xin H, Matsui H, Kohama K, Takeuchi K. Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: role in cellular protection. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1115-1121 [PMID: 12963499 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00461-1]
- 12 Horie S, Yamamoto H, Michael GJ, Uchida M, Belai A, Watanabe K, Priestley JV, Murayama T. Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCl-induced gastric mucosal lesions in rats. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 303-312 [PMID: 15125461 DOI: 10.1080/00365520310008647]
- 13 Okumi H, Tashima K, Matsumoto K, Namiki T, Terasawa K, Horie S. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice. *Planta Med* 2012; 78: 1801-1806 [PMID: 23047250 DOI: 10.1055/s-0032-1315387]
- 14 Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5180-5184 [PMID: 16127749]
- 15 Satyanarayana MN. Capsaicin and gastric ulcers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 275-328 [PMID: 16621751 DOI: 10.1080/1040-830491379236]
- 16 Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Kamata K, Arai K, Saeki T, Saigenji K, Hayashi I, Kuribayashi Y, Majima M. Calcitonin gene-related peptide released by capsaicin suppresses myoelectrical activity of gastric smooth muscle. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 611-618 [PMID: 15836712 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03764.x]
- 17 Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol Sci* 1996; 21: 195-200 [PMID: 8887888 DOI: 10.2131/jts.21.3_195]
- 18 Mózsik G, Vincze A, Szolcsányi J. Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1093-1097 [PMID: 11686834 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02598.x]
- 19 Mun JM, Ok HM, Kwon O. Corn gluten hydrolysate and capsaicin have complimentary actions on body weight reduction and lipid-related genes in diet-induced obese rats. *Nutr Res* 2014; 34: 458-465 [PMID: 24916560 DOI: 10.1016/j.nutres.2014.04.009]
- 20 Rohm B, Riedel A, Ley JP, Widder S, Krammer GE, Somoza V. Capsaicin, nonivamide and trans-pellitorine decrease free fatty acid uptake without TRPV1 activation and increase acetyl-coenzyme A synthetase activity in Caco-2 cells. *Food Funct* 2015; 6: 173-185 [PMID: 25422952 DOI: 10.1039/C4FO00435C]
- 21 Josse AR, Sheriffs SS, Holwerda AM, Andrews R, Staples AW, Phillips SM. Effects of capsinoid ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 65 [PMID: 20682072 DOI: 10.1186/1743-7075-7-65]
- 22 Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 585-587 [PMID: 26421678 DOI: 10.1016/j.tem.2015.08.009]
- 23 Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 1-7 [PMID: 20946891 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.074]
- 24 Reinbach HC, Smeets A, Martinussen T, Møller P, Westerterp-Plantenga MS. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. *Clin Nutr* 2009; 28: 260-265 [PMID: 19345452 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.01.010]
- 25 Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H, Kim HM, Tu TH, Noh HJ, Kim CS, Choe SY, Kawada T, Yoo H, Yu R. Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food* 2011; 14: 310-315 [PMID: 21332406 DOI: 10.1002/jmfr.1000]

10.1089/jmf.2010.1367]
26 Golynski M, Balicki I, Lutnicki K, Smiech A, Adamek L, Szczepanik M, Wilkolek P, Brodzki A, Adaszek L. Systemic and local effects of

intragastric administration of the habanero fruit (*Capsicum chinense* Jacquin c.v.) in rats. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 259-265 [PMID: 25903956]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况

张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音

■背景资料

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)与胃癌的生物学特性、治疗方案以及预后密切相关, 可通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT得出标化摄取值(standardized uptake value, SUV)max值从而间接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度。

张健楠, 刘洋, 高剑波, 郭丹丹, 李佳音, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

谢新立, 郑州大学第一附属医院核医学科 河南省郑州市 450052

张健楠, 主要从事腹部影像学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81271573。

作者贡献分布: 本文由张健楠进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 刘洋参与课题设计及研究过程; 高剑波参与课题设计; 谢新立参与试剂的提供; 郭丹丹与李佳音参与研究过程。

通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。
cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma

Jian-Nan Zhang, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Xin-Li Xie, Dan-Dan Guo, Jia-Yin Li

Jian-Nan Zhang, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Dan-Dan Guo, Jia-Yin Li, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xin-Li Xie, Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573.

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jinanshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the maximum standardized uptake value (SUVmax) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in gastric carcinoma.

METHODS: Sixty-one patients who underwent PET-CT at our hospital and had pathologically proven gastric adenocarcinoma were included, and SUVmax was measured. HER2 expression was detected by immunohistochemistry. The correlation between SUVmax and HER2 expression was analyzed statistically.

RESULTS: Of all the patients, 28 were positive for HER2, with a positive rate of 49.12%. The SUVmax for the HER2 positive group was 4.6448 ± 3.18597 , which was significantly higher than that for the HER2 negative group ($P = 0.000$). There was a moderate positive correlation between SUVmax and HER2, and the correlation coefficient was 0.581. According to the ROC analysis, the area under

■同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

the curve of SUVmax was 0.83. Taking 5.800 as the threshold of SUVmax, the corresponding sensitivity and specificity were 82.1% and 79.8%, respectively.

CONCLUSION: There is a moderate correlation between SUVmax and HER2 in gastric adenocarcinoma, and SUVmax can help assess the biological characteristics of gastric cancer.

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

Key Words: Computed tomography; Positron emission tomography; Fluorine-18 fluorodeoxyglucose; Human epidermal growth factor receptor 2; Gastric cancer

Zhang JN, Liu Y, Gao JB, Xie XL, Guo DD, Li JY. Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2312-2318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2312.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2312>

摘要

目的: 探讨人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达程度与正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT标化摄取值(standardized uptake value, SUV)max的关系, 从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况, 进而间接评价胃癌的生物学特性。

方法: 回顾性分析57例郑州大学第一附属医院胃腺癌患者的PET-CT扫描资料, 测量最大标准摄取值。应用免疫组织化学方法检测胃癌中HER2的表达, 用统计学方法分析SUVmax与HER2的相关性。

结果: 所有患者HER2阳性者28例, HER2表达阳性率为49.12%, 按照统计学方法分析得出HER2阳性组SUVmax高于阴性组, 且差异具有统计学意义(8.9357 ± 4.21375 vs 4.6448 ± 3.18597 , $P = 0.000$)。SUVmax与HER2呈中度正相关, 相关系数为0.581。以SUVmax为参考值绘制受试者工作特征曲线, 曲线下面积为0.83, 根据不同SUVmax值所对应特异度、灵敏度及约登指数可得出, 当SUVmax值为5.800时所对应的约登指数越大, 灵敏度为82.1%, 特异度为79.8%。

结论: 胃癌组织中SUVmax与胃癌病灶中的

HER2的表达具有一定的相关性, 能较好的评估胃癌的生物学特性。

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

关键词: 计算机断层扫描; 正电子发射型计算机断层显像; 18氟-氟代脱氧葡萄糖; 人表皮生长因子受体2; 胃腺癌

核心提示: 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)以及正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT最大标化摄取值(standardized uptake value, SUV)均可反应肿瘤的血供情况, 本研究中胃癌HER2的表达以及SUVmax值呈中度相关, 术前通过行PET-CT得到SUVmax, 从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况, 进而间接评价胃癌的生物学特性。

张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音. PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2312-2318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2312.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2312>

0 引言

胃癌是第三大恶性肿瘤, 其死亡率居于世界首位^[1]。有学者认为, 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)促进了胃癌的发生及发展, 并成为胃癌独立预后的一个指标^[2,3]。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT既有PET功能显像的优势, 又有CT解剖学诊断的特点, 一次检查可以获得关于疾病的全身信息, 在胃癌术前诊断和术后随访中起着不可替代的作用^[4]。标化摄取值(standardized uptake value, SUV)是用以肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG示踪剂定量指标, 临床通常取SUV值的大小来鉴别良性病变与恶性肿瘤, 并可提示肿瘤的恶性程度^[5], 可SUVmax在胃癌中的HER2应用报道^[6]并不多, 二者之间的相关性尚未十分明确。本研究将主要探讨HER2表达程度与PET-CT SUVmax的关系, 从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况, 进而间接评价胃癌的生物学特性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2013-05/2015-06于郑州

■ 研究前沿

目前关于HER2的检测局限于免疫组织化学, 具有一定的有创性及不可重复性, 术前通过PET-CT扫描成像技术得到的SUVmax值可以间接的反应HER2的表达情况。

■ 相关报道

既往研究表明CT强化率、标准化碘浓度比均可间接反映肿瘤的血供情况以及胃癌组织中HER2的相关性,但常规扫描中,由于感兴趣区的大小、位置以及肿瘤情况不同,人为测量且存在的一定误差,而PET-CT SUV值通过处理后工作站将图像融合,相对减小了误差存在的可能。

大学第一附属医院行手术治疗且病理结果行HER2免疫组织化学检测的57例胃腺癌患者,其中男性43例,女14例,年龄25-82岁(中位年龄59.95岁)。所有患者均于术前1 wk行PET-CT(德国西门子Biograph 64 Truepoint PET-CT)检查。

1.2 方法

1.2.1 检查: 显像仪器为德国西门子公司生产的Biograph 64 Truepoint PET-CT。显像剂是由日本住友公司生产的 ^{18}F 经北京派特科技有限公司生产的PET-FDG-IT-1自动合成模块合成的 ^{18}F -FDG, ^{18}F -FDG经高压液相层析测定放射化学纯度达95%以上。

检查前嘱患者空腹6-8 h, 测量末梢血糖于检查前, 控制血糖低于11.00 mmol/L, 若患者血糖高于11.00 mmol/L, 则通过皮下注射适量胰岛素达到降低血糖浓度的目的。根据患者的身高、体质量, 静脉注射 ^{18}F -FDG 296-370 MBq(8-10 mCi), 注射剂量0.12 mCi/kg。注射后嘱患者饮水至少800-1000 mL使胃充盈, 在安静、避光的环境中平卧休息至少1 h, 另检查前需嘱患者排空膀胱。

所有人员均行 ^{18}F -FDG PET-CT全部部显像。自患者颅顶到双侧股骨中段, 先行螺旋CT扫描。CT扫描参数: 管电压120 kV, 电流100-250 mA, 球管单圈旋转时间0.8 s。后以2.5 min/床位进行PET三维扫描。

1.2.2 数据采集及分析: 采用CT进行衰减校正, 后行迭代法重建, 重建图像在Syngo工作站上与CT图像进行融合, 分别得到冠状面、矢状面和横断面CT、PET及PET-CT融合图像。由PET-CT中心具有丰富经验的2位高年资核医学科医师阅片, 对结果进行视觉分析和半定量分析。视觉分析评分方法^[7]: 0 = 正常, 1 = 轻微摄取, 2 = 中等摄取(\geq 纵隔, $<$ 肝), 3 = 高摄取(\geq 肝), 4 = 强摄取(\geq 脑皮质), 视觉分析后分别在病灶显像剂浓聚处勾画感兴趣区(region of interest, ROI), ROI尽量将病灶完全覆盖, 经软件自动计算获得SUV, 本研究采用SUVmax作为分析指标。

1.2.3 病理分析: 选取适当癌组织, 通过免疫组织化学染色的方法检测癌组织中的HER2表达情况。评分标准: (1)0: 胞膜无染色或者 $<10\%$ 肿瘤细胞膜染色; (2)1+: $\geq 10\%$ 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色, 仅有部分细胞膜染色; (3)2+: $\geq 10\%$ 肿瘤细胞有弱到中度的基底侧

膜、侧膜或完全性膜染色; (4)3+: $\geq 10\%$ 肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色。由2位经验丰富的病理科医生检测HER2的表达程度。既往研究^[8]表明0和1+为阴性, 2+与3+为阳性。

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行数据分析, 年龄、性别等临床资料利用卡方检验分析; 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组数据符合正态分布及方差齐性采用 t 检验; 胃癌组织SUVmax与HER2之间采用Spearman非参数相关分析, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $|r| < 0.3$ 为极弱相关。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对有意义的数据进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)的绘制, 记录曲线下面积(area under the curve, AUC)、阈值及对应的敏感度和特异度。

2 结果

所有患者HER2阴性者29例, 其中男性21例, 女性8例; <50 岁者4例, ≥ 50 岁者25例; 中高分化腺癌19例, 低分化腺癌10例HER2阳性者28例, 其中男性22例, 女性6例; <50 岁者5例, ≥ 50 岁者23例; 中高分化腺癌16例, 低分化腺癌12例HER2表达阳性率为49.12%。将此临床资料利用卡方检验分析, 得出 P 值分别为0.589、0.674、0.516, 均 >0.05 , 说明胃癌组织中HER2的表达与性别、年龄、分化程度无关(表1)。

按照统计学方法分析所测得胃癌组织的SUVmax得出: HER2阴性组的SUVmax为 4.6448 ± 3.18597 , HER2阳性组的SUVmax为 8.9357 ± 4.21375 , HER2阳性组SUVmax高于阴性组, 且差异具有统计学意义($t = -4.291$, $P = 0.000$)。SUVmax与HER2呈中度正相关, 相关系数为0.581(图1, 2)。由HER2阴性阳性所对应的SUV值绘制相应的ROC曲线(图3), 一般认为AUC在0.5-0.7之间诊断准确性较低, 0.7-0.9之间诊断准确性中等, >0.9 诊断准确性较高。AUC = 0.83 >0.70 , 说明SUVmax值对于HER2的表达确定具有一定的诊断价值。SUVmax值不同时所对应的灵敏度及特异度不同(表2), 所确定的诊断阈值为5.800。即当SUVmax值 >5.800 时HER2的灵敏度为82.1%, 特异度为79.8%。

表 1 胃癌组织HER2与临床资料分析

资料	阳性	阴性	χ^2 值	P值
性别			0.292	0.589
男	22	21		
女	6	8		
年龄(岁)			0.177	0.674
<50	5	4		
≥50	23	25		
分化程度			0.422	0.516
中高分化	16	19		
低分化	12	10		

HER2: 人表皮生长因子受体2.

3 讨论

胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 多数患者在确诊时已处于进展期, 预后较差^[9]. 胃癌患者的预后与TNM分期、病理分化程度、肿瘤相关因子的表达及基因等多种因素密切相关, 手术治疗和化疗是目前主要的治疗方案, 准确评价其肿瘤的生物学特征为制定联合治疗方案、判断患者预后、预测术后复发等提供重要的信息^[10]. HER2是与胃癌预后具有一定相关性的原癌基因, 与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是胃癌肿瘤细胞标志性分子靶点之一^[11,12].

HER2在血管生成因子诱导的血管生成中发挥着重要作用, 其通过上调血管内皮生长因子, 促进肿瘤血管的生成^[13,14]. 由此可见, 对于胃癌组织的血管生成情况的术前评估无论在治疗方案的确定与预后情况的评估都起着非常重要的作用. 而研究^[15]表明, 对于胃癌HER2过表达者, 曲妥珠单抗能显著延长其生存期限, 目前其检测已经被纳入新的临床治疗指南. 按照HER2改良评分标准进行分组, 2+以上定义为过表达即阳性, HER2的阳性表达率为8.2%-53.4%^[16], 本文研究的阳性表达率为49.12%与其相符. HER2的过表达与胃癌的Borrmann分型、Lauren分型、肿瘤的分化程度、淋巴结的状态、静脉的浸润等有关^[17]. 本文研究中发现HER2的表达于性别、年龄及分化程度均无关, 与既往研究^[18]结果一致.

目前关于HER2对胃癌影像学表现的影响的研究并不多, 主要研究集中在HER2表达与CT表现征象及相关参数的关系, 研究^[19,20]发现,

HER2过表达的胃癌的CT强化率、标准化碘浓度比越高. 影像学检查在胃癌的诊断和随访中起着不可替代的作用, CT是术前诊断和随访最常用的检查, 在胃癌的T分期、淋巴结转移及化疗疗效评估中的价值得到了肯定^[21]. PET-CT可以做到PET与CT的图像进行融合, 可以对病灶进行准确的定性及定位. PET-CT能够从分子水平反映细胞的活性、代谢等^[22]. 近年来的研究^[23]结果显示, 在临床上恶性肿瘤的分期以及定性方面PET-CT有良好的应用前景. 目前最常用的显像剂是¹⁸F-FDG, PET-CT则是测量肿瘤组织对于¹⁸F-FDG的SUV来表示肿瘤细胞的代谢, 从而达到诊断肿瘤良恶性的目的. 但是由于胃的解剖和生理结构的特殊性, 使PET-CT在胃癌方面的研究结果差异较大, 目前在寻找原发病灶、区域的淋巴结转移及术后评估方面的应用比较多^[24]而关于术前胃癌SUVmax值评估血管生长方式关系的研究较少, 研究^[25]发现低分化腺癌的SUVmax值更高.

本文研究主要对胃癌组织中HER2表达以及SUVmax的相关性进行分析, 结果显示: HER2阳性组的SUVmax高于阴性组, SUVmax与HER2表达呈中度相关. 由此可见, 胃癌组织的SUVmax可较好的反映出肿瘤血管的生成状态及情况, 可较好的对其生物学特性进行评估. 主要是由于肿瘤血管的生长速度与肿瘤良恶性程度相关, 而肿瘤恶性程度越高, 其代谢水平相对增高, 当静脉注射¹⁸F-FDG后, 肿瘤对于葡萄糖的需求增高而呈现出高摄取表现, 即SUVmax值增高^[26,27]. 且低分化腺癌的肿瘤的血供较中高分化腺癌的更丰富, ¹⁸F-FDG的摄取度更高^[28], 从而SUVmax值可以定量评价胃癌分化程度, 间接评估了肿瘤的恶性程度, 该研究结果与HER2与SUVmax的相关性研究结果基本一致. 且CT强化率、标准化碘浓度比均可间接反应肿瘤的血供情况, 恶性程度越高的肿瘤强化率、标准化碘浓度比均越高, 与肿瘤PET-CT ¹⁸F-FDG的摄取度对良恶性的评估原理一致. 以SUVmax值绘制的ROC曲线, 其AUC即曲线下面积AUC为0.83>0.70, 说明SUVmax值对于HER2的表达的评估具有一定的诊断价值. SUVmax值不同所对应的灵敏度及特异度不同, 但当SUVmax为5.800时, 约登指数最大, 因此所确定的诊断阈值为5.800, 即当SUVmax值>5.800时HER2的灵敏度为0.8, 特

■创新盘点

SUV值与肿瘤代谢程度相关, 能够反映肿瘤的血供情况, HER2能够促进肿瘤血管的生成, 因此SUV值能够间接反映HER2的表达情况.

应用要点

术前将PET-CT所呈图像通过后处理工作站进行图像融合所得SUV值与周围有无淋巴结、肝转移以及胃镜活检结果结合起来, 可以更准确的评价肿瘤的生物学特征.

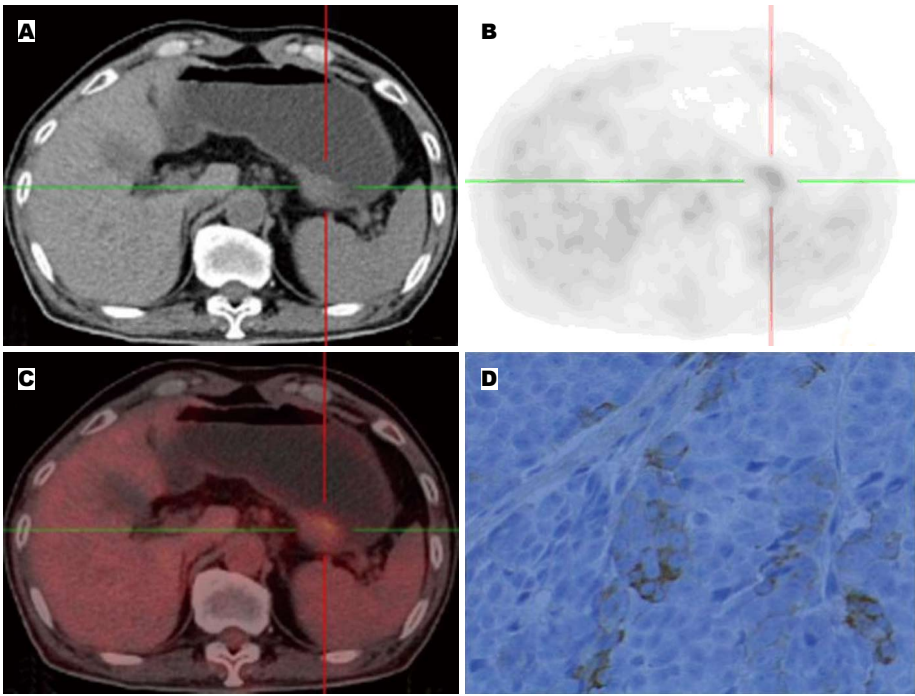


图 1 患者, 男, 65岁, 胃小弯处中低分化腺癌. A: 断层CT成像; B: PET断层成像; C: PET/CT融合成像. 胃充盈可, 胃小弯处局部胃壁增厚, 胃小弯侧局部胃壁结节状增厚放射性分布浓聚, SUV_{max}约4.3, 大小约2.0 cm×2.6 cm, CT值约为41 HU; D: 免疫组织化学(×400 HP)HER2(0). PET: 正电子发射断层扫描; SUV_{max}: 最大标准摄取值.

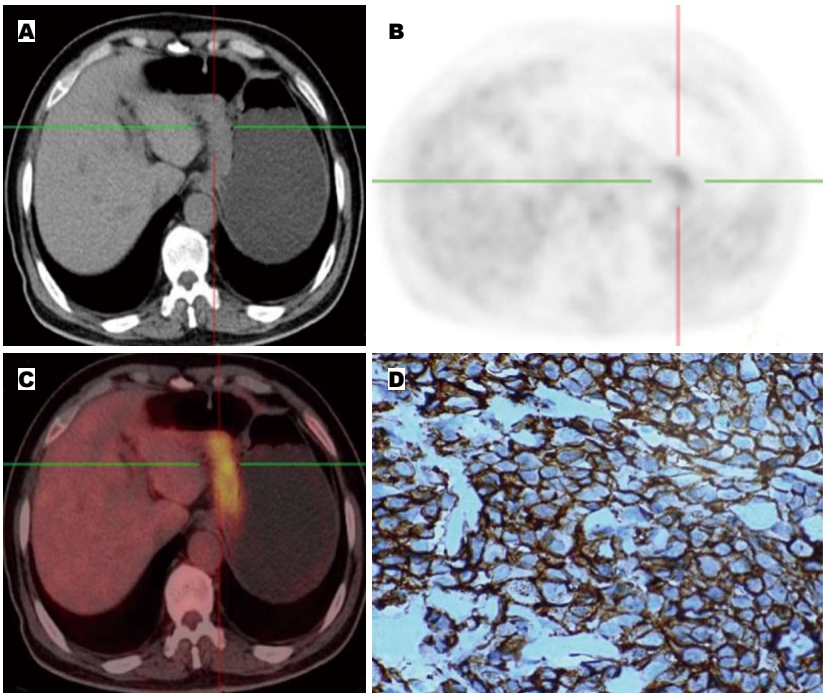


图 2 患者, 男, 77岁, 胃小弯处低分化腺癌. A: 断层CT成像; B: PET断层成像; C: PET/CT融合成像. 胃充盈可, 胃小弯处局部胃壁增厚, 胃小弯侧胃壁放射性分布浓聚, SUV_{max}约9.1, 最厚处约3.2 cm, CT值约为37 HU; D: 免疫组织化学(×400 HP)HER2(3+). PET: 正电子发射断层扫描; SUV_{max}: 最大标准摄取值.

异度为0.7. 因此不同的胃腺癌SUV_{max}值对于HER2的表达的确具有一定的诊断价值. 这与既往研究^[29,30]乳腺癌中HER2表达及SUV_{max}相关性的结果不一致, 但由于胃的生理结构以

及解剖位置有一定的特殊性, 与以往研究的可比性不大, 故不做进一步讨论.

目前免疫组织化学染色法成为胃癌组织中检测HER2的首选方法, 该方法主要通过

表 2 不同SUVmax对应的灵敏度与特异度 (%)

SUVmax	2.800	3.800	4.800	5.800	6.800	7.800
灵敏度	96.4	89.3	85.7	82.1	64.3	50.0
特异度	27.6	48.3	65.5	79.8	31.0	31.0

SUVmax: 最大标准摄取值.

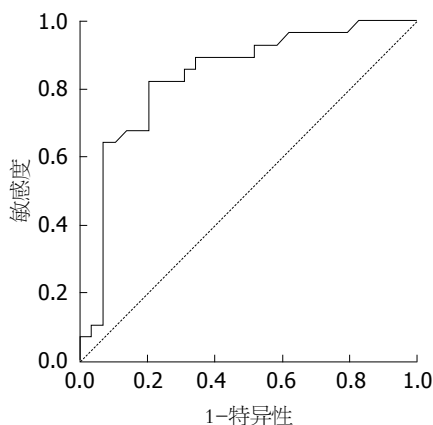


图 3 SUVmax值绘得ROC曲线. SUVmax: 最大标准摄取值; ROC: 受试者工作特征曲线.

活检或者术后所采取的标本, 具有一定的创伤性和不可重复性, 同时缺乏在术前对治疗方案和预后情况的预见性. 总之, 术前行PET-CT检查所测得SUVmax值对于评估肿瘤生长方式具有简便, 直观, 创伤小等优势. 但本研究仍存在许多不足之处: 首先, 采用PET-CT扫描的样本量过少, HER2阳性率虽在范围内, 但仍偏高, 需进一步增加病例数, 另外由于本研究为回顾性分析, 所以结果相对缺乏证据性, 需进一步进行前瞻性研究以证实结果的正确性.

4 参考文献

- 1 Sibertin-Blanc C, Ciccolini J, Norguet E, Lacarelle B, Dahan L, Seitz JF. Monoclonal antibodies for treating gastric cancer: promises and pitfalls. *Expert Opin Biol Ther* 2016 Mar 25; 1-11 [Epub ahead of print] [PMID: 26971395 DOI: 10.1517/14712598.2016.1164137]
- 2 Senoo S, Mannami T, Tamura T, Fujiwara N, Ikeda G, Komoda M, Ohtawa Y, Fujimoto Y, Sato N, Kambara T, Waku T, Kenmotsu M, Kurimoto E, Okada T, Harita S, Sonobe H. [HER2-Positive Advanced Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation and Diffuse Bone Marrow Carcinomatosis Successfully Treated with S-1/Trastuzumab Chemotherapy--A Case Report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 2471-2475 [PMID: 26809307]
- 3 Oh HS, Eom DW, Kang GH, Ahn YC, Lee SJ, Kim JH, Jang HJ, Kim EJ, Oh KH, Ahn HJ. Prognostic implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. *Gastric Cancer* 2014; 17: 402-411 [PMID: 23955257 DOI: 10.1007/s10120-013-0288-0]
- 4 Cui JX, Li T, Xi HQ, Wei B, Chen L. [Evaluation of (18)F-FDG PET/CT in preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2013; 16: 418-424 [PMID: 23696395]
- 5 Cui J, Zhao P, Ren Z, Liu B. Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT in Differentiating Malignancy From Benign Gastric Disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1356 [PMID: 26287421 DOI: 10.1097/MD.0000000000001356]
- 6 Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship between 18F-FDG PET-CT scans and HER2 expression in gastric cancer. *J Nucl Med* 2016 Mar 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26966162 DOI: 10.2967/jnumed.115.171165]
- 7 Cayvarlı H, Bekiş R, Akman T, Altun D. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Gastric Cancer Recurrence. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2014; 23: 76-83 [PMID: 25541930 DOI: 10.4274/mirt.83803]
- 8 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 9 Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267 [PMID: 22797858 DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9]
- 10 Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 201-209 [PMID: 26932397 DOI: 10.3904/kjim.2016.021]
- 11 Zhang K, Cui J, Xi H, Bian S, Ma L, Shen W, Li J, Wang N, Wei B, Chen L. Serum HER2 Is a Potential Surrogate for Tissue HER2 Status in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0136322 [PMID: 26292093 DOI: 10.1371/journal.pone.0136322]
- 12 De Carli DM, Rocha MP, Antunes LC, Fagundes RB. Immunohistochemical expression of HER2 in adenocarcinoma of the stomach. *Arq Gastroenterol*

■名词解释

SUV: 是用以肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG示踪剂定量指标, 临床通常取SUV值的大小来鉴别良性病变与恶性肿瘤的病变程度.

同行评价

本文研究中SUVmax值是PET-CT特有的参数,有效的反映了肿瘤的代谢情况及血供,与肿瘤血管生成相关的HER2进行研究,具有一定的创新性,从分子生物学方面解释了肿瘤的影像学表现。

- 2015; 52: 152-155 [PMID: 26039836 DOI: 10.1590/S0004-28032015000200015]
- 13 Qiu Z, Sun W, Zhou C, Zhang J. HER2 expression variability between primary gastric cancers and corresponding lymph node metastases. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 231-233 [PMID: 25911901]
- 14 Matsusaka S, Kobunai T, Yamamoto N, Chin K, Ogura M, Tanaka G, Matsuoka K, Ishikawa Y, Mizunuma N, Yamaguchi T. Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line S-1 plus cisplatin chemotherapy. *Genes Cancer* 2016; 7: 27-35 [PMID: 27014419]
- 15 Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130: 2845-2856 [PMID: 21780108 DOI: 10.1002/ijc.26292]
- 16 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]
- 17 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/s13277-014-1636-3]
- 18 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 梁盼, 高献争, 肖慧娟. 胃癌MSCT表现与HER2基因表达情况的相关性研究. *实用放射学杂志* 2015; 31: 427-430
- 19 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 426-431
- 20 郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音. 标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 573-578
- 21 Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S3-S18 [PMID: 21837458 DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6]
- 22 崔莹, 张建, 方艺. PET/CT在诊断胃癌与胃良性病灶中的价值. *医学影像学杂志* 2014; 24: 557-561
- 23 Chen R, Chen Y, Liu L, Zhou X, Liu J, Huang G. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Peritoneal Thickening of Undetermined Origin. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3023 [PMID: 27082546 DOI: 10.1097/MD.0000000000003023]
- 24 Yun M. Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. *J Gastric Cancer* 2014; 14: 1-6 [PMID: 24765531 DOI: 10.5230/jgc.2014.14.1.1]
- 25 Sollini M, Calabrese L, Zangheri B, Erba PA, Gramaglia A, Gasparini M. (18)F-FDG PET/CT versus bone scintigraphy in the follow-up of gastric cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35: 121-123 [PMID: 26653282 DOI: 10.1016/j.remnm.2015.10.002]
- 26 Müller J, Hüllner M, Strobel K, Huber GF, Burger IA, Haerle SK. The value of (18) F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction. *Laryngoscope* 2015; 125: 1861-1868 [PMID: 25892275 DOI: 10.1002/lary.25326]
- 27 Kim J, Lim ST, Na CJ, Han YH, Kim CY, Jeong HJ, Sohn MH. Pretreatment F-18 FDG PET/CT Parameters to Evaluate Progression-Free Survival in Gastric Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48: 33-40 [PMID: 24900136 DOI: 10.1007/s13139-013-0243-3]
- 28 Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, Fanelli M, Ferrari C, Moschetta M, Rubini G. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e864 [PMID: 25997066 DOI: 10.1097/MD.0000000000000864]
- 29 Kim JY, Lee SH, Kim S, Kang T, Bae YT. Tumour 18 F-FDG Uptake on preoperative PET/CT may predict axillary lymph node metastasis in ER-positive/HER2-negative and HER2-positive breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2015; 25: 1172-1181 [PMID: 25298170 DOI: 10.1007/s00330-014-3452-y]
- 30 Koo HR, Park JS, Kang KW, Cho N, Chang JM, Bae MS, Kim WH, Lee SH, Kim MY, Kim JY, Seo M, Moon WK. 18F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes. *Eur Radiol* 2014; 24: 610-618 [PMID: 24097303 DOI: 10.1007/s00330-013-3037-1]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系

李向阳, 卢文杰

李向阳, 卢文杰, 河南医学高等专科学校附属医院消化内科 河南省新郑市 451191

李向阳, 主治医师, 主要从事消化疾病方面的研究.

作者贡献分布: 李向阳负责论文写作; 卢文杰搜集并整理文献资料.

通讯作者: 李向阳, 主治医师, 451191, 河南省新郑市龙湖镇双湖大道中段, 河南医学高等专科学校附属医院消化内科.
lixiangyang129@163.com
电话: 0371-85901281

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-11
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma

Xiang-Yang Li, Wen-Jie Lu

Xiang-Yang Li, Wen-Jie Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of He'nan Medical College, Xinzheng 451191, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yang Li, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of He'nan Medical College, Shuanghu Middle Road, Longhu Town, Xinzheng 451191, He'nan Province, China. lixiangyang129@163.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-11
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To detect the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and metallothionein (MT) in gastric

carcinoma.

METHODS: Two hundred gastric cancer patients treated at our hospital from August 2012 to August 2014 were selected, and gastric cancer tissue specimens and tumor adjacent specimens were collected from these patients. Immunohistochemistry was then used to detect the expression of COX-2 and MT in the above specimens.

RESULTS: The rate of positive expression of MT was significantly higher in gastric cancer tissue specimens than in tumor adjacent specimens (92.0% vs 24.0%, $P < 0.05$). The rate of positive expression of COX-2 was also significantly higher in gastric cancer tissue specimens than in tumor adjacent specimens (78.0% vs 20.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: COX-2 and MT are highly expressed in gastric cancer, which may be involved in the development of gastric cancer, and related to the metastasis and invasion of gastric cancer.

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

Key Words: Cyclooxygenase-2; Metallothionein; Gastric cancer tissue; Positive expression

Li XY, Lu WJ. Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2319-2323 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2319.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2319>

摘要

目的: 探讨胃癌组织中, 环氧合酶-2

背景资料

非甾体类抗炎药可以使结肠癌的发病风险降低, 作用机制就是对环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 加以抑制. 金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 可以消除有毒金属的毒性, 确保烷化剂、放射线等不会损伤细胞. 因此, COX-2与MT的表达同肿瘤的发生和发展关系密切.

同行评议者

沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科

同行评价

本文探讨了胃癌组织COX-2与MT的表达情况,有一定的研究意义。

(cyclooxygenase-2, COX-2)与金属硫蛋白(metallothionein, MT)的表达情况及和胃癌的关系。

方法: 选取2012-08/2014-08于河南医学高等专科学校附属医院接受治疗的200例胃癌患者,采集其胃癌组织标本,设为观察组。另同步选取患者胃癌切除后的癌旁组织标本,设为对照组。对组织标本进行切片,行免疫组织化学染色,判断两组样本中COX-2与MT的阳性表达情况。

结果: 观察组样本的MT阳性表达高于对照组(92.0% vs 24.0%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组样本的COX-2阳性表达率高于对照组(78.0% vs 20.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 胃癌组织中COX-2与MT呈高表达状态,影响着胃癌的发展,并且可能与胃癌细胞的转移、浸润有关,能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标。

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

关键词: 环氧合酶-2; 金属硫蛋白; 胃癌组织; 阳性表达

核心提示: 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)与金属硫蛋白(metallothionein, MT)的表达同肿瘤的发生和发展关系密切,在胃癌组织中,COX-2与MT呈高表达状态,影响着胃癌的发生和发展,并且可能与胃癌细胞的转移、浸润的有关,能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标。

李向阳, 卢文杰. COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2319-2323 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2319.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2319>

0 引言

作为目前常见的消化系统恶性肿瘤之一,胃癌在进展期的疗效不佳,且预后效果差,术后5年的死亡率较高^[1]。研究^[2]结果显示,引起患者死亡的一个主要原因就是肿瘤转移。非甾体类抗炎药可以使结肠癌的发病风险降低,作用机制就是对环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)加以抑制。金属硫蛋白(metallothionein, MT)作为一种低分子量蛋白,对体内金属,如Cu、

Zn的含量有调节作用,可以消除有毒金属的毒性,确保烷化剂、放射线等不会损伤细胞^[3]。COX-2与MT的表达同肿瘤的发生和发展关系密切^[4]。我们探讨了胃癌组织中,COX-2与MT的表达情况,现进行如下报道。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-08/2014-08于河南医学高等专科学校附属医院接受治疗的胃癌患者200例,均经手术和病理检查确诊,其中男性122例,女性78例;年龄35-78岁,平均57.4岁±3.2岁;低分化胃癌125例,中分化胃癌58例,高分化胃癌17例;淋巴结未发生转移者82例,淋巴结转移者118例;息肉样型78例,溃疡型84例,浸润型48例。采集其胃癌组织标本,设为观察组,排除术前曾接受抗肿瘤治疗者。另外同步选取胃癌切除后的癌旁组织,设为对照组。本次研究中采用的主要试剂为北京中杉金桥生物有限公司提供的DAB显色剂、COX-2单克隆一抗与其原液(随用随配,粉针剂,浓度比为1:200),鼠抗人MT单克隆抗体,采用的仪器为Olympus B202型电子显微镜,石蜡切片机、晶体管自动恒温箱等。

1.2 方法 采用40 g/L中性甲醛固定所有标本,进行石蜡包埋,连续切片,每份标本共4张切片,通过免疫组织化学法染色,严格根据试剂说明书的要求展开操作。分别采用已知阳性表达的胃组织标本和PBS当作阳性与阴性对照。

于光镜下观片,采用双盲法对阳性细胞进行计数,任意选取5个高倍镜视野,计数肿瘤细胞300个,以着色细胞数目为依据,确定染色结果。MT主要表达于细胞浆中,如果棕黄色细胞数不低于20%,则判断MT呈阳性,棕黄色细胞数在20%以下,则判断MT呈阴性^[5]。且1%-20%计1分,26%-50%计2分,61%-75%计3分,76%以上4分;如果有棕黄色颗粒存在于COX-2蛋白胞浆或核膜内,且阳性染色细胞在10%以上,则判断COX-2呈阳性,若阳性染色细胞不高于10%,则判断COX-2呈阴性。1%-10%为1分,11%-25%为2分,26%-50%为3分,51%-75%为4分,76%以上为5分。以两者乘积为最后得分,≤5分为(-),5-7分为(+),8-10分为(++),≥11分为(+++)。评分用作病理参数关系。

统计学处理 采用统计学软件SPSS13.0对相

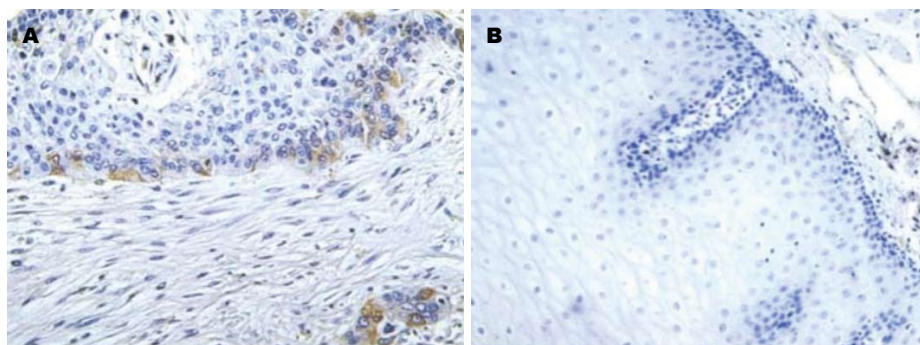


图1 胃癌组织及癌旁组织染色对比($\times 400$). A: 胃癌组织; B: 癌旁组织.

表1 两组的MT和COX-2阳性表达率对比($n=200, n(\%)$)

项目	对照组	观察组	χ^2 值	P 值
MT				
阳性	16(8.0)	184(92.0)	13.417	0.003
阴性	152(76.0)	48(24.0)	9.627	0.009
COX-2				
阳性	40(20.0)	160(80.0)	10.877	0.012
阴性	156(78.0)	44(22.0)	11.367	0.013

MT: 金属硫蛋白; COX-2: 环氧化酶-2.

关数据进行分析与处理, 计数数据采用百分比的方式表示, 用 χ^2 检验其组间比较. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组的MT和COX-2阳性表达率对比 观察组样本的MT阳性表达高于对照组(92.0% vs 24.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1); 观察组样本的COX-2阳性表达率高于对照组(78.0% vs 20.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1). MT的染色对照如图1.

2.2 MT表达与胃癌临床病理参数的关系 如表2所示, 观察组MT表达情况同胃癌患者性别、年龄、分型等参数无统计学意义($P>0.05$), 但与分化程度有关.

3 讨论

近几年, 随着人们生活节奏的加快与饮食方式的改变, 胃癌发病率呈逐年增高趋势, 成为了威胁人类健康的主要疾病之一^[6]. 流行病学的研究^[7]报道显示, 非甾体类药物, 如阿司匹林等, 能够用于肿瘤疾病的治疗, 可以使大肠癌的发病率与患者的死亡率降低, 药物的作用机制是对COX-2进行抑制, 从而引起一系列反应, 起到抗肿瘤的目的. 作为一种诱导型酶,

COX-2在正常细胞中呈低表达甚至不表达, 但是当细胞因为肿瘤、炎症等而受到诱导时, 表达的细胞量会大大增加^[8-10]. 在胃癌的发生与发展过程中, COX-2会以多种机制或途径参与其中, 比较常见的包括: (1)使肿瘤发生与转移的可能性提高, 使肿瘤细胞具有更强的侵袭力. COX-2在胃癌组织中的过度表达在某种意义上是由淋巴结转移与肿瘤侵袭引起的, 过度表达者通常难以获得理想的预后效果^[11-14]. 且COX-2的过度表达和尿激酶型纤溶酶原激活物以及一些蛋白酶的表达型改变和表达都有一定的关联; (2)促进机体生产肿瘤血管. 新生血管是肿瘤生长与发生转移的一个重要条件, 而COX-2的过度表达会促使新生血管形成, 从而加快肿瘤细胞的生长速度, 提高转移发生率; (3)导致细胞凋亡与增殖失衡. COX-2过度表达会加快肿瘤细胞的增殖速度, 使其凋亡受到抑制, 打破细胞凋亡与增殖间的平衡状态, 引发肿瘤恶性行为; (4)参与癌细胞代谢; (5)使机体免疫抑制受到抑制. COX-2的过度表达会增加前列腺素E2的含量, 对于淋巴因子的产生起抑制作用, 导致其无法充分发挥调节免疫作用, 降低机体的免疫监视功能与细胞杀伤能力, 最终肿瘤细胞会处于无免疫监视状态; (6)使细胞周期变化受到影响^[15-19].

MT可以结合大量重金属离子, 其巯基含量高、分子量低, 他广泛存在于大部分哺乳动物的内脏器官中, 特别是肾、肝细胞, 并且能参与功能调节^[6,7,20-22]. 其异构体的分布区域主要是神经元细胞、星性胶质细胞等中枢神经系统以及消化道、舌、皮肤等器官的复层鳞状上皮细胞和角质细胞中. 作为一种小分子量结合蛋白, MT中的半胱氨酸含量较多, 属于细胞内蛋白, 能够结合铜、锌等多种金属, 其在动物及人体的实质性脏器中分布广泛, 蕴含于分子内的巯基能够结合某些细胞代谢产物. 自由基

表 2 MT表达与患者临床病理参数的关系

参数	n	MT表达				χ^2 值	P值
		-	+	++	+++		
性别						3.145	0.064
男	122	30	40	42	10		
女	78	18	24	21	15		
年龄(岁)						4.276	0.068
≥60	116	27	40	42	7		
<60	84	19	32	27	6		
分型						4.187	0.064
息肉样型	78	19	31	10	8		
溃疡型	84	20	35	17	12		
浸润型	48	9	12	22	5		
分化程度						0.334	0.011
高	17	2	3	5	7		
中	58	10	15	25	8		
低	125	55	60	8	2		

MT: 金属硫蛋白.

因与亲电性金属, 在重金属解毒与细胞内微量元素代谢中参与反应, 将自由基清除. 通常情况下MT在体内的含量不多, 应用免疫组化方法是难以检测到的, 然而当机体内存在肿瘤细胞时, MT大量增多, 呈现的检测结果也比较明显. MT能通过多种途径参与肿瘤细胞耐药, 所以在胃癌组织中的阳性表达率高于正常胃组织^[15,23-25].

马丹等^[26]通过检测正常胃黏膜(40例)与胃癌组织(43例)中COX-2的表达, 分析了其与胃癌临床病理特征的关系, 结果显示, COX-2蛋白在胃癌组织中的阳性表达率为76.74%, 高于其在正常胃黏膜中的表达率(22.50%), 并证实COX-2蛋白在胃癌中的表达和病变的远处转移、淋巴结转移与浸润深度有关. 王俊先等^[27]通过免疫组织化学法研究了COX-2与葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)在手术切除的非癌性胃组织标本(30例)与胃癌组织标本(63例)中的表达情况. 发现二者在非癌性胃组织中的阳性表达率远低于胃癌组织中, 而且COX-2在淋巴发生结转移的胃癌组织中, 阳性表达率为100%, 高于淋巴结未转移的胃癌组织(69.0%), 且GCS和COX-2在胃癌组织中的表达呈正相关. 而其在后续研究中, 在COX-2表达方面也得到了相同的结果与结论. 上述研究均说明了COX-2蛋白在胃癌组织中呈阳性表达, 且在淋巴结发生阳性转移的组织中表达率更高. 本次研究中, 我们在同样对COX-2

蛋白在胃癌组织中的表达进行了研究, 与相关研究的结果一致. 除此之外, 我们分析了MT和胃癌的关系, 发现MT在胃癌组织中的表达率甚至高于COX-2蛋白的阳性表达率, 表明其是检测胃癌的重要标志物.

总之, 在胃癌组织中, COX-2与MT呈高表达状态, 影响着胃癌的发生和发展, 并且可能与胃癌细胞的转移、浸润的有关, 能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标.

4 参考文献

1 腾月娥, 李午生, 金峰, 刘云鹏, 徐惠绵. 胃癌组织COX-2、VEGF-C表达与淋巴结转移及预后关系的研究. 中国肿瘤临床 2015; 42: 607-610

2 胡端敏, 冯一中, 王少峰. COX-2与MMP-7蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义. 苏州大学学报(医学版) 2008; 28: 82-84, 87, 174

3 赫丽杰, 刘云鹏, 侯科佐, 石晶. 胃癌组织中Survivin、COX-2蛋白表达及其与肿瘤血管生成的关系. 现代肿瘤医学 2009; 17: 1722-1725

4 魏学明, 顾国利, 王石林, 熊梅, 李德昌. 胃癌组织中EGFR、C-erbB-2、VEGF及COX-2的表达及意义. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 900-905

5 需良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志 1996; 6: 229-231

6 吴平, 陈念平, 黄冰, 何惠娟, 杨展. 环氧化酶-2基因和蛋白在人胃癌组织中的表达及临床意义. 中国肿瘤临床 2004; 31: 645

7 Almeida PR, Ferreira FV, Santos CC, Rocha-Filho FD, Feitosa RR, Falcão EA, Cavada BK, Lima-Júnior RC, Ribeiro RA. Immunoeexpression of cyclooxygenase-2 in primary gastric carcinomas and lymph node metastases. World J Gastroenterol 2012; 18: 778-784 [PMID: 22371637 DOI: 10.3748/

- wjg.v18.i8.778]
- 8 隋华, 周利红, 刘宣, 殷佩浩, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽, 李琦. COX-2介导MDR1/P-gp调控人结肠癌细胞多药耐药的研究. 中国癌症杂志 2011; 21: 107
 - 9 Grzeszkiewicz TM, Lindner V, Chen N, Lam SC, Lau LF. The angiogenic factor cysteine-rich 61 (CYR61, CCN1) supports vascular smooth muscle cell adhesion and stimulates chemotaxis through integrin alpha(6)beta(1) and cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Endocrinology* 2002; 143: 1441-1450 [PMID: 11897702]
 - 10 赵峰. 微小RNA与胃癌的关系. 医学分子生物学杂志 2011; 8: 2154-2157
 - 11 汪春福, 江庆萍, 邹桂华. 胃癌中COX-2基因的表达及其与Bcl-2和CyclinD1相关性研究. 江西医学院学报 2013; 46: 3154-3156
 - 12 吕建发, 邹友成, 张纯伟, 毛志福. Cyr61和WISP-3在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义. 中国肺癌杂志 2010; 13: 37-39
 - 13 张彬, 周业江. 胃癌中COX-2的表达及其与胃癌淋巴结转移的关系. 实用医学杂志 2011; 27: 61-63
 - 14 Holloway SE, Beck AW, Girard L, Jaber MR, Barnett CC, Brekken RA, Fleming JB. Increased expression of Cyr61 (CCN1) identified in peritoneal metastases from human pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 371-377 [PMID: 15737847 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.10.005]
 - 15 桑海泉, 王强. 胃癌组织中MTA1, PTEN, E-cadherin的表达及其相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1096-1102
 - 16 王晓英, 屈昌民, 梁淑文. COX-2和PTEN表达与胃癌浸润程度的关系. 中国老年学杂志 2013; 33: 2380-2385
 - 17 石磊, 赖铭裕, 梁志海, 刘诗权, 黄杰安, 唐国都, 姜海行. 胃癌组织中COX-2、VEGF和MVD的表达及其临床意义. 广东医学 2011; 32: 1004-1006
 - 18 Liu H, Huang P, Xu X, Liu J, Guo C. Anticancer effect of celecoxib via COX-2 dependent and independent mechanisms in human gastric cancers cells. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1418-1424 [PMID: 18923901 DOI: 10.1007/s10620-008-0510-9]
 - 19 丁小兵, 贺咏宁, 李玉梅, 刘大全, 王梦龙. 进展期胃癌淋巴结转移规律的探讨. 重庆医学 2010; 39: 58-61
 - 20 翟梅娟, 付琼, 蔡路兵. CDX-2和COX-2在胃癌中的表达及临床意义. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 133-136
 - 21 孙海兵, 魏永长, 涂宏蕾, 杜宁, 赵阳, 胡丽娟, 任宏. COX-2、PKC- α 和miR-101在胃癌中的表达及相关性. 南方医科大学学报 2013; 33: 559-562
 - 22 马冬, 杨冬阳, 罗少燕, 刘建化, 黎莹, 江韦韦. COX-2和ERCC1在胃癌中的表达及其临床意义. 实用医学杂志 2014; 30: 2585-2587
 - 23 Zhang BG, Li JF, Yu BQ, Zhu ZG, Liu BY, Yan M. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27: 1019-1026 [PMID: 22267008]
 - 24 刘少平, 方春华, 常城, 张险峰, 胡亚华. 血清可溶性上皮型钙黏附蛋白与胃癌侵袭转移的关系. 实用医学杂志 2013; 29: 1440-1442
 - 25 丁涤非, 胡凯, 方萍, 韩晓婷, 陆笼辉. 胃癌组织中COX-2与PTEN的表达及临床病理的关系. 淮海医药 2015; (5): 417-420
 - 26 马丹, 刘敏, 梁平, 杨桦. COX-2在人胃癌中的表达及与胃癌临床病理特征的关系. 重庆医学 2014; 22: 290-292, 244
 - 27 王俊先, 张开光, 李祥春, 李祥春, 王晓秋, 丁敏. COX-2与GCS在胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2171-2175

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展

李康, 聂玉强

背景资料

胃癌仍然是全球癌症死亡第二大原因, 此前幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染一直被认为是其发生的重要因素, 而近来随着人类微生物组计划的进行, 胃肠道微生态失调与胃部恶性肿瘤关系正在逐渐引起研究者的关注。

李康, 聂玉强, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科 广东省广州市 510180

李康, 西藏自治区人民医院消化内科 西藏自治区拉萨市 850000

李康, 副主任医师, 医学博士, 主要从事高原胃肠疾病的临床诊治及基础研究。

基金项目: 国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI05B04; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313679.

作者贡献分布: 李康查阅文献并写作; 聂玉强教授指导校对。

通讯作者: 聂玉强, 教授, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科。
nieyq@medmail.com.cn
电话: 020-81045106

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-04-06
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer

Kang Li, Yu-Qiang Nie

Kang Li, Yu-Qiang Nie, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Kang Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Supported by: the National "Twelfth Five-Year" Plan for Science & Technology Support of China, No. 2013BAI05B04; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313679.

Correspondence to: Yu-Qiang Nie, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. nieyq@medmail.com.cn

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-04-06
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

The human body and microorganisms present in the body form a symbiotic system as the relationship between eukaryotes and prokaryotes. Therefore, it is not enough to study human diseases only in terms of human body. Recent studies have pointed out that microorganisms are involved in the occurrence of a large number of malignant tumors. According to a conservative estimate, at least 15% of cancer cases are associated with infectious agents. Gastric cancer is the second major cause of global cancer deaths. For a long period of time, researchers believe that *Helicobacter pylori* associated with chronic gastritis is the strongest risk factor for the occurrence of gastric cancer. However, with the progress of molecular biology research, it has been found that there is a close interaction between the large microbial flora and *Helicobacter pylori* in the gastrointestinal tract. The changes of microbial community composition have important effects on the formation, development and intervention of gastric cancer. This article will review the occurrence and development of gastrointestinal microorganism and gastric cancer.

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

同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

Key Words: Gastrointestinal micro-ecology; Microbial dysbiosis; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*

Li K, Nie YQ. Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2324>

摘要

人体与依附其存在的微生物组成了类似真核生物与原核生物相互作用的共生系统, 因此研究人类的疾病仅着眼于人体自身角度是不够的. 近年来研究发现, 微生物参与了大量恶性肿瘤的发生, 据保守估计, 至少15%的癌症病例与传染性病原体有关. 胃癌是全球癌症死亡的第二大原因, 很长时期内研究者主要认为与慢性胃炎发生相关的幽门螺杆菌是引起胃癌发生的最强风险因素. 但是, 随着分子生物学研究的进展, 人们逐渐发现胃肠道中庞大的微生物菌群与幽门螺杆菌之间同样存在密切的相互作用, 其群落组成变化对胃癌的形成、发展及干预同样具有重要的影响. 本文将就胃肠道微生物与胃部肿瘤的发生发展关系进行综述.

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

关键词: 胃微生态; 微生态失调; 胃癌; 幽门螺杆菌

核心提示: 人体存在数量庞大的微生物菌群, 微生态失调与炎症反应及肿瘤的发生密切相关, 之前的研究热点主要集中于单一菌群如幽门螺杆菌与胃癌的关系, 近来, 部分学者注意到胃肠道菌群在消化系统肿瘤产生的影响作用.

李康, 聂玉强. 胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2324>

0 引言

人体依赖于与之共生的微生物进行营养摄取、免疫调节以及新陈代谢以维持健康. 近年来, 大量研究结果表明共生细菌通过营养、免疫反应以及调节代谢等方式发挥作用, 保护宿主健康^[1,2]. 然而机体与共生菌群相互依赖的平衡被打破, 则表现为微生态失调. 已有研究^[3-9]证

明微生态失调将导致人体结肠、胃、食道、胰腺、咽喉、乳腺以及胆囊等部位的肿瘤发生, 并与宿主的炎症反应密切相关. 在健康个体中, 胃肠道微生物可以作为共生体发挥保护作用, 阻止病原体入侵并预防肿瘤发生^[10]. 作为一种常见的恶性肿瘤, 尽管近年来胃癌的发病率和死亡率有所下降, 但他仍然是全球癌症死亡的第二大原因, 约占新诊断病例的10%^[11,12]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的重要因素, 并且由于在发展中国家 *H. pylori* 的存在更为广泛, 使得胃癌的发病率有所增加^[13]. 特定病原菌与癌症的关系现已经成为广泛研究的课题, 一直以来大多数研究集中在病原菌(*H. pylori*)在胃癌发生发展中的作用, 而胃肠道微生态与胃癌的相互关系关注较少. 本文将就胃肠道微生态失调与胃癌的发生发展关系作一综述.

1 微生态平衡与失调

1.1 微生态平衡的重要意义 人体消化道内约定植有100万亿个微生物, 这个数字是人体内细胞数的10倍, 主要分布在皮肤、口腔、消化道、呼吸道以及泌尿生殖道, 通常对人体是有益且必需的, 称为正常微生物群^[14]. 在长期的自然演化过程中, 正常微生物菌群之间, 菌群与宿主之间, 菌群、宿主与环境之间始终存在一种动态平衡, 相互依存也相互制约. 当微生态体系处于平衡状态时, 正常菌群可以通过空间和营养争夺、刺激宿主免疫应答等抵抗外籍菌群的入侵, 同时参与物质代谢并发挥抗肿瘤作用. Heiman等^[15]指出保持个体健康需要多样性的肠道微生物群落, 而饮食多样性的降低将改变人类肠道菌群的丰富度, 进而引起多种常见疾病. 最近, 研究者通过对狩猎采集者、传统农业生产者以及西方工业化社会中人群肠道的微生物组成测序分析, 发现传统细菌种群丰度在这三种人群中逐渐减少, 提示饮食结构的衍化可能是人类肠道菌群进化的重要驱动力, 也是西方人代谢紊乱相关疾病产生的原因^[16]. 随着人类微生物组计划(Human Microbiome Project)的进行, 人们认识到了在胃肠道的每一个部位都存在着独特的微生物群落, 有必要对这些微生态系统进行深入调查以确定其对健康和疾病的影响^[17].

1.2 微生态失调的定义及分类 健康的人体中,

■ 研究前沿

随着基因组学以及生物信息学分析的广泛应用, 利用分子生物学相关技术对胃肠道微生物组成进行分析及操作将是胃部疾病以及恶性肿瘤的治疗和预防研究令人兴奋的新领域.

■ 相关报道

人们对胃肠道微生物的研究, 从最初与消化健康、肥胖之间的关联, 正在逐渐延伸到免疫系统以及癌症, McKenney等在*Cell*杂志撰文指出, 抵抗病原体在肠道中的侵占是人体胃肠道微生物的重要功能之一, 因此重建微生物群将是一种胃肠道疾病治疗很有前途的方法。

微生物菌群作为一个共生体, 可以阻止病原体入侵和防止肿瘤的发生, 而当这种共生的微妙平衡被中断, 表现为微生态失调则将导致机体的疾病过程, 其中也包括癌症^[10,18]。微生态失调是正常微生物菌群之间, 微生物与宿主之间的平衡被破坏, 由生理性组合变为病理性组合的状态。一般区分为菌群失调, 定位转移以及宿主转换^[4,19]。

1.3 引起微生态失调的可能因素 引起微生态失调的原因主要有以下几个方面: (1) 抗生素治疗过程中对致病菌抑制的同时也影响了正常菌群的存活^[20]; (2) 宿主的不同生理状态引起的菌群防御屏障被破坏, 可能引起正常菌群比例失调、转移至其他非正常部位等^[21,22]; (3) 胃肠道动力的异常可能导致菌群失调的形成^[23]; (4) 饮食结构单一或无纤维食物可能影响菌群的生态平衡, 导致菌群发生变化^[24]; (5) 胃肠道免疫屏障受损可能引起需氧菌及厌氧菌大量繁殖, 破坏菌群平衡^[25]。

2 微生态失调对胃部肿瘤的影响

*H. pylori*的发现推翻了对胃的认知, 他并非一个无菌器官。而现在, 经过鉴定我们已经知道人类的胃部存在着上百种细菌组成的微生物群落, 多属于厚壁菌门(包括乳酸杆菌、链球菌、梭状芽孢杆菌、韦荣菌属)、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门(如双歧杆菌)、梭杆菌等, 发挥维持胃稳态的作用^[26,27]。最常见的菌群包括链球菌, 乳酸杆菌, 类杆菌, 大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌以及其他生存于此的细菌, 可能通过制造活性氧或者调节炎症反应等影响*H. pylori*相关的胃部疾病。

2.1 胃肠道菌群在胃部疾病组织、胃癌组织及正常组织中的区别 *H. pylori*是一种革兰氏阴性菌病原体, 与胃炎、胃酸过少、十二指肠溃疡、胃癌相关。尽管*H. pylori*全球感染率在下降, 但仍感染着世界50%的人口。在正常的酸性胃组织中的微生物菌群, 一般以少量非*H. pylori*为主, 多为韦荣氏球菌属, 乳杆菌属和梭菌属^[28]。与消化不良患者胃内菌群比较, 胃癌患者胃内细菌数量有所增加, *H. pylori*数量相对减少, 优势菌群主要包括链球菌、乳酸菌、韦荣球菌等, 这可能与胃酸减少、pH升高, 产生有利于细菌生长的微环境有关, 进而破坏胃内微环境平衡, 并产生过量代谢产物损伤胃部黏膜以及

诱发癌变^[29]。

2.2 *H. pylori*对胃癌的可能影响 在自发性胃癌INS-GAS小鼠模型中, *H. pylori*感染加速了胃上皮内癌变的发展, 而对小鼠感染早期进行抗生素处理根除*H. pylori*能够显著抑制肿瘤的进展^[30]。研究发现在*H. pylori*黏膜相关感染者中出现了黏膜相关淋巴组织感染向胃淋巴瘤的进展, 而当*H. pylori*被根除后, 患者的胃部肿瘤以及促肿瘤增殖淋巴组织逐渐消失, 这成为*H. pylori*对胃癌转化的关键证据^[31]。目前研究结果表明, *H. pylori*的两个毒力因子VacA及CagA, 具有一定的致癌潜能。VacA在所有*H. pylori*菌株中都存在, 他们存在一定的DNA序列变异, 导致细胞毒性以及引起疾病的严重程度存在差异^[32]。Cag致病基因岛作为一组基因簇, 并不在所有*H. pylori*菌株中表达, Cag致病岛基因编码的蛋白能够形成IV型细菌分泌系统(type IV secretion system, T4SS)作为进入宿主细胞的细菌成分, 而CagA是其中一种主要组成成分, 进入胃上皮细胞后能够被磷酸化, 并引起细胞形态畸变^[33]。对小鼠进行过表达CagA操作能够导致其胃黏膜上皮细胞增殖及癌化, 因此, 将CagA定义为细菌癌蛋白^[34]。当幽门螺旋杆菌持续感染胃黏膜引发炎症级联反应, 疾病进展为萎缩性胃炎, 进一步降低胃酸分泌能力, 并增加患胃癌的几率^[13]。

2.3 *H. pylori*与其他菌群在胃癌进展中的作用关系 胃腺癌是*H. pylori*引起的胃萎缩、组织化生、癌变的最终阶段, 黏膜萎缩似乎是胃癌发生的重要环节, 虽然目前针对*H. pylori*感染的治疗方案某些时候能够限制癌症的发展, 但是仍有很多病变频繁进展为癌症^[1]。与严重萎缩性胃炎类似, 在胃癌发展过程中, 胃环境的pH上升, 引起细菌数量的增加, 双歧杆菌和乳酸杆菌、韦荣氏球菌和链球菌显著增加^[35]。那么, 胃肠道微生物群与*H. pylori*存在怎样的相互作用, 或者说, 胃肠道微生物群是否促进了*H. pylori*的恶性作用以及*H. pylori*是否通过影响微生物菌群发挥致癌作用, 值得讨论^[36]。最近大量的动物实验结果显示长期的*H. pylori*感染将破坏胃肠道菌群, 与未感染组比较, *H. pylori*阴性小鼠体内双歧杆菌、球形梭菌、柔嫩梭菌大量减少, 而阿托波氏菌群相对增加, 提示在*H. pylori*长期感染下, 胃内原生菌群可能受到干扰, 并应激产生变化以抑制*H. pylori*^[37]。

Lertpiriyapong等^[38]对无菌的INS-GAS小鼠移植梭状芽胞杆菌、乳酸菌以及拟杆菌三种菌群, 与对照组小鼠比较, 被移植相关菌群的小鼠表现明显的胃部病理变化, 如胃部炎症、上皮增生以及发育不良等, 而且, 感染7 mo后, 其中43%的小鼠发展为胃部肿瘤。关于微生物群落对胃癌的影响研究仍需要借助测序技术以及生物信息学系统分析胃组织内的菌群组成进行深入分析。

3 微生态调节在胃癌治疗方面的作用

3.1 微生态制剂 近年来针对*H. pylori*感染多采用标准三联以及其他抗生素, 这也导致*H. pylori*耐药性增加, 而微生态制剂能够抑制*H. pylori*与黏膜上皮细胞之间的吸附作用, 抑制炎症反应, 起到很好的辅助治疗效果^[39]。微生态制剂主要包括益生菌、益生元及合生元。益生菌主要包括乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、酵母菌、地衣芽孢杆菌等; 益生元是指促进体内益生菌生长的不被人体消化的食物成分; 合生元是两者混合的成分^[40-43]。其中在成人及儿童中, 对乳杆菌的研究较为广泛。

3.2 益生菌预防胃黏膜癌变 体外实验验证了三种乳杆菌(罗伊氏乳杆菌、约氏乳杆菌及鼠乳杆菌)组合能够抑制*H. pylori*生长, 表明一些肠道微生物能够有助于预防*H. pylori*感染^[44]。目前, 临床上已使用益生菌预防及治疗肠易激综合征、炎症性肠病、细菌或病毒性腹泻以及结肠肿瘤等胃肠疾病, 但关于益生菌对于胃部肿瘤的治疗研究的报道较为少见^[4,5]。研究认为益生菌对胃黏膜癌变的影响可能与以下机制相关: 保护胃黏膜并稳定胃肠道的屏障功能, 两种益生菌混合物处理能够上调表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等细胞因子水平加速胃溃疡愈合^[6]; 与病原菌竞争生存环境, 如乳酸杆菌能够抑制*H. pylori*生长以及感染胃上皮细胞^[7]; 代谢降解潜在的致癌物质, 体外实验验证乳酸菌能够代谢或吸附芳香胺等物质^[8]; 抗炎反应, 乳酸菌通过抑制Smads家族蛋白7/核因子-κB(SMAD family member 7/nuclear factor κB, smad7/NF-κB)信号途径减轻了*H. pylori*引起的胃部炎症反应^[44]; 能够合成抗肿瘤或抗诱变化合物, 双歧杆菌能够生成针对*H. pylori*的抗菌肽, 发挥生物学抑制作用^[37]; 影响胃黏膜细胞增殖以及多胺代谢, 丙酸杆菌

发酵的牛奶能够诱导胃癌细胞系HGT-1的细胞凋亡^[4]。

3.3 其他生物学手段 通过mRNA及miRNA表达谱对*H. pylori*阳性及阴性的原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤(primary gastric diffuse large B-cell lymphomas, PG-DLBCL)分析发现, 在*H. pylori*阳性的PG-DLBCL中, 转录因子E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1)的表达受到miR-200的抑制, 而ZEB1能够抑制B细胞生发中心主要转录因子BCL的表达, 这提示我们通过分子生物学手段抑制*H. pylori*阳性的弥漫性大B细胞淋巴瘤中miR-200的表达, 能够解除对ZEB1的表达抑制, 进而降低BCL水平并抑制*H. pylori*阳性的PG-DLBCL的扩散^[45]。另外, 基于基因水平操作进行某些特定酶的表达或敲除的转基因微生物结合饮食干预, 能够帮助机体产生更高水平的抑癌物质, 或者降低促肿瘤物质或细菌的水平^[46]。Whary等^[47]首次报道了对INS-GAS小鼠进行蠕虫共感染能够抑制*H. pylori*引起的胃萎缩等胃癌前病变, 并阻止*H. pylori*引起的胃部菌群的变化, 虽然内在机制并不明确, 但该结果提示了一种抑制慢性胃炎进展为胃癌的潜在策略。

4 结论

微生物与癌症的发生及进展过程的关系不应再简单视为病原体-疾病的关系。证据表明, 胃肠道菌群能够通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖以及炎症发生等方面发挥促进健康、预防疾病等作用^[48,49]。而机体产生炎症反应则可能破坏平衡, 难以抵抗病原微生物入侵。当病原微生物在胃肠道发生定植, 则将进一步产生炎症以及毒性蛋白或致癌代谢产物。因此, 胃肠道微生态失调可能导致病原微生物的入侵而增加胃癌发生的可能。重建胃肠微生态菌群, 维持胃肠的微生态平衡状态有助于维持人体健康^[50]。深入研究胃肠微生态平衡与失调状态的具体差异及关系, 将有助于开发利用胃肠微生态相关资源维护健康的手段。比如, 通过对胃肠道微生物组成的详细分析可能对一些具有特异性微生物模式的肿瘤预后及鉴定提供一定指示作用^[51]。这其中, 研究者可能需要对相关因素及影响进行深入调查, 如针对某些特定微生物在前瞻性实验中进行改变或消除, 进而对癌症的发生及进展影响进行评估, 分

■ 创新盘点

针对*H. pylori*的治疗多采用抗生素干预, 容易导致病原菌耐药性增加, 本文从恢复微生态平衡角度, 探讨抑制炎症反应及肿瘤恶性转化的可能机制。

■应用要点

对胃肠道微生态系统的深入了解, 有助于在胃癌等消化系统肿瘤的诊断及干预治疗等方面拓展新的视野。

析其对胃癌进展的影响作用及潜在价值。另外, 对于微生物群落的操作具有广阔的治疗前景, 比如利用微生物工程表达特定的基因或产生特定的代谢物并传递到特定的生态位可能治疗或预防胃部相关疾病进展为肿瘤; 也可以基于患者的胃肠道菌群组成确定某些药物、剂量或方案, 或根据微生物的变化监测评估治疗反应。总之, 胃肠微生态研究是一个令人兴奋且大有可为的胃恶性肿瘤预防与治疗的新领域。

5 参考文献

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr* 2012; 107 Suppl 1: S1-13 [PMID: 22260731 DOI: 10.1017/S0007114511006970]
- Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov* 2013; 3: 384-387 [PMID: 23580283 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042]
- Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 149-173 [PMID: 22224779 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001]
- Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, Paster BJ, Joshipura K, Wong DT. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61: 582-588 [PMID: 21994333 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300784]
- Gong HL, Shi Y, Zhou L, Wu CP, Cao PY, Tao L, Xu C, Hou DS, Wang YZ. The Composition of Microbiome in Larynx and the Throat Biodiversity between Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients and Control Population. *PLoS One* 2013; 8: e66476 [PMID: 23824228 DOI: 10.1371/journal.pone.0066476]
- Sharma V, Chauhan VS, Nath G, Kumar A, Shukla VK. Role of bile bacteria in gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1622-1625 [PMID: 18019679]
- Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e83744 [PMID: 24421902 DOI: 10.1371/journal.pone.0083744]
- Yang Y, Wang X, Huycke T, Moore DR, Lightfoot SA, Huycke MM. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol* 2013; 6: 596-606 [PMID: 24151540]
- Bornschein J, Rokkas T, Selgrad M, Malfertheiner P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 45-52 [PMID: 21896085 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00880.x]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 505-531 [PMID: 23962822 DOI: 10.4161/gmic.26205]
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036 DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543]
- Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular Metabolism* 2016; 5: 317-320 [DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005]
- Gomez A, Petrzalkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Jost Robinson CA, Remis MJ, Torralba MG, Morton E, Umaña JD, Carbonero F, Gaskins HR, Nelson KE, Wilson BA, Stumpf RM, White BA, Leigh SR, Blekhan R. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. *Cell Rep* 2016; 14: 2142-2153 [PMID: 26923597 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.013]
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800-812 [PMID: 24132111 DOI: 10.1038/nrc3610]
- Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: 406 [PMID: 25123079 DOI: 10.1007/s11912-014-0406-0]
- Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 10-23 [PMID: 25531553 DOI: 10.4161/19490976.2014.990790]
- Sánchez-Cuén JA, Cabrales AB, Magaña GB, Garay FJ. [*Helicobacter pylori* infection and its association with alcohol consumption: a case-control study]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 144-150 [PMID: 23932770 DOI: 10.1016/j.rgm.2013.06.003]
- Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Peiró G, Zapater P, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice

- with CCL4-induced fibrosis. *PLoS One* 2011; 6: e23037 [PMID: 21829583 DOI: 10.1371/journal.pone.0023037]
- 23 Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863 [PMID: 10733540 DOI: 10.1053/he.2000.5746]
 - 24 Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. The food glycome: a source of protection against pathogen colonization in the gastrointestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2010; 142: 1-13 [PMID: 20580113 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.05.027]
 - 25 Zeitouni NE, Chotikatum S, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY. The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 14 [PMID: 27002817 DOI: 10.1186/s40348-016-0041-y]
 - 26 Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Perez-Perez G, Blaser MJ, Relman DA. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 732-737 [PMID: 16407106 DOI: 10.1073/pnas.0506655103]
 - 27 Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008; 3: e2836 [PMID: 18665274 DOI: 10.1371/journal.pone.0002836]
 - 28 Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajecski D, Moura EG, Alves PR, Maluf Filho F, de Souza JA, Gama-Rodrigues J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 47-54 [PMID: 17334549]
 - 29 Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009; 58: 509-516 [PMID: 19273648 DOI: 10.1099/jmm.0.007302-0]
 - 30 Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Helicobacter pylori eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008; 68: 3540-3548 [PMID: 18441088 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6786]
 - 31 Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1047-1062 [PMID: 21919927 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x]
 - 32 Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936 [PMID: 17854597 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056]
 - 33 Murata-Kamiya N. Pathophysiological functions of the CagA oncoprotein during infection by Helicobacter pylori. *Microbes Infect* 2011; 13: 799-807 [PMID: 21477660 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.03.011]
 - 34 Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1003-1008 [PMID: 18192401 DOI: 10.1073/pnas.0711183105]
 - 35 Engstrand L, Lindberg M. Helicobacter pylori and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 39-45 [PMID: 23768551 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016]
 - 36 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
 - 37 Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Woo TD, Nomoto K, Kamiya S. Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with Helicobacter pylori. *Microb Pathog* 2012; 53: 12-18 [PMID: 22783557]
 - 38 Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the Helicobacter pylori INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014; 63: 54-63 [PMID: 23812323 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305178]
 - 39 Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of Helicobacter pylori infection—a brief review. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 429-437 [PMID: 23757373 DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.010]
 - 40 Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 73-89 [PMID: 16875422]
 - 41 Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrügger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 15-23 [PMID: 14743878]
 - 42 Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015-2031 [PMID: 19462507]
 - 43 Andrews JM, Tan M. Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Intern Med J* 2012; 42: 1287-1291 [PMID: 23252997 DOI: 10.1111/imj.12015]
 - 44 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between Helicobacter pylori and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]
 - 45 Huang WT, Kuo SH, Cheng AL, Lin CW. Inhibition of ZEB1 by miR-200 characterizes

■名词解释

人类微生物组计划：人类微生物组计划是人类基因组计划的延伸，他研究的重点是通过基因组学的方法研究人体内或体表的微生物菌群结构变化与人体健康的关系。

同行评价

本文比较深入的综述了胃微生态失调的产生原因及对胃部肿瘤的影响, 展望了对微生态平衡的调节开展肿瘤治疗的前景, 脉络清晰, 跟踪研究热点, 为胃癌的诊断及治疗研究提供新的思路。

- Helicobacter pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphoma with a less aggressive behavior. *Mod Pathol* 2014; 27: 1116-1125 [PMID: 24390222 DOI: 10.1038/modpathol.2013.229]
- 46 Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, Bere P, Gounari F, Dennis K, Blatner NR, Owen JL, Klaenhammer TR, Mohamadzaheh M. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10462-10467 [PMID: 22689992 DOI: 10.1073/pnas.1207230109]
- 47 Whary MT, Muthupalani S, Ge Z, Feng Y, Lofgren J, Shi HN, Taylor NS, Correa P, Versalovic J, Wang TC, Fox JG. Helminth co-infection in *Helicobacter pylori* infected INS-GAS mice attenuates gastric premalignant lesions of epithelial dysplasia and glandular atrophy and preserves colonization resistance of the stomach to lower bowel microbiota. *Microbes Infect* 2014; 16: 345-355 [PMID: 24513446 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.01.005]
- 48 Megna BW, Carney PR, Kennedy GD. Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 115-123 [PMID: 26981185 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.115]
- 49 Haag LM, Siegmund B. Intestinal microbiota and the innate immune system - A crosstalk in crohn's disease pathogenesis. *Front Immunol* 2015; 6: 489 [PMID: 26441993 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00489]
- 50 McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell* 2015; 163: 1326-1332 [PMID: 26638069 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032]
- 51 Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 557-566 [PMID: 26811607 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132001

黄旭宏, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊治研究。

作者贡献分布: 论文写作由黄旭宏完成; 文献检索、资料筛选与整理由黄旭宏、宋玉国及刘春雷完成; 关晓辉指导、审校。

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132001, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科。
guanxiaohuixl@163.com
电话: 0432-62166402

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132001, Jilin Province, China. Guanxiaohuixl@163.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. The occurrence

and development of gastric cancer are closely related to the body's immune status. T-lymphocytes are not only the main effector cells of the body's immune system, but also important immunoregulatory cells, playing important roles in maintaining normal immune function, killing tumor cells and inhibiting tumor growth. When the number or function of peripheral T-lymphocyte subsets is abnormally altered, disorders of the body's immune system and some pathological changes may occur, which can lead to the occurrence and development of tumors. T-lymphocyte subsets have been gradually recognized to play an important role in the pathogenesis of malignant tumors. The purpose of this review is to summarize the relationship between gastric cancer and T-lymphocyte subsets.

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

Key Words: T-lymphocyte; Gastric cancer; Research progress; Immunotherapy

Huang XH, Song YG, Liu CL, Guan XH. Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2331-2335 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。胃癌的发生、发展与机体免疫状态有密切的关系。T淋巴细胞不仅是人体细胞免疫的主要效应细胞, 而且是重要的免疫调节细胞, 维持机体正常免疫功能, 在杀伤肿瘤细胞、控制肿

背景资料

胃癌是严重危害全世界人类健康的恶性肿瘤之一。我国是胃癌的高发地区, 发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%。抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第四种抗肿瘤疗法, 已经成为肿瘤生物治疗的热点。对胃癌患者的免疫学状态进行个体化评估并设计更为切实可行的免疫治疗方案将成为必然趋势。

同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

■ 研发前沿

近年来, 肿瘤的免疫治疗越来越热, 目前, 了解在胃癌、肺癌、乳腺癌等不同恶性肿瘤患者免疫微环境中, 均存在T淋巴细胞亚群表达的变化, 如何设计更为切实可行的免疫治疗方案来干预胃癌的发生发展进程仍需要进一步研究。

瘤生长中起重要作用。当外周T淋巴细胞亚群在数量和功能发生异常时, 可导致免疫系统紊乱并发生一系列的病理变化, 进而可导致肿瘤的发生、发展。T淋巴细胞亚群在恶性肿瘤发病机制中的作用日益受到人们重视。本文就胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展进行综述。

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

关键词: T淋巴细胞亚群; 胃癌; 研究进展; 免疫治疗

核心提示: T淋巴细胞是人体细胞免疫的主要效应细胞, 也是重要的免疫调节细胞。T淋巴细胞亚群在胃癌的发生发展中起着重要作用, 本文从胃癌患者T淋巴细胞亚群表达的变化来阐述胃癌发生发展的免疫学机制, 为胃癌患者设计更为切实可行的免疫治疗提供理论依据。

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉. 胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2331-2335
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

0 引言

胃癌是严重危害全人类健康的疾病, 我国是胃癌的高发国, 发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%^[1]。在我国, 胃癌分布具有明显的地域性, 在西北部与东部沿海地区发病率较南方地区明显增高; 在农村, 胃癌位于恶性肿瘤发病率之首^[2]。随着国内外学者对胃癌病因研究的不断深入, 胃癌的免疫学因素受到广泛关注, 取得了许多重要进展。人体的免疫功能状态与肿瘤的关系密不可分, 当宿主免疫功能减弱或丧失时, 可导致肿瘤的发生、发展; 反之, 肿瘤的进展又可抑制机体免疫功能的恢复^[3]。

机体防御肿瘤免疫应答效应是细胞免疫和体液免疫综合作用的结果, 细胞免疫起主要作用, 体液免疫起协同作用。T淋巴细胞亚群是人体重要的抗肿瘤细胞免疫系统。当机体T淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时, 机体免疫微环境发生改变从而促进肿瘤的发生、发展^[4-6]。所以, 监测机体T细胞亚群的变化有助于了解胃癌患者免疫微环境特征, 从而为判断患者预后及设计更完善的免疫治疗方案提供理论依据。

■ 相关报道

黄梅淑等对胃部疾病发生、发展的免疫学变化做了总结性、翔实的报道。

1 T淋巴细胞亚群

T淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞(胚胎期则来源于卵黄囊和肝)。在人体胚胎期和出生期, 骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞经血液循环进入胸腺, 在胸腺分化成为成熟的T细胞, 赋予免疫活性, 再由胸腺迁移至外周血, 继而定居于外周淋巴组织^[7]。T细胞在胸腺中发育成熟的早期即表达CD3分子, 随后表达CD4或CD8分子^[8]。这些T细胞活化后分化成不同功能的效应细胞即辅助T细胞(helper T cell, Th)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)。Th均表达CD4, 通常所称的Th即指CD4⁺ T细胞。CTL大多表达CD8, 通常所称的CTL即指CD8⁺ T细胞^[9]。Treg是具有免疫负调节作用的T淋巴细胞亚群, 其表面标志为CD4⁺CD25⁺, 叉头状螺旋转录因子(forkhead box p3, Foxp3)是CD4⁺CD25⁺Treg的转录因子, 直接参与了CD4⁺ T细胞向Treg细胞的分化, 是目前定义CD4⁺CD25⁺Treg的最佳标志物^[10,11]。

1.1 CD4⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD4⁺ T细胞属于辅助性T细胞, 他们不能直接识别肿瘤细胞, 而是通过识别主要组织相容性复合体-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)类分子递呈的多肽抗原被激活, 活化后的T细胞分泌细胞因子激活CTL、NK细胞和B淋巴细胞等发挥其作用^[12]。根据CD4⁺ T细胞产生的细胞因子和生物学功能的不同, 将其分为Th1细胞和Th2细胞^[13]。Th1细胞主要由白介素-12(interferon-12, IL-12)和γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)诱导产生, 主要分泌IL-2、IFN-γ、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等介导细胞免疫, 使CTL得到增殖, 增强NK细胞的细胞毒性, 起到抗肿瘤作用; Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13, 介导体液免疫应答, 辅助B细胞增殖分化, 同时抑制Th1增殖^[14]。在正常生理状态下, Th细胞在抗原刺激下, 按一定比例向Th1和Th2分化, Th1、Th2之间维持着动态平衡。当机体免疫环境发生变化时, Th1和Th2亚群比例失衡, Th1/Th2发生偏移^[15-17]。

1.2 CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD8⁺ T细

胞属于CTL, 具有特异性杀伤活性, 在机体防御肿瘤免疫中CTL的免疫功能起决定作用. 给荷瘤宿主注射这种CTL可使肿瘤缩小, 甚至消退. CTL不能直接识别游离抗原或细胞表面的抗原片段, CTL的诱导需要肿瘤抗原经加工后与MHC- I 类抗原结合成复合物而提呈于细胞表面, T细胞通过其受体(TCR)对其识别^[18,19]. 故CTL受MHC- I 类抗原限制, 具有特异性杀伤活性. 其主要通过两条途径对突变细胞或肿瘤细胞进行特异性杀伤作用, 一是穿孔素-颗粒酶途径, 即通过穿孔素使靶细胞膜穿孔, 蛋白溶解酶活化尚介导靶细胞凋亡的Caspase酶; 二是死亡受体途径, 即CTL可通过Fas配体结合到靶细胞的Fas分子上, 在靶细胞内活化Caspase酶最终诱导凋亡^[20,21].

1.3 CD4⁺CD25⁺Treg的抗肿瘤免疫机制 McGeachy等^[22]发现成年鼠中近10%的外周CD4⁺ T细胞表达IL-2受体 α 链CD25. 同时发现去除这种细胞后, 机体的抗肿瘤免疫效应得到增强但确患有自身免疫性疾病. 故将这群细胞称之为CD4⁺CD25⁺Treg. CD4⁺CD25⁺Treg作为一种专职的Treg亚群, 主要发挥免疫抑制功能, 起到免疫的负调节作用. 在癌症患者的外周血和肿瘤微环境中发现有大量的CD4⁺CD25⁺Treg存在^[23-26]. 肿瘤组织对CD4⁺CD25⁺Treg招募和活化是一个多步骤和多信号的过程, 其中趋化因子如CCL17和CCL22发挥了向肿瘤微环境中招募CD4⁺CD25⁺Treg的作用^[27]; APC则利用MHC- II 依赖的方式向CD4⁺CD25⁺Treg提呈肿瘤相关抗原, 在APC发挥的抗原提呈及共刺激信号的作用下, CD4⁺CD25⁺Treg被活化, 进而发挥免疫抑制功能^[28,29].

2 胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群的特点

浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌是目前世界上多数学者所公认的胃癌发展模式^[30]. 这是一个长时间的发展过程, 机体的免疫状态也随之发生改变. 黄梅淑^[31]研究表明, 从慢性浅表性胃炎发展到胃癌, 人体外周血中CD4⁺ T细胞逐渐降低、CD8⁺ T细胞及CD4⁺CD25⁺Treg逐渐升高. 侯婧瑛等^[32]利用流式细胞仪分析了胃癌患者和健康体检者外周血T淋巴细胞亚群的表达. 研究发现, 胃癌组患者外周血CD3⁺、CD4⁺ T淋巴细胞比例较健康组降低, 而CD8⁺ T淋巴细胞比例升

高, 且随着胃癌TNM分期的进展, 上述变化更为显著. 近年来多项研究发现, 胃癌患者的CD4⁺CD25⁺Treg在外周血及肿瘤微环境中均为高表达, 并且其增高水平与临床病理分期密切相关^[10,32-36]. 总之, 随着胃部疾病的进展, 机体的免疫功能下降, 免疫功能逐渐被抑制.

目前随着健康知识的普及, 接受胃镜检查的人群越来越多, 大多患者关注胃镜病理检查结果, 尤其是肠上皮化生及不典型增生者, 如进行肿瘤免疫指标的检测, 将进一步评估患者的抗肿瘤免疫功能, 进而为判断患者预后及设计更为切实可行的治疗方案提供理论依据, 且方法简便易行, 今后有望在基层医院得到深入开展.

3 胃癌患者的免疫治疗

抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第4种抗肿瘤疗法, 已经成为肿瘤生物治疗的热点. 根据肿瘤免疫治疗所针对的对象和机制的不同, 可将肿瘤免疫治疗分为主动免疫治疗和被动免疫治疗^[37,38]. 主动免疫治疗具体是指给荷瘤宿主注射具有免疫原性的瘤苗. 目前, 采用化学合成或基因重组的方法制备的个体化多肽疫苗、负载的树突细胞(dendritic cell, DC)疫苗以及个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗等已在胃癌免疫治疗的临床转化研究中取得很多成果^[39-42]. 被动免疫治疗是指给机体输注外源性的免疫效应物质包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞等. 曲妥珠单抗联合化疗可延长人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)阳性的进展期胃癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)^[43,44]; CIK细胞是利用IL-2、INF- γ 等细胞因子诱导患者外周血中分离出来的单核细胞所生成的一群异质性的淋巴细胞, 用CIK细胞联合手术、化疗的治疗方法可明显提高胃癌患者5年存活期和无病生存期, 且实验证实了治疗的安全性^[45,46]; 将OK-432和云芝多糖作为免疫调节剂注射瘤块内或注射入腹腔, 与化疗和手术相联合来治疗进展期胃癌, 可以明显提高胃癌患者免疫力, 延长存活期^[47,48]. 由diphtheria toxin和人IL-2组成的重组融合蛋白Ontak能够选择性地造成Treg细胞的毒性, 在肺癌、卵巢癌、血液肿瘤患者中能够产生有

■创新盘点

本文从T淋巴细胞亚群、胃癌患者T淋巴细胞亚群特点的介绍及胃癌患者的免疫治疗等方面, 结合国内外最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解胃癌患者的免疫学状态, 同时阐述了目前尚需解决的问题.

■应用要点

通过了解T淋巴细胞亚群在胃癌患者发生发展过程中变化, 可以了解胃癌患者的免疫功能状态, 为临床医生的诊断及免疫治疗提供借鉴.

■名词解释

调节性T细胞(regulatory cells, Tregs): 是一类控制体内自身免疫反应性的T细胞亚群。调节性T细胞主要分为天然产生的自然调节性T细胞和诱导产生的适应性调节性T细胞(aTreg或iT-reg)。

益的临床效果, 有望在今后得到更广泛的临床应用^[49,50]。

4 结论

通过监测胃癌患者T淋巴细胞亚群的表达, 可以评估患者机体抗肿瘤免疫功能, 进而去判断患者的预后情况、设计具有切实意义的免疫治疗方案, 研究具有重要的临床意义。目前, 尽管肿瘤的免疫治疗已经取得了一些进展, 但是有许多方面尚待进一步的研究探索。例如, 无论是通过流式细胞仪分选高表达CD25的T细胞还是用磁珠阳性选择CD25⁺ T细胞, 所得到的Treg细胞的纯度仍成问题; 选择性地清除Treg细胞或者抑制其功能的同时也可能会同时诱导自身免疫病的发生, 如何个体化调整生物制剂的剂量与应用频率也是我们需要进一步研究的课题。临床工作者及科研人员应加强对肿瘤免疫学方向的研究与应用, 不断发展更具临床意义的诊断新方法、治疗新技术, 使更多的恶性肿瘤患者受益。

5 参考文献

- 1 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-409
- 2 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
- 3 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]
- 4 李军, 石殿鹏. 肺癌与T淋巴细胞亚群相关性研究. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2015; 8: 110-111
- 5 Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 430-435 [PMID: 12900275 DOI: 10.1016/S0952-7915(03)00067-0]
- 6 Wei WZ, Morris GP, Kong YC. Anti-tumor immunity and autoimmunity: a balancing act of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 73-78 [PMID: 14610619 DOI: 10.1007/s00262-0030444-1]
- 7 Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: molecular biology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 544-551 [PMID: 20924634 DOI: 10.1007/s10147-010-0130-1]
- 8 Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 880-887 [PMID: 17957190 DOI: 10.1109/48.338381]
- 9 Liu G, Ren H, Sun XJ, Shi JS. Distribution of natural killer cells and T-lymphocyte subsets in peripheral blood, gallbladder cancer and surrounding tissue. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 81-86 [PMID: 17287172]
- 10 Wang L, Shen Y. Imbalance of circulating

- T-lymphocyte subpopulation in gastric cancer patients correlated with performance status. *Clin Lab* 2013; 59: 429-433 [PMID: 23724636 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2012.120625]
- 11 王志浩, 沈立松. Treg和Th17细胞及其在胃癌发展中的作用研究进展. 国际检验医学杂志 2012; 33: 567-569
 - 12 Xu XD, Lu XH, Ye GX, Hu XR. Immunohistochemical analysis and biological behaviour of gastric glomus tumours: a case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2010; 38: 1539-1546 [PMID: 20926029 DOI: 10.1109/41.753772]
 - 13 梁颖, 刘双. T淋巴细胞亚群与常见呼吸系统疾病关系的研究进展. 中国全科医学 2010; 13: 1480-1483
 - 14 Agarwal A, Agrawal U, Verma S, Mohanty NK, Saxena S. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 348-356 [PMID: 20105083 DOI: 10.3109/08923970903300151]
 - 15 孔琦, 朱家胜, 芮景. Th1/Th2偏移与肿瘤免疫研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1653-1656
 - 16 侯敏, 王凯国. Th1/Th2偏移与胃癌关系的研究进展. 山东医药 2016; 56: 96-98
 - 17 叶旭星, 何钦, 徐斌, 滕卫军. Th1/Th2平衡与胃癌前病变危险因素及病理积分相关性分析. 中国现代医生 2016; 54: 34-38
 - 18 Wieder T, Braumüller H, Kneilling M, Pichler B, Röcken M. T cell-mediated help against tumors. *Cell Cycle* 2008; 7: 2974-2977 [PMID: 18838866]
 - 19 Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117 [PMID: 10891520 DOI: 10.1056/NEJM200007133430207]
 - 20 Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 239-252 [PMID: 22437937 DOI: 10.1038/nri3174]
 - 21 吴映娥, 李康生. 恶性肿瘤患者免疫状态研究进展. 中国校医 2008; 22: 730-731
 - 22 McGeachy MJ, Stephens LA, Anderton SM. Natural recovery and protection from autoimmune encephalomyelitis: contribution of CD4⁺CD25⁺ regulatory cells within the central nervous system. *J Immunol* 2005; 175: 3025-3032 [PMID: 16116190 DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3025]
 - 23 Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307 [PMID: 16557261 DOI: 10.1038/nri1806]
 - 24 Wang RF. Functional control of regulatory T cells and cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 106-114 [PMID: 16423537 DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.11.004]
 - 25 Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, Muguruma K, Iwauchi T, Lee T, Sakurai K, Kubo N, Yashiro M, Sawada T, Hirakawa K. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Cancer* 2012; 106: 1668-1674 [PMID: 22569001 DOI: 10.1038/bjc.2012.141]
 - 26 Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B. Regulatory T cells and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 1153-1161 [PMID: 15868167 DOI: 10.1007/s00262-005-0699-9]

- 27 Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, Akaike H, Kamimura K, Sugai H, Fujii H. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3+ regulatory T cells in gastric cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2286-2293 [PMID: 18224687 DOI: 10.1002/ijc.23392]
- 28 Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, Kroemer G, Martin F, Chauffert B, Zitvogel L. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 2005; 202: 919-929 [PMID: 16186184 DOI: 10.1084/jem.200050463]
- 29 Wu AA, Drake V, Huang HS, Chiu S, Zheng L. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1016700 [PMID: 26140242 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1016700]
- 30 陆威, 李永翔, 张尚鑫, 闫强. 胃癌患者外周血及癌组织中CD4+CD25+调节性T细胞、转录因子Foxp3的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2013; 48: 790-793
- 31 黄梅淑. 外周血T淋巴细胞及其相关细胞因子检测在胃部疾病发生、进展中的价值初探. 石家庄: 河北医科大学, 2012
- 32 侯靖瑛, 向仍运, 陈淑芬, 于钟, 吴淑云, 王林, 王凌云. Foxp3+Tregs和PD1在胃癌组织中的表达及其临床病理意义. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1744-1749
- 33 王凌云, 陈映波, 冯炼强, 彭辉, 吴长有, 朱兆华. 胃癌患者外周血CD4~+CD25~+调节性T细胞的检测及临床意义. *中国免疫学杂志* 2005; 21: 932-937
- 34 卢芹, 俞婷, 张有珍, 陈霞. 胃癌患者外周血及癌组织中调节性T细胞和Foxp3的表达意义. *中国老年学杂志* 2014; 34: 5140-5144
- 35 Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1631 [PMID: 26426650 DOI: 10.1097/MD.0000000000001631]
- 36 Li Q, Li Q, Chen J, Liu Y, Zhao X, Tan B, Ai J, Zhang Z, Song J, Shan B. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters. *Oncol Rep* 2013; 30: 1215-1222 [PMID: 23807713 DOI: 10.3892/or.2013.2570]
- 37 Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, Dalgleish AG. Adjuvants and the promotion of Th1-type cytokines in tumour immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 521-531 [PMID: 12384803 DOI: 10.1007/s00262-002-0309-z]
- 38 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展. *中国肿瘤临床* 2014; 13: 876-879
- 39 杜鹃, 刘宝瑞. 胃癌免疫治疗新趋势: 个体化肽疫苗. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 514-518
- 40 吴凤丽, 李国华. 树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 46-52
- 41 Schuler G, Steinman RM. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 1997; 186: 1183-1187 [PMID: 9379142 DOI: 10.1084/jem.186.8.1183]
- 42 陈婷, 汤旭东, 万瑛, 房殿春, 杨仕明. CTL表位多肽疫苗抗肿瘤研究进展. *实用临床医药杂志* 2008; 12: 38-42
- 43 周宁, 周洋, 唐勇. 曲妥珠单抗联合紫杉醇替吉奥二线治疗HER-2阳性转移性晚期胃癌的疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 79-82
- 44 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 45 Jäkel CE, Vogt A, Gonzalez-Carmona MA, Schmidt-Wolf IG. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of gastrointestinal tumors. *J Immunol Res* 2014; 2014: 897214 [PMID: 24741629 DOI: 10.1155/2014/897214]
- 46 张燕, 刘继斌, 杨磊. 化疗联合CIK细胞治疗中晚期胃癌的临床疗效评价. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 346-349
- 47 Choi JH, Kim YB, Lim HY, Park JS, Kim HC, Cho YK, Han SW, Kim MW, Joo HJ. 5-fluorouracil, mitomycin-C, and polysaccharide-K adjuvant chemoimmunotherapy for locally advanced gastric cancer: the prognostic significance of frequent perineural invasion. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 290-297 [PMID: 17419278 DOI: 10.1159/000349957]
- 48 Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Kubo N, Yamashita Y, Maeda K, Sawada T, Hirakawa K. Impact of adjuvant immunochemotherapy using protein-bound polysaccharide-K on overall survival of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3427-3433 [PMID: 22843926]
- 49 Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, Zhang A, Dahm P, Chao N, Gilboa E, Vieweg J. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3623-3633 [PMID: 16308572]
- 50 Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak) therapy. *Future Oncol* 2008; 4: 457-469 [PMID: 18684057]

同行评价

本文初步探讨了胃癌与T淋巴细胞亚群的相关性, 能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平, 具有一定科学性及其临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



从“HBF drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展

冷雪君, 颜学兵

背景资料

由于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)直接抗病毒药物陆续上市, 国外大的制药公司将逐渐转向加上抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物的研制, 为此, 在抗HBV药物研制drug watch网站上更新更快, 有鉴于此, 对于抗HBV药物研制的最新进展作一总结。随着抗HBV药物研制进展, 各类新药将陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂。

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

冷雪君, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. NO2011-WS-068。

作者贡献分布: 冷雪君进行综述; 颜学兵负责审校。

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科。yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2016-03-24
修回日期: 2016-04-08
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Status and development of anti-HBV drugs based on “HBF drug watch”

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. NO2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2016-03-24
Revised: 2016-04-08

Accepted: 2016-04-25

Published online: 2016-05-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health threat globally. Present therapies can only suppress viral replication instead of viral elimination. With the application of direct anti-viral agents (DAAs) to hepatitis C virus (HCV) infection, many pharmaceutical industries pay their attention to investigating anti-HBV drugs. As a result, the update of anti-HBV drugs at the website http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm speeds up. In this review, we summarize all the drugs available in the market and those in clinical trials based on this website.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Therapy; Drug; Development; Non-nucleoside anti-virals; Non-interferon immune enhancers

Leng XJ, Yan XB. Status and development of anti-HBV drugs based on “HBF drug watch”. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2336-2346 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2336.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2336>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是全球公众健康的首要危险因素, 目前现有的抗病毒治疗方案只能抑制HBV复制, 不能完全根除HBV。由于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的直接抗病毒药物(direct anti-viral agents, DAAs)陆续上市, 国外许多大

同行评议者

明赫宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

的制药公司转向投入抗HBV药物研制. 近两年登陆http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm网站, 抗HBV药物研制更新较以前明显增快. 本文将在上述网站上可以查证到的已上市和在研究的抗HBV药物种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结.

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 治疗; 药物; 进展; 非核苷类抗病毒药物; 非干扰素类免疫增强剂

核心提示: 各大制药公司重新高度重视抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物的研发, 通过各类新药的研发与上市, 改变现有抗HBV治疗方案效果欠佳的局面, 对HBV感染者从预防至治疗阶段全面指导治疗, 提高治愈率.

冷雪君, 颜学兵. 从“HBF drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2336-2346
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2336.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2336>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球公众健康的首要危险因素, 目前现有的抗病毒治疗方案均只能抑制HBV复制, 不能完全根除HBV感染, 抗病毒效果欠佳^[1]. 随着近3年抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)直接抗病毒药物(direct anti-viral agents, DAAs)陆续上市, 国外大的制药公司继而投入抗HBV的治疗药物的研制, 以前登陆http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm网站, 药物研制的pipeline更新较慢, 但近两年该网站上抗HBV药物更新较以前明显增快. 最近一次更新于2015-11-12. 根据网站上pipeline, 目前抗HBV药物分为4大类: (1)干扰素类(interferon, IFN); (2)核苷类似物(nucleoside analogues, NAs); (3)非核苷类抗病毒药物(non-nucleoside antivirals, NNAs); (4)非IFN的免疫增强剂(non-interferon immune enhancers). 本文将在上述网站上可以查证到的已上市和在研的抗HBV药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结.

1 HBV生存周期及相应致病机制

HBV在细胞内的生命周期大致包括: 病毒与

受体结合, 进入细胞并释放核衣壳, 病毒转入细胞核, 转录并翻译合成共价闭环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA), 在内质网中形成核衣壳包膜, 多泡小体形成且最后分泌亚病毒颗粒和病毒颗粒. 抗HBV药物研制靶点主要是针对HBV复制各期的抑制剂, 如: HBV进入抑制剂, 抑制HBV cccDNA形成, 抑制聚集, HBV聚合酶抑制和目标基因编辑及针对细胞表面受体的免疫调节, 增加免疫血清球蛋白(immune serum globulin, ISG)表达^[2](图1). 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染的动态自然过程涉及到宿主免疫系统和病毒之间的复杂相互作用. 慢性HBV感染者部分发展为肝硬化, 发展为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)风险比正常人高出100倍^[3-5].

2 目前抗HBV治疗最佳选择

HBV疾病进展的临床表现多样, 从亚临床非活动携带状态, 到进展性慢性肝炎、失代偿性肝硬化, 并最终发展为HCC. 约超过5亿人口持续感染HBV或HCV, 并且最终极有可能发展为慢性肝脏疾病、肝硬化和HCC. 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了一些抗病毒药物, 如IFN- α 和NAs用于抗HBV. 仅2015年1年, 国外共更新了4版关于抗HBV治疗的指南^[6-9], 而国内也于2015-10更新了关于HBV防治指南^[10]. 在这些指南中, 因良好的抑制病毒效果与低耐药性风险, 恩替卡韦(entecavir, ETV)和富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)均被推荐为一线抗HBV药物^[11].

2.1 IFN-非特异性治疗 在FDA目前只批准Interon A和Pegasys两种IFN用于抗HBV治疗, 其他公司生产的IFN[包括Wellferon、Roferon和Intergen及在此HBF drug watch上没有聚乙二醇IFN-2b(polyethylene glycol interferon 2b, PEG-IFN-2b)]可以用于抗HCV治疗, 而没有被FDA批准用于抗HBV治疗.

2.2 NAs-特异性治疗 上市的5个药物, 按照上市的时间顺序分别拉米夫定(lamivudine, LAM)(1998年)、阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV)(2002年)、ETV(2005年)、替比夫定(telbivudine, LdT)(2006年)、TDF(2008年), 2006年在韩国国内上市的1个为(L-FMAU,

■ 研发前沿

由于抗HBV新药多处于临床试验阶段, 仍有许多问题尚未解决, 如果各类药物作用机制及其相应特点不熟悉, 盲目用药可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 同时也不利于未来HBV治疗的发展.

■ 相关报道

鉴于抗HBV药物研制进展迅速, 针对抗HBV治疗的指南更新也非常迅速. 仅2015年一年, 国外共更新了4版关于抗HBV治疗的指南, 而国内也于2015-10更新了HBV防治指南. 多种抗HBV新药的产生为患者提供了新的治疗方案.

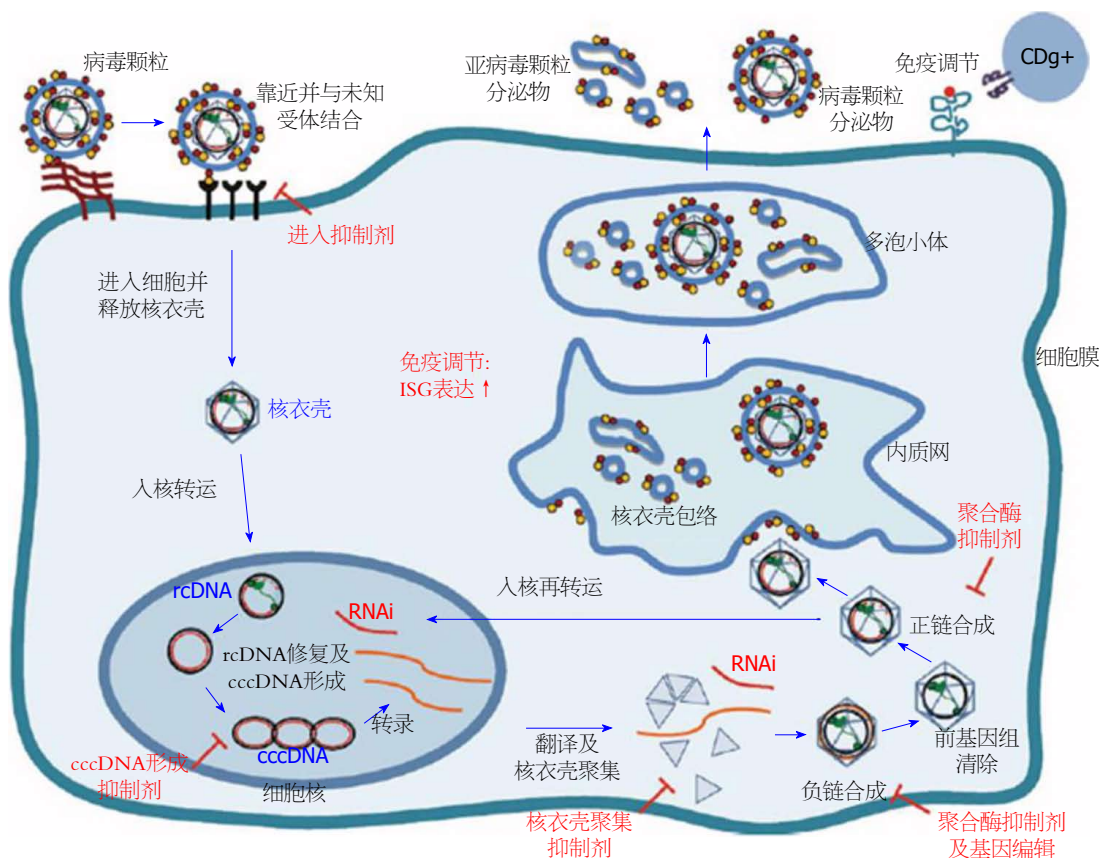


图1 HBV生命周期以及针对病毒生命周期各期的抑制剂. HBV: 乙型肝炎病毒; cccDNA: 共价闭环环状DNA; RNAi: RNA干扰; ISG: 免疫血清球蛋白.

clevudine, levovir).

还有3个分别处于临床I、II和III不同研制周期的药物均为替诺福韦的前体药物, 分别为来自不同的研制公司的替诺福韦艾拉酚胺富马酸(tenofovir alafenamide, TAF, GS7340)、CMX157和AGX-1009, 最早出现在pipeline中在中国进行的I期临床试验的AGX-1009, 目前网站上标注停留在I期, 但实际上已经步入了III期, 研制公司为澳大利亚Agenix. Gilead公司研制的TAF已于2015-11-05被批准与恩曲他滨等药联合, 即Genvoya, 主要是TAF替代其中的TDF用于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP), 即在抗HIV预防治疗中TAF已经替代了TDF. TAF与TDF相比, TAF具有更小的肾脏和骨骼毒性^[12]. Gilead公司预计今年第一季度申请TAF单药用于抗HBV的治疗.

纵观这类药物研制的历史和进程, 预计将来出现新药物的可能性不大. 我们在以往的研究^[13]中描述了在模拟4种碱基的NAs均有药物

上市后, 抗HBV治疗就已经步入后NAs时代了. 模拟腺嘌呤(A)的药物(上市的有ADV、TDF及TAF, 还有2个在研的: CMX157和AGX-1009)一直存在程度不同的肾脏及骨骼损伤, 主要是肾近端小管的损害, 导致磷、钙重吸收减少, 骨生成和密度减低, 长期运用后还会导致体内的肉毒碱减少, 模拟U的核苷酸类似物抗HCV的索非布韦可能也有类似的不良反应^[14].

在2014-10以前的抗HBV药物研制pipeline可以见到LB80380(为韩国LG生物科学公司研制), 后更名为Besifovir. 在2013年亚太肝病研究学会中报道该药物的抗HBV作用可以与ETV比美, 但目前该药物在完成III期临床试验的pipeline中消失, 药物研制已被终止, 或许是因为其肾毒性和易致肉毒碱减少所致.

我们也将NAs类药物据其模拟碱基的基本结构分为第一代、第二代和第三代, 其实每一代更新的目的有两个, 即抗病毒作用增强和不良反应降低. 只有模拟鸟嘌呤(G)的ETV没有更新的产品, 可能有两方面的原因: (1)ETV的抗HBV作用已很强, 不良反应也比较

表 1 上市和在研的NAs的分类

模拟碱基	嘧啶类		嘌呤类	
	C	T	G	A
第一代	拉米夫定(LAM)	替比夫定(LdT)	恩替卡韦(ETV)	阿德福韦酯(ADV)
第二代	恩曲鲁他滨(F基化的LAM)	克拉夫定(F基化的LdT)	无	替诺福韦酯(TDF)
第三代	无	无	无	TAF、CMX157和AGX-1009

NAs: 核苷类似物。

■创新盘点

抗HBV新药种类繁多，建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下，加上大部分药物目前仍处于临床试验阶段，详细了解各类药物的作用机制，掌握未来抗HBV治疗前沿技术。

表 2 NNAs在研的抗HBV药物

序号	药物	靶点	研制分期
1	Myrcludex B	病毒入侵: NTCP	IIa-III
2	ARC-520	HBV逆转录前, 基因沉默法	II/III
3	NVR-1221(NVR 3-778)	核心蛋白抑制剂	IIa
4	SB 9200	SMNH小分子核酸杂交	II
5	Rep2139(REP 9AC)	HBsAg释放抑制剂	II
6	Birinapant(TL32711)	SMAC抑制剂	II
7	Bay 41-4109	抑制病毒核心蛋白	I
8	TKM-HBV	HBsAg抑制剂	I
9	Alinia(Nitazoxanide)	小分子病毒入侵	临床前期
10	dd-RNAi compound	基因沉默	临床前期
11	BIBS-25	cccDNA抑制剂	临床前期
12	CpAMS	核心蛋白	临床前期
13	NVP018	亲环素抑制剂	临床前期
14	ALN-HBV	RNAi基因沉默	临床前期
15	CPI-431-32	亲环素抑制剂	临床前期

NNAs: 非核苷类抗病毒药物; NTCP: 钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白; HBV: 乙型肝炎病毒; SMNH: 小分子核苷酸杂交; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; SMAC: 胱天蛋白酶激活剂; cccDNA: 共价闭合环状DNA; RNAi: RNA干扰。

低, 故没有必要进一步研制新的替代产品; (2) 目前各大指南推荐的一线抗HBV药物均为嘌呤类似物, 即ETV和TDF, 而模拟A的NA上市药物不良反应较大且在研药物多处于临床试验阶段, 故首选ETV作为抗HBV一线药物更为可靠和安全(表1)。

3 NNAs-特异性治疗

其抗HBV的机制为干扰病毒复制中病毒蛋白的生成。NAs是CHB未来特异性治疗的重要基石, 且在目前临床试验中取得了巨大的成功。至2015-06-22在pipeline中可见15种药物, 具体分期: II-III期的有6种, I期的2种, 临床前期的有7种(表2)。

3.1 处于II期及以上的药物有如下6种

3.1.1 Myrcludex B: Myrcludex B属于针对HBV

病毒黏附及侵入抑制剂或称为病毒入侵的新型阻断剂(entry inhibitors), 可灭活HBV/HDV受体中的钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP)^[15]。血液循环中的HBV进入肝脏间隙, 首先经由病毒L蛋白的前S区和S蛋白的抗原环介导, 与肝细胞表面的硫酸乙酰蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)相互作用^[16,17]。然后, HBV与肝细胞膜上的NTCP结合, 后者被认为是介导HBV特异性感染肝细胞的功能性受体^[18-21]。在经历临床前期及临床I期的成功后, Myrcludex B已顺利完成临床IIa期, 且目前有证据显示, 抑制HBV肝内传播或许成为未来治疗HBV的重要机制。

3.1.2 ARC-520: ARC-520通过RNA干扰(RNA interference, RNAi)阻断肝细胞中HBV的某些

应用要点

本文对已上市和在研的抗HBV药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结, 同时为HBV研究者或从事卫生保健工作的专家提供最新的HBV治疗进展。

蛋白表达进而抑制HBV增殖, 利用人体免疫系统对剩余病毒进行清除, 实现免疫清除状态。其作用特征为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)血清学转阴或血清学转换。Arrowhead公司有3种基于RNAi的药物处于临床开发阶段, 其中ARC-520是进度较快的一个项目, 目前, 临床IIa期试验相关数据显示, 该药物能够大幅降低CHB患者血液HBsAg水平, 具有功能性治愈CHB的潜力, 是最有希望先上市的药物之一^[22]。

3.1.3 NVR-1221(NVR 3-778): NVR-1221(NVR 3-778)为HBV核心蛋白合成阻断剂, 是一种小分子复合物, 可以与HBV核心蛋白的寡聚体(如二聚体)结合, 从而影响120二聚体核心蛋白的合成, 由Novira公司研发且目前正在开展IIa临床试验。相关研究显示, 在研的4种核心蛋白抑制剂即使在高浓度的情况下, 也无细胞毒性作用, 而与HBV核心蛋白的疏水结合位点具有高度的亲和力。该药物对HBV所有基因型均有效, 且对NA耐药患者亦有效, 可以单独运用或者联合NA及pegylated interferon治疗CHB。

3.1.4 SB 9200: SB 9200属于免疫调节剂, 通过激活机体先天性的细胞免疫反应, 激发体内IFN产生, 调控宿主免疫反应, 致受感染肝细胞死亡从而清除病毒, 同时使未感染肝细胞建立抗病毒状态。该药物是从Spring Bank制药公司的小分子核苷酸杂交(small molecule nucleic hybrids, SMNH)技术平台筛选获得的, 为口服的二核苷酸前体药物, 属新型免疫调节剂抗病毒制剂。SB 9200独特的抗病毒机制是通过激活宿主细胞内抗病毒应答蛋白, 即胞浆病毒应答器, 前蛋白RIG-I和NOD2, 他们对调节宿主先天性免疫应答和激活细胞对病毒RNA发出的IFN信号通路非常重要。SB 9200作为可联合NA或其他在研的抗病毒制剂的新兴药物, 初期研究^[23]显示其抗病毒效果与IFN相似, 但无IFN类流感样综合征等系统性不良反应。SB 9200对HCV、HBV及其他病毒均有作用, 在治疗HCV时可与抗HCV的直接抗病毒药物联用。

3.1.5 Rep 2193(REP 9CA): Rep 2193(REP 9CA)是一种核酸聚合物(nucleic acid polymers, NAPs), 影响HBsAg装配。在以感染HBV的鸭及人为研究对象的临床前期研究中显示, Rep 2193与免疫调节剂, 如PEG-IFN- α -2a或胸腺素

α -1联用可协同恢复宿主免疫进而控制HBV感染。HBsAg是丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)的重要组成部分, REP2139可以去除血清HBsAg, 与PEG-IFN- α -2a联用可协同增强抗HDV感染的疗效。NAPs利用硫代磷酸酯寡核苷酸的非依赖性特性与HBsAg的载脂蛋白相互作用, 而载脂蛋白与HBV亚病毒颗粒(subviral particles, SVPs)形成密切相关, SVPs是组成HBsAg的主要成份, 故NAPs可阻止感染肝细胞里SVPs的形成及分泌, 最终影响HBsAg形成。HBsAg有重要的免疫抑制作用, 能够阻止机体的先天及获得性免疫。前期研究证明利用REP 2139可快速有效的清除HBV感染者血液中HBsAg, 而迅速恢复机体的抗HBV免疫应答。因此, 清除血液中的HBsAg能够大大提高的免疫治疗。

3.1.6 Birinapant(TL32711): Birinapant(TL32711)为胱天蛋白酶激活剂(second mitochondria-derived activator of caspases, SMAC)类似物, 通过模仿内源性SMAC功能, 从而拮抗细胞凋亡抑制蛋白(cellular inhibitor of apoptosis proteins, cIAPs), 可以迅速降低HBV DNA和HBsAg水平, 并促使HBV感染肝细胞的清除。目前cIAPs抑制剂类药物研制主要用于肿瘤治疗, 可促使肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)介导的肿瘤细胞清除作用。与单药相比, Birinapant与ETV联用后能更加迅速清除HBV DNA, 且在动物试验中耐受性良好。目前研究提示, Birinapant及其他SMAC类似物有可能作为CHB治疗的新药物, 且能够与现有抗HBV药物联合使用从而增强疗效。

3.2 处于I期的临床试验的药物

3.2.1 GLS4: 近期发现了一种针对HBV核衣壳的新型化合物, 其原型即BAY 41-4109, 基于大量研究结果, 目前发展了一系列BAY 41-4109类似物, 而GLS4作为一种BAY 41-4109类似物, 在体外培养中发现其能够在HepG2.15细胞内产生抗病毒效应, 且一项临床前期研究的体外培养数据显示较原型化合物BAY 41-4109相比, GLS4在HBV治疗方面更有效且毒性更低。所有的化合物均为含杂环嘧啶成分的药物, 由HBV核心蛋白二聚体以及干扰HBV核酸功能及合成的成分组成。与传统的核苷酸类似物相比, GLS4在抑制HBV复制上更高效。I期临床实验研究^[24]表明: GLS4安全有效, 无明显药物

间的相互作用, 是理想的临床抗HBV候选药物. 包括BAY 41-4109或GLS4的联合治疗方案能够抑制HBV DNA体内复制, 进而减少HCC的发生风险.

3.2.2 TKM-HBV: 由Tekmira公司采用RNAi方法作用于HBV基因组的三个靶点, 从而使所有病毒mRNA转录模板降解. 这三个独特且高度保守的靶点, 对于所有基因型的HBV病毒抗原编码表达均有影响, 实现在CHB患者基因型A到H的所有HBV病毒株都有效的“万能”药物, 从而导致HBV对其发生耐药的门槛明显提高, 同时还可以减少其他抗HBV药物耐药的产生. 脂质纳米颗粒转运技术(Tekmira's lipid nanoparticle, LNP)是当今最为广泛接受的RNAi转运技术, Tekmira公司的两个在研产品的LNP成分不同, 其中一个采用第三代LNP, 另一个采用新的第四代LNP, 参入了新的脂质化学成分因而增强了抗HBV的能力. 运用TKM-HBV治疗HBV可致肝组织和血清中HBV DNA, cccDNA及HBsAg、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)迅速明显减少. 通过抑制HBsAg和亚病毒颗粒的组件, TKM-HBV也能通过激活体液和T细胞免疫机制进而减轻免疫系统对HBV和cccDNA的再激活^[25].

3.3 处于临床前期的药物

3.3.1 Thiazolidines: 是新一类治疗HBV和HCV的药物. 硝唑尼特(nitazoxanide, NTS)是新型Thiazolidine类抗感染药物^[26]. NTS起初是用于治疗隐孢子虫感染, 在治疗获得性免疫缺乏综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)合并HBV和HCV感染引起的隐孢子腹泻时意外发现其具有抗病毒作用. 在初期开放性临床试验中发现NTS具有抑制血清HBV DNA水平, 且在CHB患者中发现了多数的e抗原转换和1/4的s抗原转换. 用NTS联合PEG-IFN- α -2a及利巴韦林(ribavirin, RBV), 可增加基因4型HCV感染持久应答率至79%-80%, 而对照组联合PEG-IFN及RBV的标准化治疗方案持久应答率仅为50%. NTS对LAM和ADV耐药变异株有一定作用, 且能够与LMV或ADV协同抑制HBV.

3.3.2 dd-RNAi复合物: 即DNA-directed RNAi, 通过机体自身产生RNAi与直接转运设计构造

一个iRNA. 原始RNAi的缺点是转运过程中易被降解, 而不能有效通过体内到达靶细胞, 如果加以修饰而使其在转运过程中不降解, 其选择性和整合等效能也会同时降低. 使RNAi到达特定靶组织和细胞具有一定困难, 尤其是如何使其到达具有吸取功能细胞表面的合适位置. 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)穿透细胞能力与剂量成正比, 但剂量越高对人体产生的毒性越大. RNAi扭曲转运技术设计能够运用一个转载体或者将RNAi复合物装进另一药物, 借助另一药物将其转运到靶细胞或靶点. 由此Benitec设计了ddRNAi, 短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)与DNA编码同时直接运送到细胞核. 当设计的ddRNAi成份被转运到靶细胞核后, 利用细胞自身产生siRNA分子. 这种设计构造iRNA机制, 只需要小剂量的下调基因(封闭基因), 例如小到5拷贝的DNA分子可以持续表达数年. 故dd-RNAi即使运用一次小剂量药物, 可以持续发挥数年作用, 从而治愈疾病.

3.3.3 BSBI-25: 属HBV的cccDNA的阻滞剂, 目的是在治疗结束后能够通过去除cccDNA的保护, 阻止HBV复发. 该药物目前由Baruch S Blumberg集团正在研制. 通常肝细胞受感染后, 会在肝细胞内形成cccDNA, 后者作为病毒转录模板使HBV感染持续存在. 现有抗病毒药物虽可抑制HBV复制, 但很难清除cccDNA. 研究发现TNF超家族成员-淋巴毒素 β (lymphotoxin- β , LT β)是淋巴细胞受抗原或有丝分裂等刺激活化后及某些肿瘤、自身免疫病的情况下产生分泌的蛋白, 研究显示, 刺激LT β 受体(LT β receptor, LT β R)不仅能抑制HBsAg、HBeAg及HBV DNA的释放, 还能促进细胞内cccDNA的降解, 彻底清除体内病毒. 但遗憾的是在最新的pipeline中没有BSBI-25的报道, 是否已经被终止有待于进一步证实.

3.3.4 CpAMS: 核心蛋白变构调节剂(core protein allosteric modulators, CpAMS)属于小分子抗病毒的种类, 可改变对HBV生存至关重要的核心蛋白的活性. 通过对HBV核心蛋白装组机制的研究, 发现了多种能够有效选择性降低HBV病毒载量和病毒主要抗原的同族小分子CpAMS. CpAMS也可通过干扰HBV复制的多个环节包括cccDNA发挥抗病毒作用, 而HBV cccDNA隐藏在HBV感染者肝细胞核内, 作为

同行评价

本文对目前在研的抗乙型肝炎药物进行了综述, 内容新颖, 较为前沿. 按照四大类抗病毒药物: 干扰素类、核苷(酸)类似物、非核苷类似物、非核苷类似物及非干扰素的免疫增强剂进行分类具体阐述, 并就未来药物研制进展方向提出个人见解.

病毒库为HBV病毒蛋白的组装和病毒基因组复制提供模板, 导致HBV持续感染, 而目前可用的抗HBV治疗都不影响cccDNA. CPAMs通过引起衣壳蛋白突变, 使HBV抑制得以实现, 进而影响HBV分子组装、逆转录和包装. 目前公司正在为选择第一代CpAMs而努力.

3.3.5 NVP018: 又名OCB-030, 与其他亲环蛋白抑制剂相比, NVP018是一种临床前期分化良好的, 基于Sangamide(是天然产生的萨菲菌素A聚酮化合物类似物, 且由新型特殊的聚酮作用机制分化而来)的第二代口服型亲环蛋白抑制剂. 亲环素是一组负责控制病毒感染后先天免疫反应的蛋白. 亲环素与干扰素信号通路相互作用的机制之一是阻断病毒控制宿主天然免疫应答. OCB-030在体外通过2个机制抑制HBV的复制: (1)OCB-030可直接抑制肝细胞内病毒复制的几个阶段; (2)他能够通过干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)来增强宿主的免疫反应从而间接的起到抗病毒作用. 与目前其他抗HBV治疗易发生耐药相比, OCB-030治疗HBV的耐药发生率较低. Tekmira公司计划向FDA提供一份临床研究申请文件, 或者2015年在另一国家的同等机构启动该药物的I期临床试验.

3.3.6 ALN-HBV: 采用RNAi的方法作用于HBV基因组, 从而阻止HBV复制周期中所有步骤, 包括装配、病毒复制、病毒颗粒的分泌. 一个候选的目标是发展ALnylam制药公司Chemistry-GaINA共轭技术, 这项技术能够通过升级效能、安全性、持久性及广泛的药物治疗指数来监控皮下注射剂量^[27]. 这项技术在HBV的RNA靶向治疗中得到很好的运用. 该药的前期临床实验表明该药物治疗能够大幅降低HBV病毒滴度及HBsAg水平. ALnylam制药公司希望在2015年创建一个以ALN-HBV为基础的候选药物或创建一个IND或与其等同的药物项目. ALN-HBV可介导强力持久的HBV沉默并以HBV基因组为靶点的RNAi, 有望通过降低所有病毒基因产物, 包括HBsAg等病毒抗原表达, 实现HBV感染的“功能性治愈”^[28]. 同样研究^[29]发现, 针对肝细胞siRNA偶联物: ALN-HBV以HBV基因组内的高度保守区为靶点, 可介导特异、强力和持久的HBV病毒转录沉默和HBsAg表达沉默. ALN-HBV的化学稳定性强, 其靶点为乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B

virus X protein, HBx)开放阅读框(open reading frame, ORF)的一个位点, 因此, 可针对所有4种HBV RNA转录体, 通过RNA干扰发挥降解作用.

3.3.7 CPI-431-32: 是由Ciclofilin制药研制的一种能够抑制宿主亲环素A(cyclophilin A, CyPA)的新型药物. CyPA对激活HCV、HIV-1、HBV病毒蛋白起关键作用. 为了更好地理解亲环素类如何抑制病毒复制, 该公司已经研制出宿主靶向抗病毒药物: CPI-431-32, 该药物可用于HCV、HIV-1、HBV及一种以上病毒的联合感染. CPI-431-32是Ciclofilin制药公司用于难治性肝炎的领先医药候选人. 与许多抗病毒剂直接针对病毒(直接作用的抗病毒剂DAA)不同, CPI-431-32靶向宿主亲环, 因此具有较高的屏障耐药性. CPI-431-32还显示出对所有HCV基因型均高度有效, 包括HCV基因3型优势.

3.4 小结 根据作用机制或靶标可以分为7小类: (1)病毒入侵的阻断剂1种: Mycludex B; (2)针对HBsAg的HBsAg释放抑制剂、HBsAg抑制剂2种: Rep 2193(REP 9AC)、TKM-HBV; (3)针对核心蛋白的3种: 衣壳蛋白抑制剂[NVR-1221(NVR 3-778)]、Bay 41-4109和CpAMS; (4)针对HBV cccDNA抑制剂1种(BSBI-25); (5)RNAi、小分子核酸杂交剂SMNH、基因沉默dd-RNAi复合物、RNAi的4种: ARC-520、SB 9200、dd-RNAi compound、ALN-HBV; (6)SMAC模拟剂1种: Birinapant(TL32711); (7)亲环素阻断剂小分子2种、Alinia(Nitazoxanide)1种, 在抗HCV非特异性治疗中也有. 在pipeline中归于这类的药物中其实也有属于非特异性药物, 即将来也可能用于抗其他病毒的感染, 也有属于免疫调节的药物. 但为何drug watch为何将其归于此类有待于进一步探讨.

4 非干扰素类免疫增强剂-免疫调节的非特异性治疗

其作用机制为通过增强机体内抗感染的免疫细胞和天然IFN的产生. 列出的药物6种, 分别为ABX 203、GS-4774、GS-9620、INO-1800、CYT107和TG 1050. 目前各种免疫调节策略仍处于研究阶段, 有待进一步优化和评估^[30](表3).

4.1 ABX 203 ABX 203是法国ABIVAX和古巴CIGB的第一个合作成果. 为了缩短目前抗HBV治疗疗程, ABX 203被认为是能够提供

表 3 非IFN的免疫增强剂

药物	作用机制	研制分期
ABX 203	治疗性疫苗	II b/III
GS-4774	治疗性疫苗	II
GS-9620	TLR-7激动剂	II
CYT107(Interleukin-7)	免疫调节剂	I / II a
TG 1050	免疫治疗剂	I
INO-1800	治疗性疫苗	I

IFN: 干扰素; TLR-7: Toll样受体-7.

持久控制HBV病毒载量的治疗性疫苗. 他由HBsAg和HBcAg共同组成, 即两种病毒蛋白的混合物. 该疫苗已进入一个多中心临床II/III期试验, 预计能够在2017年完成^[31,32]. ABX 203已被设计为中和血清抗体及诱导机体产生强效细胞应答. 该药物可配制成鼻喷雾溶液, 或作为皮下注射溶液. 已有试验研究表明, ABX 203具有较好的耐受性, 其与PEG-IFN- α 具有类似的抗病毒效果, 但抗病效果与PEG-IFN- α 相比, 可持续至停药后6 mo, 这就意味着ABX 203可提供优于现有CHB标准治疗的疗效.

4.2 GS-4774 GS-4774是一种治疗性疫苗, 主要通过联合其他抗HBV治疗, 激发针对含HBV抗原细胞的T细胞免疫反应, 旨在提高CHB患者治疗的应答率. GS-4774是一种能够对HBV表达的特异性抗原进行灭活、重组、基于酵母菌的免疫疗法. GS-4774利用包含世界范围内4个主要HBV基因型的HBV序列, 来表达融合蛋白, 目的是确保该产品在多个地区的市场均具有一定的适用性. GS-4774是GlobeImmune和Gilead公司合作开发的药物, 含有热灭活的酵母细胞, 可以表达HBsAg的高度保守区域、HBcAg和HBx^[33]. Gilead在2014-07对目前未行治疗的CHB患者进行了GS-4774的II期临床试验研究. 初步试验表明GS-4774在健康受试者中是安全且可耐受的. 每周和每月的GS-4774使用方案都能提供HBV特异性免疫反应. 因此, GS-4774在抗HBV治疗中可能具有一定的前景. GS-4774是一种基于酵母的疫苗(Tarmogen), 表达嵌合蛋白, 其包含来自X蛋白的60个氨基酸以及整个L型HBsAg和核心蛋白^[34]. 目前, GlobeImmune宣布GS-4774在治疗CHB感染患者的II期临床试验中未能到达目标终点, 这表明GS-4774未能有效减少HBsAg的血清水平.

4.3 GS-9620 GS-9620是Toll样受体-7(Toll-like receptor 7, TLR-7)的口服激动剂, 目前正处于针对CHB个体治疗的临床II期试验阶段. 在先前进行的临床前期研究中, 在HBV动物模型中GS-9620能够持久抑制HBV抗原和HBV DNA血清学水平. 在CHB临床前模型中, 由GS-9620建立的抗病毒反应可增强CD8⁺ T细胞杀伤活性. 肝内强烈的B细胞反应可能在HBsAg血清学转换中起了至关重要的作用. TLR-7是由浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)和B淋巴细胞表达的一种模式识别受体, 刺激TLR-7可以诱导pDCs分泌IFN- α 和其他淋巴细胞^[35]. 临床前期的研究^[36]提示, 在黑猩猩身上3次/wk的应用剂量为1 mg/kg的GS-9620, 连续应用4 wk, 间隔1 wk后再连续应用4 wk剂量为2 mg/kg, 病毒载量和HBV感染的肝细胞数量都明显减少. 平均病毒最大减少2.2 logs, 同时病毒减少>1 log持续数月. 目前Gilead已经启动II期临床试验进一步评估GS-9620的安全性和有效性.

4.4 CYT-107 重组人白介素-7(CYT-107)是免疫T细胞的恢复及扩增的免疫调节剂. 白介素-7(interleukin 7, IL-7)是由胸腺和骨髓基质细胞及其他上皮细胞产生的生长因子和细胞因子. IL-7能够通过来自下游功能性胸腺产生的T淋巴细胞精确而不重复的刺激T淋巴细胞增殖从而扩增外周T细胞^[37]. 第一代rhIL-7的重复剂量试验在临床前期和I期研究中显示, 肿瘤学和HIV感染患者的复发性剂量试验均有良好耐受性, 且能够长期增加CD4和CD8 T细胞数量. CYT-107是第二代rhIL-7, 由Cytheris公司生产, 该公司是处于临床阶段的生物制药公司. 一项在欧洲、台湾和北美招募超过120例患者的临床试验已证实了IL-7对CD4⁺和CD8⁺ T细胞的增殖及保护能力^[38,39]. 在通过初步安全性评估后, 目前CYT-107已成功进入临床试验I/IIa期评估阶段, 评估CYT-107联合标准化抗病毒治疗及疫苗针对e抗原阴性CHB患者的功效.

4.5 TG-1050 TG-1050是以腺病毒为基础的CHB靶向免疫疗法的候选. TG-1050的临床前期包装是能够支持TG-1050诱导产生大量有活力的、持久的具有类似于在受感染者体内发现的具有抗感染、抗病毒活性的T细胞. 重要的是, 受诱导的TG-1050 T细胞有能力识别来自于所有HBV基因型的免疫因子, 包括基因B

型和C型^[40,41]。此外, 一项联合研究显示CHB患者和健康人群其产生的腺病毒抗体数量相类似。预计该公司在未来数月将计划启动首次人类临床评估。

4.6 INO-1800 INO-1800是一个多抗原SynCon DNA免疫治疗性疫苗, 针对HBV分支的表面抗原(基因型为A和C)及HBcAg。Inovio制药已协议与罗氏公司合作开发INO-1800。临床前期试验数据成功报道, INO-1800通过诱导T细胞和抗体激活, 产生强效的免疫应答而清除小鼠体内目标肝细胞。这些结果显示了该DNA疫苗在治疗HBV感染和肝癌进展预防方面的真正潜能。目前公司计划在2015年启动INO-1800的I期临床试验^[42,43]。

4.7 小结 此类抗HBV药物的分类如下: (1)治疗性疫苗3种: ABX 203、GS-4774、INO-1800; (2)免疫治疗、免疫调节剂2种: CYT-107、TG-1050; (3)TLR-7激动剂1种: GS-9620。且该类药物大多数作用于机体T细胞, 通过直接或间接作用于T细胞, 而对机体免疫反应进行调节^[44,45]。

5 结论

目前市场上在研的抗HBV药物种类繁多, 且已经对这些药物进行了大量试验研究^[46-48], 一旦药物上市之后, 有希望改变当前抗HBV治疗效果欠佳的僵局^[49,50]。在这四类药物中, 最有值得期待的是第三类药物, 因为第一大类IFN没有在研的新的药物, 而第二大类的NAs, 即使TAF近期获批单药用于抗HBV治疗, 也只是减少ADV、TDF这类核苷酸类似物在肾及骨骼方面的不良反应。而非IFN的免疫增强剂第四类药物, 是针对T淋巴细胞, 导致体内天然IFN的产生增加, 这类药物上市后治疗作用能否超过体外直接给与IFN还有待于进一步验证, 且多数属于非特异性的抗HBV的药物, 故这类药物不良反应可能会比特异性作用于HBV复制周期的药物高。

对于慢性HBV感染, 理论上理想的抗HBV的治疗方案可能是: (1)不同靶点的联合, 以病毒成分关键靶点为主的联合, 如在研的抗HBV药物将来可能都基于与现有的抗HBV的NUC的联合; (2)对于病毒构成必需的成分的同一靶点的不同方法的联合, 如针对HBV核心蛋白的基因治疗、直接抑制及免疫治疗; (3)特异性抗HBV药物与非特异性的联合。对于慢性HBV

感染, 要彻底清除病毒, 需要依赖于细胞内的HBV清除, 同时也需要没有被HBV病毒侵犯的细胞(主要是肝细胞)建立抗病毒状态, 即最佳的抗HBV病毒方案应该是既要含有相对特异性作用于HBV复制环节的药物, 也要含有带有免疫增强作用及非特异性的抗病毒药物(如IFN及非特异性针对病毒入侵的药物), 理论上可能含有IFN的方案更有利于彻底控制或清除体内HBV。

6 参考文献

- Pérez-Cameo C, Pons M, Esteban R. New therapeutic perspectives in HBV: when to stop NAs. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 146-153 [PMID: 24373092 DOI: 10.1111/liv.12398]
- Manzoor S, Saalim M, Imran M, Resham S, Ashraf J. Hepatitis B virus therapy: What's the future holding for us? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12558-12575 [PMID: 26640332 DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12558]
- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-496 [PMID: 3371868 DOI: 10.1002/hep.1840080310]
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50 [PMID: 15508101 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.014]
- Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-283 [PMID: 26566064 DOI: 10.1002/hep.28156]
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
- WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection(EB/OL). Available from: <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
- World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Hepatitis B (Version 2.0) (EB/OL). Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-b/hepatitis-b-english>
- 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版). 临床肝

- 胆病杂志 2015; 31: 1941-1958
- 11 Wang YJ, Yang L, Zuo JP. Recent developments in antivirals against hepatitis B virus. *Virus Res* 2016; 213: 205-213 [PMID: 26732483]
 - 12 Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 1541-1552 [PMID: 26085913 DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1541]
 - 13 颜学兵, 石银月, 武桂萍, 孔玮晶. 从核苷(酸)类似物的基本结构及分类探讨联合应用的合理性. *中华实验和临床感染病杂志* 2011; 5: 364-371
 - 14 颜学兵, 徐娟, 周培培, 郝俊贵, 李胜开, 侯先存. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎后多处骨痛、骨密度降低伴血清肌酐升高、血磷降低1例. *中华肝病杂志* 2011; 19: 383-384
 - 15 Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T. NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 2892-2905 [PMID: 24557582 DOI: 10.3390/ijms15022892]
 - 16 Barrera A, Guerra B, Notvall L, Lanford RE. Mapping of the hepatitis B virus pre-S1 domain involved in receptor recognition. *J Virol* 2005; 79: 9786-9798 [PMID: 16014940 DOI: 10.1128/JVI.79.15.9786-9798.2005]
 - 17 Glebe D, Urban S, Knoop EV, Cag N, Krass P, Grün S, Bulavaite A, Sasnauskas K, Gerlich WH. Mapping of the hepatitis B virus attachment site by use of infection-inhibiting preS1 lipopeptides and tupaia hepatocytes. *Gastroenterology* 2005; 129: 234-245 [PMID: 16012950 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.090]
 - 18 Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, Haberkorn U, Fischer L, Pollok JM, Erbes B, Seitz S, Urban S. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 335-341 [PMID: 18297057 DOI: 10.1038/nbt1389]
 - 19 Schulze A, Schieck A, Ni Y, Mier W, Urban S. Fine mapping of pre-S sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction. *J Virol* 2010; 84: 1989-2000 [PMID: 20007265]
 - 20 Volz T, Allweiss L, Ben MBarek M, Warlich M, Lohse AW, Pollok JM, Alexandrov A, Urban S, Petersen J, Lütgehetmann M, Dandri M. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *J Hepatol* 2013; 58: 861-867 [PMID: 23246506 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.008]
 - 21 张伟, 贾继东, 陈立元. 乙型肝炎抗病毒治疗2014年国内外进展. *中华肝病杂志* 2015; 23: 2-4
 - 22 Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Wooddell CI, Schluep T, Lewis DL. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res* 2015; 121: 97-108 [PMID: 26129970 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.019]
 - 23 Spring Bank Pharmaceuticals, Inc. Press Release: Spring Bank Pharmaceuticals Completes \$22 Million Financing-Proceeds to Support Phase II Clinical Development of SB 9200 Against Hepatitis B 2015. Available from: URL: <http://springbankpharm.com/press-releases/>
 - 24 Wu G, Liu B, Zhang Y, Li J, Arzumanyan A, Clayton MM, Schinazi RF, Wang Z, Goldmann S, Ren Q, Zhang F, Feitelson MA. Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5344-5354 [PMID: 23959305 DOI: 10.1128/AAC.01091-13]
 - 25 Gagnon KT, Watts JK. 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society: San Diego, California; October 12-15, 2014; Session Summaries. *Nucleic Acid Ther* 2014; 24: 428-434 [DOI: 10.1089/nat.2014.1502]
 - 26 Keefe EB, Rossignol JF. Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolides. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1805-1808 [PMID: 19370775 DOI: 10.3748/wjg.15.1805]
 - 27 Sepp-Lorenzino L, Abrams M, Carayannopoulos L, Koser M, Ludmerer S, Charisse KB, Freedman D, Jadhav V, Rajeev KG, Hinkle G. ALN-HBV, a GalNAc-siRNA Enhanced Stabilization Chemistry RNAi Therapeutic for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Proceedings of the HEPATOLOGY, 2014. Available from: <http://investors.alnylam.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=847055>
 - 28 Lin D, Nguyen NH, Hoang J, Vu VD, Trinh HN, Li J, Zhang JQ, Nguyen HA, Nguyen K, Nguyen MH. Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in a US cohort of chronic hepatitis B (CHB) patients by age, gender, cirrhosis and antiviral treatment status. *Hepatology* 2014; 60: 315A
 - 29 Alnylam Pharmaceuticals Inc. Investors 2015. Available from: <http://investors.alnylam.com/>
 - 30 Minami M. Future therapy for hepatitis B virus infection. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 167-171 [PMID: 26265385 DOI: 10.1007/s12328-015-0590-y]
 - 31 ABIVAX, ABX 203 2015. Available from: <http://www.Abivax.com/en/com-abivax-title-medias/development-products/abx203.html>
 - 32 US National Institutes of Health. Clinical Efficacy of ABX203 Therapeutic Vaccine in HBeAg Negative Patients with Chronic Hepatitis B, 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02249988>
 - 33 van Campenhout MJ, Janssen HL. How to achieve immune control in chronic hepatitis B? *Hepatol Int* 2015; 9: 9-16 [PMID: 25788374 DOI: 10.1007/s12072-014-9571-3]
 - 34 Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, Rodell T, Armstrong BR, Shen G, Subramanian GM, McHutchison JG. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. *Vaccine* 2014; 32: 4925-4931 [PMID: 25045824 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.027]
 - 35 Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Giavedoni L, Hodara VL, Brasky KM, Fosdick A, Frey CR, Zheng J, Wolfgang G, Halcomb RL, Tumas DB. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144: 1508-1517, 1508-1517 [PMID: 23415804 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.003]

- 36 Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghaither D, Baldwin BH, Bellezza CA, Cote PJ, Zheng J, Halcomb R, Fosdick A, Fletcher SP, Daffis S, Li L, Yue P, Wolfgang GH, Tennant BC. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 62: 1237-1245 [PMID: 25559326 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.026]
- 37 Perales MA, Goldberg JD, Yuan J, Koehne G, Lechner L, Papadopoulos EB, Young JW, Jakubowski AA, Zaidi B, Gallardo H, Liu C, Rasalan T, Wolchok JD, Croughs T, Morre M, Devlin SM, van den Brink MR. Recombinant human interleukin-7 (CYT107) promotes T-cell recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 4882-4891 [PMID: 23012326 DOI: 10.1182/blood-2012-06-437236]
- 38 Reimann J, Schirmbeck R. Alternative pathways for processing exogenous and endogenous antigens that can generate peptides for MHC class I-restricted presentation. *Immunol Rev* 1999; 172: 131-152 [PMID: 10631943 DOI: 10.1111/j.1600-065X.1999.tb01362.x]
- 39 Hellström UB, Madalinski K, Sylvan SP. PreS1 epitope recognition in newborns after vaccination with the third-generation Sci-B-Vac vaccine and their relation to the antibody response to hepatitis B surface antigen. *Virology* 2009; 6: 7 [PMID: 19154574 DOI: 10.1186/1743-422X-6-7]
- 40 Yang HC, Kao JH. Viral hepatitis. HBV cure--can we pin our hopes on immunotherapy? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 129-131 [PMID: 25623202 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.8]
- 41 Martin P, Dubois C, Jacquier E, Dion S, Mancini-Bourguine M, Godon O, Kratzer R, Lelu-Santolaria K, Evlachev A, Meritet JF, Schlesinger Y, Villeval D, Strub JM, Van Dorsselaer A, Marchand JB, Geist M, Brandely R, Findeli A, Boukhebbaz H, Menguy T, Silvestre N, Michel ML, Inchauspé G. TG1050, an immunotherapeutic to treat chronic hepatitis B, induces robust T cells and exerts an antiviral effect in HBV-persistent mice. *Gut* 2015; 64: 1961-1971 [PMID: 25429051 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308041]
- 42 Cartwright H. Roche Looks to Combination Immunotherapies with Inovio DNA Vaccine Collaboration. *PharmaDeals Review* 2013; 2013(9). Available from: <http://ojs.pharmadeals.net:5555/index.php/pdr/article/viewFile/1979/pdf>
- 43 Inovio Pharmaceuticals Inc. HBV 2014. Available from: <http://ir.inovio.com/news/news-releases/news-releasesdetails/2015/Inovio-Pharmaceuticals-and-Roche-Initiate-Clinical-Trial-for-Inovios-DNA-Immunotherapy-to-Treat-Chronic-Hepatitis-B-Infection/default.aspx>
- 44 Phyo WW, Soh AY, Lim SG, Lee GH. Search for a cure for chronic hepatitis B infection: How close are we? *World J Hepatol* 2015; 7: 1272-1281 [PMID: 26019743 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1272]
- 45 Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Tosone G. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1059-1070 [PMID: 25678010 DOI: 10.1007/s10096-015-2341-x]
- 46 Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG, Urban S, Guo JT, Locarnini S, Zoulim F, Chang KM, Lok AS. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015; 62: 1893-1908 [PMID: 26239691 DOI: 10.1002/hep.28025]
- 47 Kang L, Pan J, Wu J, Hu J, Sun Q, Tang J. Anti-HBV Drugs: Progress, Unmet Needs, and New Hope. *Viruses* 2015; 7: 4960-4977 [PMID: 26389937 DOI: 10.3390/v7092854]
- 48 Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P. Prevention and Management of Chronic Hepatitis B. *Int J Prev Med* 2014; 5: S200-S207 [PMID: 26622990]
- 49 Lin CL, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 85-92 [PMID: 26725903 DOI: 10.1111/liv.13003]
- 50 Koumbi L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 1030-1040 [PMID: 26052392 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1030]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展

贺珊, 廖长秀

贺珊, 廖长秀, 右江民族医学院药学院药理学教研室 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室 广西壮族自治区百色市 533000

贺珊, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的发生机制和防治研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118252; 广西高校科学技术研究基金资助项目, No. KY2015ZD093.

作者贡献分布: 本文综述由贺珊完成; 廖长秀审校.

通讯作者: 廖长秀, 教授, 533000, 广西壮族自治区百色市城郊路98号, 右江民族医学院药学院药理学教研室, 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室. liao Zhangxiu@163.com
电话: 0776-2849483

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-18
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways

Shan He, Zhang-Xiu Liao

Shan He, Zhang-Xiu Liao, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geoherbals of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118252; Science and Technology Research Project of Guangxi Colleges and Universities, No. KY2015ZD093.

Correspondence to: Zhang-Xiu Liao, Professor, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geoherbals of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liao Zhangxiu@163.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-18
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

The invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, as well as their speed and extent, are the important factors affecting curative effects in many patients with hepatocellular carcinoma, and they are also effective indicators for evaluating the prognosis and survival time of patients. Therefore, how to inhibit the metastasis of hepatocellular carcinoma cells is one of the hot research topics in the treatment of liver cancer. Chinese medicine is a group of effective agents for liver cancer treatment by inhibiting invasion and metastasis. They can, directly or indirectly, inhibit the growth of tumor microvessels and regulate the activities of matrix metalloproteinases, the expression of adhesion molecules and tumor microenvironment by modulating signaling pathways associated with the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. This article will review the current progress in understanding the mechanisms for traditional Chinese medicine to inhibit the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma from

■背景资料

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标. 目前一些体内外的实验研究均发现, 中药可以通过调控与转移相关的信号通路, 抑制肝癌细胞微血管生成、调控金属基质蛋白酶和黏附分子及肿瘤缺氧微环境, 有效抑制肝癌的侵袭转移.

■同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

■ 研究前沿

目前研究发现中药可通过多条信号通路抑制肝癌细胞的侵袭转移, 而这些信号通路彼此间亦可互相影响, 但目前未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。

the perspective of signal transduction pathways.

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

Key Words: Chinese medicine; Hepatocellular carcinoma; Invasion and metastasis; Mechanisms; Progress

He S, Liao ZX. Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

摘要

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标。因此如何能抑制肝癌细胞侵袭和转移是肝癌治疗的研究热点之一。许多中药能调控肝癌转移相关信号通路, 直接或间接抑制微血管生成、调控金属基质蛋白酶、黏附分子以及肿瘤缺氧微环境进而抑制肝癌细胞的侵袭和转移, 是目前治疗肝癌的有效措施之一。本文将从信号转导通路角度综述中药抗肝癌侵袭转移的机制研究进展。

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

关键词: 中药; 肝癌; 侵袭转移; 机制; 进展

核心提示: 信号转导通路异常是肝癌侵袭转移的重要分子机制, 中药可通过调控这些异常的信号通路而抑制肝癌侵袭转移。本文综合国内外相关研究文献将此机制的研究进展做一综述, 通过研究相关机制, 寻找针对肝癌更为有效的治疗靶点以及提供新的治疗研究思路。

贺珊, 廖长秀. 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

0 引言

肝癌严重危害人类健康, 是世界上最常见的恶性肿瘤之一。2015年, 据世界癌症研究基金会有关全世界肝癌患者的统计, 仅在2012年就有78.2万新诊断肝癌病例^[1]。肝癌是一种易转移

复发的肿瘤, 一旦肝癌开始转移到其他器官, 将会引发新的肿瘤, 产生新的症状, 给患者的治疗带来诸多困难, 是导致患者高复发和死亡的重要因素。经研究发现, 许多中药可通过调控肝癌转移相关信号通路, 改变肝癌细胞特性或者是阻断新生血管生成来抑制肝癌细胞的转移(表1)。本文将从信号转导通路方面综述中药抗肝癌侵袭转移的机制进展。

1 调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路

肝癌在侵袭和转移过程中, 需要脱离与周围细胞的附着, 侵袭细胞外基质而进行转移, 或者是使入血的肝癌细胞黏附于血管内皮细胞而进行转移。细胞黏附分子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)可调节此过程, 在肝癌细胞的侵袭转移过程中发挥着极其重要作用。此外, 肝癌在侵袭和转移过程中需要依赖新生成的血管提供肿瘤生长必需的营养成分, 抑制肝癌微血管的生成, 切断其营养来源, 可有效阻断肝癌的侵袭和转移。因此, 现有的中药如能直接调控黏附分子、MMPs/TIMPs平衡、抑制肿瘤微血管生成即可抑制肝癌的侵袭转移。

1.1 调控黏附分子 常见的与肝癌侵袭与转移密切相关的黏附分子包括钙黏素(钙黏蛋白)、免疫球蛋白超家族、整合素、透明质酸黏素及选择素等。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 可使上皮细胞失去细胞极性而失去与基底膜的连接, 获得较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力。其分子标志物主要有E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、转录因子Snail、Twist等^[2]。调控以上黏附分子和蛋白等可有效的抑制上皮细胞的EMT过程进而降低肝癌的侵袭转移能力。研究发现, E-钙黏素在各类上皮细胞中均有表达, 可维持正常上皮细胞形态、细胞极性及组织结构完整性, 同时介导同型细胞之间的黏连, 一旦E-钙黏素表达下降、缺失或失活, 其介导的黏附系统便会遭到破坏, 由此将诱发肿瘤从非浸润性转化为浸润性。N-钙黏素在新生血管成熟及肿瘤细胞与间

表 1 中药抗肝癌侵袭转移机制

机制	具体作用层面	中药
调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路	(1)黏附因子;	皂荚提取物; 红景天皂苷; 桑白皮提取物; β -榄香烯; 丹参;
	(2)MMPs;	苦参碱; 芍药软肝合剂; 松友饮; 乌骨藤制剂; 健脾柔肝汤;
	(3)VEGF及其受体VEGFR;	柴胡皂苷等
	(4)bFGF	
调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路	(1)Ras/Raf/MAPK信号通路;	葫芦巴碱; 人参皂苷Rh2; 雷公藤甲素; 蟾毒灵; 鳖甲煎丸;
	(2)Wnt/ β -catenin信号通路;	姜黄素; 华蟾素; 丹参酮IIA; 黄连素; 白藜芦醇苷; 丹参;
	(3)NF- κ B信号通路;	表没食子儿茶素没食子酸酯; 雷公藤红素等
	(4)PTEN/PI3K/Akt通路;	
	(5)JAK/STAT信号通路;	
	(6)肿瘤缺氧微环境	

MMPs: 基质金属蛋白酶; VEGF: 血管内皮生长因子; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子; NF- κ B: 核因子- κ B; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶.

充质细胞如血管内皮及成纤维细胞黏附中具有重要作用, 可促进肝癌细胞侵袭转移. E-钙黏蛋白可通过其抑制因子Snail影响N-钙黏蛋白表达, 二者通常呈负相关. 在EMT过程中, E-钙黏蛋白表达降低. 郭晨旭等^[3]发现藏药翼首草正丁醇提取物通过上调E-钙黏素的表达, 下调N-钙黏素和纤维连接蛋白的表达, 可抑制肝癌细胞的侵袭转移. 钱亚云等^[4]发现南蛇藤提取物可明显抑制与肝癌血管生成相关的mTOR信号通路关键分子的表达, 可增强E-钙黏蛋白的表达, 降低波形蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移.

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)又称为CD54, 是最早发现的免疫球蛋白超家族黏附分子之一, 通过与其受体的特异性结合, 介导细胞与细胞间或细胞与基质间的结合, 参与细胞信号转导、免疫反应、血管生成和肿瘤转移等生理病理活动. Zhu等^[5]研究发现ICAM-1可作为血清学标志物, 为肝癌内部转移和肝外转移提供有效依据. 王金果等^[6]发现甲乙煎通过杀伤癌细胞、调整机体免疫功能、降低肝癌组织CD54的表达而抑制肝癌的侵袭转移. 刘燕燕等^[7]发现消癌平体外可抑制小鼠肝癌细胞Hep1-6的增殖及运动能力, 同时降低H22荷瘤小鼠血清中可溶性ICAM-1(soluble ICAM-1, sICAM-1)的表达以达到抑制肝癌细胞侵袭转移的作用.

整合素可介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附, 在肝癌的发生发展过程中参与血管生成和侵袭转移. 朱宏波等^[8]发现

氧化苦参碱处理后的人肝癌细胞QGY-7703, 整合素 β 1的mRNA和蛋白表达水平明显下降, 细胞-基质黏附能力被抑制, 肝癌细胞的转移程度明显降低. Huang等^[9]在牛樟芝中提取活性成分antcin K能降低整合素 β 1、 β 3、 α 5和 α V蛋白的表达, 并能抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、Akt、MEK、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和JNK的磷酸化水平, 表明antcin K能够通过抑制整合素介导的黏附, 抑制人肝癌细胞的迁移和侵袭转移. Yao等^[10]发现虫草素显著抑制整合素 α 3、 β 6和 β 1的表达, 上皮性标志物的表达增加, FAK磷酸化水平明显降低, 表明虫草素可能是通过整合素/FAK信号通路抑制EMT和肝癌侵袭转移.

CD44蛋白是透明质酸黏素中重要成员, 可介导细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的相互作用, 在肝癌细胞中的表达高于正常肝细胞, 与肝癌细胞侵袭转移密切相关. Gao等^[11]发现CD44基因敲除可使肝癌细胞的转移降低, CD44的低表达可通过抑制ERK/Snail信号通路逆转MET的表型而抑制肝癌细胞的侵袭能力. 纤维连接蛋白(fibronectin, FN)能促进细胞与基质间的连接, 当FN在肝癌细胞中表达被抑制时, 肝癌的侵袭能力降低. 尹天翔等^[12]发现人参皂苷Rg3可使肝癌HepG2和QGY细胞中CD44和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白

■ 相关报道
李星卓等总结了中药影响肝癌细胞侵袭转移的因素, 如调控转移相关基因、信号通路转导、血管生成和黏附运动等方面的实验性研究成果.

■创新盘点

通过与肝癌侵袭转移最直接相关的黏附分子、基质金属蛋白酶和肿瘤微血管生成因子, 逐级引出调控这些最基础相关因子或基因的信号通路, 整体概括了目前中药抗肝癌侵袭转移最新研究中相关的信号通路, 使其作用机制有一个清晰明确的关系网络。

表达显著下调, 并可降低肝癌细胞与FN的黏附, 特异性抑制肝癌侵袭转移。同时汪增秀^[13]发现人参皂苷Rg3通过降低肝癌SMMC-7721细胞中CD44V6及MMP-9表达, 对肝癌细胞与FN和Matrigel(人工基底膜)的黏附抑制随作用时间延长增强, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和迁移能力。此外, CD44也受Wnt/ β -catenin信号通路调控(见下文)。

选择素属于 Ca^{2+} 依赖性的细胞黏附分子, 主要参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与黏着。主要有P-选择素、E-选择素、L-选择素。目前研究发现选择素在肝癌侵袭转移过程中都起着重要作用^[14,15], 抑制其表达可降低肝癌侵袭转移水平, 但目前在中药抗肝癌侵袭转移机制中, 对选择素的研究较少。

1.2 抑制MMPs及增强TIMPs 蔡岳等^[16]发现皂荚提取物作用于肝癌小鼠, 通过增强TIMP表达, 抑制MMP-2、MMP-9表达来抑制肝癌的生长和侵袭。吕红梅等^[17]发现不同浓度的红景天苷均可降低细胞中MMP-1 mRNA的表达而抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附能力, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。余丽芳等^[18]发现不同浓度桑白皮提取物在肝癌HepG2细胞划痕实验中, 均可降低HepG2细胞的迁移面积, 而且可下调细胞中MMP-9蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。李学农等^[19]发现 β -榄香烯具有抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附、侵袭和转移的能力, 同时发现其机制可能是通过下调MMP-2和MMP-9蛋白的表达, 减少细胞外基质和基底膜的降解。王海生等^[20]发现丹参1 g/kg作用于肝癌模型小鼠可降低肝癌组织内MMP-9的表达, 抑制细胞基质的降解, 降低微血管密度(microvessel density, MVD), 从而抑制微血管的生成, 抑制肝癌细胞的移行转移。

1.3 抑制VEGF及其受体 丹参酮II A^[21]可以抑制VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR1)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的表达, 抑制相关血管的生长, 从而减少肝癌细胞的转移。孙燕等^[22]发现芍药软肝合剂可减少小鼠肝癌移植瘤VEGF及PCNA的表达, 从而在一定程度上抑制肝癌新生血管生成和肿瘤细胞活性, 抑制肿瘤细胞增殖和迁移, 且以中等剂量组0.4 mL/d效果最为明显。王艳丽等^[23]发现柴胡皂苷d 1 mg/kg

作用于肝癌荷瘤小鼠18 wk, 可明显降低肝癌组织和血清中促血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)和VEGF蛋白表达水平, 抑制肝癌血管再生迁移, 进而抑制荷瘤小鼠中肝癌瘤体的生长。Huang等^[24]发现中药复方松友饮作用于肝癌MHCC97H细胞, 可降低VEGF的表达进而下调MMP-2表达, 减少MVD从而抑制肿瘤生长和转移, 使肝癌的肺转移程度明显降低。山广志等^[25]与史国军等^[26]研究发现健脾柔肝汤通过下调荷瘤小鼠肿瘤组织VEGF和MVD的表达, 抑制肿瘤组织新生血管生成, 实现其抗肿瘤及预防其转移的作用。

1.4 抑制碱性成纤维细胞生长因子 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)具有促进细胞分裂增殖活性和诱导血管生成的作用, 在肝癌细胞的增殖以及侵袭转移的过程中起着重要作用。中药可通过抑制bFGF的活性, 抑制肝癌细胞侵袭转移。

王雅楠等^[27]发现夏枯草硫酸多糖可抑制肝癌HepG2细胞中bFGF的分泌, 抑制血管内皮细胞生长, 减少肝癌组织中微血管的生成, 降低肝癌细胞侵袭能力。且随夏枯草硫酸多糖浓度升高, 抑制bFGF分泌的作用逐渐增强。华东等^[28]通过研究发现不同浓度独角莲提取物对H22荷瘤小鼠均有明显抑瘤作用, 同时可使细胞中bFGF的表达明显降低, 肿瘤血管生长被抑制, 从而抑制肿瘤转移发展。左小东等^[29]发现乌骨藤制剂作用于肝癌Bel-7402细胞后, 细胞中bFGF的表达量随着药物浓度增高而明显降低, 抑制肿瘤血管生成, 降低肝癌的侵袭转移。

2 调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路

2.1 调控Ras/Raf/MAPK信号通路 MAPK信号通路在肝癌发生发展以及转移等多方面的进展过程起着重要的作用, 通过调控细胞基质, 细胞运动以及肿瘤微血管等多方面的因素, 调控肝癌的侵袭转移过程。中药通过调控其上游基因表达抑制MAPK信号通路, 进而影响其下游与侵袭转移相关基因和蛋白的表达, 可明显降低肝癌细胞的侵袭转移能力。

*ras*基因在肿瘤的侵袭转移过程中起着重要作用, 当*ras*基因被激活时, 可分别通过Ras/Raf通路和Rho/Rac通路介导调控MAPK信号通路。高建芝等^[30]发现姜黄素通过调控

miR-21, 使miR-21靶控的信号转导蛋白k-ras表达降低, 抑制肝癌的转移. 黄春龙等^[31]研究发现槲皮素通过抑制RhoC蛋白的表达来抑制肝癌SMC-7721细胞的侵袭转移, 且具有明显的时间和浓度依赖性. Liao等^[32]发现葫芦巴碱在75-100 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围能抑制肝癌细胞的迁移, Raf/ERK/Nrf2信号通路下游蛋白质含量明显减少, 同时葫芦巴碱也调节MMP-7基因的表达, 从而降低肝癌细胞的迁移能力. 冯子强等^[33]发现人参皂苷Rh2通过降低p-ERK蛋白表达, 升高p38和JNK蛋白的表达, 从而抑制API转录因子, 进而降低MMP3的表达来有效抑制肝癌细胞的侵袭能力. 陈永安等^[34]发现雷公藤甲素可明显抑制肝癌MHCC97H细胞的迁移, 其作用机制与人参皂苷Rh2作用机制相同.

2.2 调控Wnt/ β -catenin信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路是生物进化中高度保守的信号通路, 通过调控细胞的黏附、细胞基质降解以及微血管新生等因素, 在肝癌的侵袭转移过程中起着重要作用.

Gai等^[35]发现蟾毒灵通过调节Wnt/ β -catenin信号通路的表达, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)磷酸化, 降低 β -catenin调控的MMP-7和环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 增加E-钙黏蛋白的表达, 加强对EMT的调控, 逆转EMT的恶性表型, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 层黏连蛋白(laminin, LN)是构成细胞基底膜的重要成分, 在细胞表面形成网络结构并将细胞固定在基膜上. 程旸等^[36]前期发现鳖甲煎丸含药血清可抑制肝癌HepG2细胞与FN、LN和Matrigel三种基质黏附, 同时明显降低肝癌细胞侵袭能力. 进一步研究其机制发现^[37,38]经鳖甲煎丸药物作用后的肝癌HepG2细胞Wnt/ β -catenin信号通路中的信号分子 β -catenin水平和GSK-3 β 磷酸化降低, β -catenin/TCF4复合物的活性被抑制, 并有效降低靶基因CD44v6、VEGF和下游信号分子CyclinD1和MMP-2的基因转录及其所调控蛋白的表达水平, 说明鳖甲煎丸是通过以上作用机制抑制肝癌细胞与基底膜之间的黏附从而抑制肝癌细胞侵袭转移. 赵琳琳等^[39]发现姜黄素作用后的肝癌Bel-7402细胞、QCY-7703细胞Wnt/ β -catenin信号通路被抑制, β -catenin蛋白的表达明显降低, 同时测得Wnt信号通路下游靶基因c-myc、VEGF、

CyclinD1 mRNA的表达降低, 进而抑制肝癌的增殖和转移.

2.3 抑制核因子- κ B信号通路 研究表明核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在肝癌细胞的侵袭转移过程起着重要作用, 中药通过抑制NF- κ B信号通路调控相应的基因和蛋白, 抑制肝癌细胞的转移.

Hu等^[40]发现姜黄素不仅抑制肝癌细胞株体外增殖和侵袭, 而且还在很大程度上抑制体内肿瘤生长和肺转移. 此外, 姜黄素和索拉非尼协同通过抑制NF- κ B/p65信号通路抑制MMP9的表达, 诱导肝癌细胞凋亡、阻滞细胞周期和抑制转移. Yuxian等^[41]发现丹参酮II A通过阻断NF- κ B信号转导通路的激活, 降低MMP2和MMP9的表达, 在体内外均能有效的抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 董云巧等^[42]发现不同浓度华蟾素作用于肝癌HepG2细胞, 均可抑制NF- κ B的活性和其亚基蛋白p65的表达, 引起NF- κ B下游靶基因ICAM-1的表达降低, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移, 抑制肝癌进一步发展. 李井彬等^[43]发现黄连素可通过抑制NF- κ B通路, 下调由TNF- α 诱导而升高的VEGF mRNA和蛋白质表达, 从而抑制肝癌细胞的转移.

2.4 调控PTEN/PI3K/Akt通路 PTEN是一种抑癌基因, 可与酪氨酸激酶竞争共同的底物, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 参与细胞生长调节、肿瘤侵袭、血管生成和转移. 同时PTEN可作用于PI3K下游靶分子PIP3, 使其去磷酸化, 阻断PI3K/Akt信号通路, 在抑制肝癌细胞转移和抑制肿瘤血管生成方面起着重要作用. 当PTEN缺乏或PI3K/Akt过度活化, 可促进肝癌进一步发展.

孙海榕等^[44]发现白藜芦醇作用于肝癌细胞系SMC7721和HepG2, 可使肝癌细胞中miRNA-21表达降低, 其靶基因PTEN表达升高, 细胞增殖及侵袭能力明显下降. 章尤权等^[45]发现白花蛇舌草6 g/(kg·d)作用于荷瘤小鼠4 wk, 能显著抑制PI3K、Akt和p-Akt的蛋白表达水平, 可能通过调控PI3K/Akt信号通路的转导, 抑制血管内皮生长因子表达水平, 达到抗肝癌血管新生的作用从而抑制肝癌转移. 林跃虹等^[46]发现大黄素可通过上调PTEN基因和蛋白、下调PI3K/AKT基因和蛋白, 抑制MMP-2和MMP-9基因和蛋白的表达, 显著抑制肝癌细胞SMC-7721的侵袭

应用要点

通过中药调控细胞转移相关信号通路而抑制肝癌细胞侵袭转移的相关机制研究, 为将来寻找更多的有效药物、治疗靶点和治疗方法提供新思路.

同行评价

本文综述了中药抗肝癌侵袭转移的部分机制, 有一定参考价值。

转移能力。

2.5 STAT信号通路 JAK/STAT信号通路是目前研究较多的信号通路之一, 能够调节细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管生成。研究表明JAK/STAT信号通路可以通过调控MMPs、EMT的表达以及微血管生成等来抑制肝癌细胞的侵袭转移^[47-49]。

Jiang等^[50]发现砒霜有效成分三氧化二砷(As₂O₃)可通过DNA去甲基化提高miR-491表达, 降低Smad3表达, 导致NF-κB/IL-6/STAT-3信号通路失活, 抑制VEGF表达和血管生成, 抑制肝癌细胞侵袭转移。叶之华^[51]研究表明地五养肝胶囊可以调节肝癌大鼠EMT/MET失衡、抑制JAK2/STAT3通路, 抑制VEGF的表达, 明显抑制肝癌的进一步进展和转移。

2.6 调控肿瘤缺氧微环境相关信号通路 缺氧是中晚期实体肿瘤的普遍特征。缺氧将激发肿瘤血管新生、增强转移能力等适应性应答反应。缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是肿瘤在缺氧条件下所形成的核转录因子, 与细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT的变化密切相关, 因此降低机体细胞中HIF-1α水平, 可有效抑制肝癌细胞的侵袭转移。

Duan等^[52]与常远鸿等^[53]研究发现缺氧诱导肝癌细胞HepG2增殖和迁移能力的增强可被姜黄素逆转, 姜黄素通过转录后水平促使缺氧HepG2细胞的HIF-1α降解失活, 继而抑制HIF-1α下游通路激活造成的EMT转变, 抑制肿瘤增殖和迁移侵袭能力。同时李帅帅等^[54]研究发现姜黄素抑制肿瘤的血管新生可能是通过COX-2/PGE2/HIF-1α/VEGF途径来实现。周薇等^[55]发现表没食子儿茶素没食子酸酯可呈剂量依赖性抑制HIF-1α和VEGF的蛋白表达, 从而抑制肝癌中肿瘤的缺氧反应, 进而抑制肿瘤血管的生长。谢永财等^[56]发现不同剂量丹参干预后, 肝癌大鼠血清和肝癌组织中的HIF-1α表达逐渐降低, 肝癌组织MVD亦随着丹参干预逐渐降低。说明丹参是通过降低HIF-1α的表达, 抑制微血管的生成, 达到抑制肝癌细胞的生长和转移。

3 结论

如今对中药抗肝癌侵袭转移机制已经研究到分子生物学水平, 也已取得较大成就。但中药的有效成分比较复杂, 针对侵袭转移相关方面

的研究相对单一, 未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。有待进一步利用系统生物学的方法, 从基因组学、蛋白质组学和代谢组学等层面对其进行研究, 构建中药有效成分调控机体各层面联系图谱, 进一步应用到成分更为复杂的中药复方上, 有望为抑制肝癌侵袭转移相关方面研究做出更进一步的发展。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 王浩, 顾劲扬, 丁义涛. 上皮间质转化的分子标志物研究进展. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1781-1782
- 3 郭晨旭, 吴迎春, 朱元章, 田丽莉, 陆怡, 韩聪, 朱国福. 藏族药翼首草正丁醇部位提取物体外抑制人肝癌Hep3B细胞增殖和侵袭转移. *中国实验方剂学杂志* 2015; 21: 100-105
- 4 钱亚云, 金凤, 曹玲, 史有阳, 陆松花, 姜馨, 吉兰芳, 严妍, 李丹, 雍军, 刘延庆. 南蛇藤提取物对人肝癌细胞HepG2上皮间质转化的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2014; 22: 2647-2651
- 5 Zhu PP, Yuan SG, Liao Y, Qin LL, Liao WJ. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7254-7263 [PMID: 26109813 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7254]
- 6 王金果, 刘亚嫻. 甲乙煎影响H22小鼠肝癌组织黏附分子CD54表达的实验研究. *河北中医* 2009; 31: 756-758
- 7 刘燕燕. 消癌平对肝癌细胞侵袭转移的体内外实验研究. 太原: 山西医科大学, 2011
- 8 朱宏波, 杨伟. 氧化苦参碱对人肝癌细胞QGY-7703粘附能力和整合素β1表达的影响. *宁夏医科大学学报* 2015; 37: 84-86
- 9 Huang YL, Chu YL, Ho CT, Chung JG, Lai CI, Su YC, Kuo YH, Sheen LY, Antcin K, an Active Triterpenoid from the Fruiting Bodies of Basswood-Cultivated Antrodia cinnamomea, Inhibits Metastasis via Suppression of Integrin-Mediated Adhesion, Migration, and Invasion in Human Hepatoma Cells. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4561-4569 [PMID: 25911944 DOI: 10.1021/jf5059304]
- 10 Yao WL, Ko BS, Liu TA, Liang SM, Liu CC, Lu YJ, Tzean SS, Shen TL, Liou JY. Cordycepin suppresses integrin/FAK signaling and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 29-34 [PMID: 23855336]
- 11 Gao Y, Ruan B, Liu W, Wang J, Yang X, Zhang Z, Li X, Duan J, Zhang F, Ding R, Tao K, Dou K. Knockdown of CD44 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo by reversing epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget* 2015; 6: 7828-7837 [PMID: 25797261]

- 12 尹天翔,王燕燕. 人参皂苷R93对人肝癌细胞增殖、迁移、黏附和凋亡的影响及其作用机制. 基础医学与临床 2015; 35: 303-307
- 13 汪增秀. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案抗人肝癌细胞侵袭与转移的实验研究. 南京: 南京中医药大学, 2012
- 14 Borentain P, Carmona S, Mathieu S, Jouve E, El-Battari A, Gérolami R. Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 847-856 [PMID: 26988221]
- 15 崔灿. L-选择素及其配体在HepG2细胞中的表达及其介导肿瘤转移作用的研究. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2012
- 16 蔡岳, 王晓东, 张赤志, 陆定波, 程良斌, 许汉林. 皂荚提取物对肝癌大鼠基质金属蛋白酶抑制因子/基质金属蛋白酶蛋白的影响. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 224-226
- 17 吕红梅, 张庆江. 红景天苷对人肝癌HepG2细胞MMP-1的表达及粘附能力的影响. 中医药学报 2015; 43: 65-66
- 18 余丽芳, 饶智国, 章必成, 王伟星, 刘健. 桑白皮提取物对HepG2细胞增殖和迁移的抑制作用. 华南国防医学杂志 2014; 28: 1057-1060
- 19 李学农, 庄将协. β -榄香烯对人肝癌细胞侵袭转移及相关机制的实验研究. 福建医药杂志 2012; 34: 70-73
- 20 王海生, 谢永财, 张谷风. 活血化瘀药丹参对大鼠肝癌模型MMP-9及MVD的影响. 山西中医 2011; 27: 46-48
- 21 Wang WQ, Liu L, Sun HC, Fu YL, Xu HX, Chai ZT, Zhang QB, Kong LQ, Zhu XD, Lu L, Ren ZG, Tang ZY. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 69 [PMID: 23137165 DOI: 10.1186/1756-8722-5-69]
- 22 孙燕, 张爱琴, 邵宇宇. 芍药软肝剂对荷H22肝癌小鼠免疫功能及VEGF、PCNA表达的影响. 中国中医急症 2015; 24: 590-592
- 23 王艳丽, 宋涛, 胡雅楠, 卢新兰, 张雅欣, 刘恩岐, 和水祥. 柴胡皂苷d对实验性大鼠肝癌Ang-2及VEGF表达的影响. 西安交通大学学报 2013; 34: 664-668
- 24 Huang XY, Wang L, Huang ZL, Zheng Q, Li QS, Tang ZY. Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenograft with high metastatic potential. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1245-1255 [PMID: 19277711 DOI: 10.1007/s00432-009-0566-8]
- 25 山广志, 邱慧颖, 史国军, 叶循雯. 健脾柔肝汤对荷肝癌H22小鼠肿瘤组织VEGF表达的影响. 中华中医药学刊 2014; 32: 2465-2468
- 26 史国军, 山广志, 邱慧颖. 健脾柔肝汤对肝癌小鼠癌组织VEGF及MVD表达影响的研究. 中国中医药科技 2014; 21: 627-629
- 27 王雅楠, 曹蕊, 朱聪, 吴雄志. 夏枯草硫酸多糖对肝癌血管生成的作用及机制研究. 中国肿瘤临床 2014; 41: 758-761
- 28 华东, 客蕊, 刚宏林, 王志国. 独角莲提取物对H22肝癌小鼠移植瘤bFGF表达影响的研究. 中医药信息 2011; 28: 97-100
- 29 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 张锐. 乌骨藤制剂对人肝癌细胞株VEGF和bFGF表达的影响. 临床肿瘤学杂志 2010; 15: 1062-1065
- 30 高建芝, 王永玲, 李佳, 姬祥, 韦立新. 姜黄素对miR-21靶控的信号转导蛋白K-ras的影响. 临床与实验病理学杂志 2014; 12: 1409-1411
- 31 黄春龙, 张继红, 毛帅, 邓量, 许峰峰, 韩明. 槲皮素调节RhoC表达抑制肝细胞癌侵袭转移的研究. 中国实验外科杂志 2015; 32: 1888-891
- 32 Liao JC, Lee KT, You BJ, Lee CL, Chang WT, Wu YC, Lee HZ. Raf/ERK/Nrf2 signaling pathway and MMP-7 expression involvement in the trigonelline-mediated inhibition of hepatocarcinoma cell migration. *Food Nutr Res* 2015; 59: 29884 [PMID: 26699938 DOI: 10.3402/fnr.v59.29884]
- 33 冯子强, 左国伟, 石庆强, 赵绿翠, 罗念, 游智梅, 夏菁, 李丹阳, 李静, 陈地龙. 人参皂苷Rh2抑制肝癌HepG2细胞迁移的实验研究. 中国免疫学杂志 2015; 31: 61-65
- 34 陈永安, 程蕾, 苗洁琼, 汪晨, 凌昌全. 雷公藤甲素抑制人肝癌MHCC97H细胞侵袭转移的实验研究. 福建中医药大学学报 2012; 22: 22-24
- 35 Gai JQ, Sheng X, Qin JM, Sun K, Zhao W, Ni L. The effect and mechanism of bufalin on regulating hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 338-348 [PMID: 26648168 DOI: 10.3892/ijo.2015.3250]
- 36 程旸, 贺松其, 朱云, 范钦, 杨爽, 陈瑞. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 664-667
- 37 孙海涛, 贺松其, 文彬, 贾文燕, 樊尔艳, 郑艳. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中Wnt信号分子Wnt/ β -catenin、GSK-3 β 及靶基因CD44v6、VEGF的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1454-1458
- 38 文彬, 孙海涛, 贺松其, 程旸, 贾文燕, 樊尔艳, 庞杰. 鳖甲煎丸对Wnt信号通路中 β -catenin/TCF4复合物活性及信号分子cyclinD1、MMP-2的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1758-1762
- 39 赵琳琳, 陈剑群, 徐学军. 姜黄素对肝癌细胞Bel7402、QGY7703增殖凋亡及Wnt/ β -catenin信号通路的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 4902-4906
- 40 Hu B, Sun D, Sun C, Sun YF, Sun HX, Zhu QF, Yang XR, Gao YB, Tang WG, Fan J, Maitra A, Anders RA, Xu Y. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin in combination with sorafenib synergistically inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 525-532 [PMID: 26482853 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.031]
- 41 Yuxian X, Feng T, Ren L, Zhengcai L. Tanshinone II-A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Tumori* 2009; 95: 789-795 [PMID: 20210245]
- 42 董云巧, 马文丽, 顾金保, 郑文岭. 华蟾素注射液对HepG2细胞NF- κ B通路的影响. 南方医科大学学报 2010; 30: 137-142
- 43 李井彬, 柯善栋, 胡少明. 黄连素通过NF- κ B信号通路对TNF- α 诱导的VEGF表达的影响. 华中科技大学学报 2014; 43: 386-390
- 44 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制microRNA-21表达抑制肝癌细胞增殖和迁移. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 1220-1226
- 45 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 魏建成. 白花蛇舌草对人肝癌HepG2细胞裸鼠皮下移植瘤PI3K/Akt信号通

- 路的影响. 肿瘤基础与临床 2015; 28: 277-280
- 46 林跃虹, 倪建新. 大黄素基于PTEN-PI3K/AKT信号转导通路对SMMC-7721细胞侵袭的影响. 中国中医药科技 2014; 21: 87
- 47 祝普利, 王德盛, 周亮, 苟泽鹏, 张勇, 孙伟, 何勇, 窦科峰. STAT3通过调控基质金属蛋白酶参与肝癌的侵袭. 现代生物医学进展 2013; 13: 2001-2004
- 48 舒宝莲, 郑新平, 王晓洋, 伍友兴, 桂若虎. TGF- β 1诱导人肝癌细胞HepG2上皮间质转化及对JAK-STAT3信号通路的影响. 肿瘤药学 2014; 4: 336-340
- 49 庞林宾, 王洪林, 王晔飞, 李洪涛, 宋立文, 刘波. JAK2/STAT3通路在肝癌细胞侵袭及血管生成拟态中的作用. 第三军医大学学报 2012; 34: 1862-1865
- 50 Jiang F, Wang X, Liu Q, Shen J, Li Z, Li Y, Zhang J. Inhibition of TGF- β /SMAD3/NF- κ B signaling by microRNA-491 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells. *Toxicol Lett* 2014; 231: 55-61 [PMID: 25196641 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.024]
- 51 叶之华. 地五养肝胶囊对Solt-Farber二步法肝癌大鼠模型的肝癌发生发展的影响及其机制. 武汉: 湖北中医药大学, 2015
- 52 Duan W, Chang Y, Li R, Xu Q, Lei J, Yin C, Li T, Wu Y, Ma Q, Li X. Curcumin inhibits hypoxia inducible factor-1 α -induced epithelial-mesenchymal transition in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2505-2510 [PMID: 25216080 DOI: 10.3892/mmr.2014.2551]
- 53 常远鸿, 江梅, 刘凯歌, 李徐奇. 姜黄素对缺氧诱导的人原发性肝癌细胞HepG2上皮细胞间充质转化的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1102-1106
- 54 李帅帅, 孙军. 姜黄素对人肝癌细胞BEL-7402中环氧化酶-2表达影响的研究. 中国医科大学学报 2014; 43: 222-225
- 55 周薇, 戴奇刚, 邓鑫, 荣李君, 王英桂. EGCG对人肝癌SMMC-7721细胞增殖抑制作用及对缺氧反应的影响. 中国医药指南 2013; 15: 92-95
- 56 谢永财, 王海生, 张谷风. 丹参对肝癌大鼠模型缺氧诱导因子-1 α 及微血管密度的影响. 福建中医药大学学报 2012; 22: 14-17

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肠道微生物与其相关疾病

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

张盼望, 主要从事饮食干预对肠道免疫及肠道菌群影响方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81441047.

作者贡献分布: 本文综述由张盼望、杨长伟及吉素娜共同完成; 王冰审校。

通讯作者: 王冰, 教授, 博士生导师, 361102, 福建省厦门市翔安区翔安南路, 厦门大学医学院. biwang@csu.edu.au

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Gut microbiota and related diseases

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81441047.

Correspondence to: Bing Wang, Professor, School of Medicine, Xiamen University, Xiang'an South Road, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. biwang@csu.edu.au

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

Gut microbiota is the normal flora in the human

body, has a great effect on gut digestion and metabolism, and plays an important role in human health and diseases. Advances in research of gut microbiota has led to a better understanding of the relationship between gut microbiota and host immunity and diseases. This article aims to review the association of gut microbiota with the host immunity and related diseases, emphasizing the importance of gut microbiota.

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

Key Words: Gut microbiota; Toll-like receptor; Type 1 diabetes

Zhang PW, Yang CW, Ji SN, Wang B. Gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

摘要

肠道微生物是人类体内的正常菌群, 对肠道的消化与代谢起着重要的作用, 与人类的健康和疾病有着密切关系。随着研究的深入, 肠道微生物与机体的免疫, 疾病越来越多地被人们所了解。本综述通过肠道微生物与肠道微生物相关疾病的研究进展来阐述微生物的重要性。

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

关键词: 肠道微生物; Toll样受体; 1型糖尿病

核心提示: 迄今为止, 人们对肠道微生物的作用认识还很有限, 本综述从肠道微生物与肠道微

背景资料

随着研究的发展, 人们对肠道微生物的认识有所深入, 更多的实验也证明了肠道微生物与机体的健康息息相关, 本文从肠道微生物与其相关疾病的研究热点入手, 探讨微生物在机体中的作用。

同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 曲芬, 教授, 主任医师, 中国人民解放军302医院临床检验医学中心

■ 研发前沿

目前关于肠道微生物与疾病的研究前沿主要集中在肥胖, 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)和1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)上面, 比如目前的研究就是探究饮食干预对肠道微生物的影响及身体健康的评估。

生物相关的疾病入手, 探讨肠道微生物与肥胖, 炎症性肠病, 1型糖尿病的关系, 进而为研究肠道微生物与疾病的发生机制提供支持。

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰. 肠道微生物与其相关疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

0 引言

众所周知, 肠道中分布着大量的微生物: 约 10^{14} 个, 是正常成年人体细胞的10倍, 这些微生物所蕴含的巨大基因组, 是人类自身基因的近100倍^[1,2], 因此, 有文章称肠道微生物为“被遗忘的器官”^[3]. 肠道微生物由大量的厌氧微生物组成, 目前鉴别出来的已经有50多门, 1000多种^[4]. 人类肠道微生物主要是由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 另外变形菌门、疣微菌门、放线菌门、梭菌门、蓝藻门也是肠道微生物的重要组成部分^[5]. 虽然微生物的门种在不同的研究中略有差异, 但是随着研究的深入, 肠道微生物的种类将会进一步增加。

在人类生长发育过程中, 新生儿体内几乎没有微生物. 在婴儿出生之后, 由于接触到复杂的微生物环境, 体内的微生物数量开始急剧增长^[6,7]. 在婴幼儿发育早期, 机体随着微生物的刺激, 形成重要的微生态平衡. 研究^[8]表明, 在新生儿的出生早期, 如果菌群失调, 则易导致婴儿腹泻. 另外, 特定的微生物菌种对肠道健康有特定的影响, 这在疾病研究方面有着很重要的启示, 比如, 幽门螺杆菌引起胃溃疡的发现^[9], 使我们对肠道微生物与疾病的研究有了新的认识. 因此, 肠道微生物的研究已经越来越引起人们的重视。

1 肠道微生物与宿主免疫

肠道作为消化吸收器官, 与外界环境直接接触, 在漫长的进化过程中形成了独特的防御保护机制. 首先, 肠道分泌的黏性物质形成黏液层, 黏液层中广泛分布着各种生物活性物质如: 黏液素、sIgA、细胞因子和溶菌酶, 这些物质能够固定并杀灭大量的有害微生物^[10,11]. 其次, 在肠道表面分布着大量的固有免疫细胞, 能够受外界环境调控, 将信号转导进细胞内, 进而启动相应的防护机制, 保护机体的健康. 脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS)是微生物, 尤其是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 在LPS脱落, 或者细菌菌体死亡后, 成为内毒素, 进而激活体内的相应免疫机制. 目前研究最透彻的是LPS激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[12], 主要有两条经典途径: 一条是髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖的信号通路; 另一条MyD88非依赖的信号通路. 在细胞外, LPS与TLR4结合形成复合物, 并使信号转导至胞内. 在细胞内, TLR4蛋白的胞内TIR区域与MyD88的羧基端结合, 促使MyD88再与IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)结合, 激活IRAK, 再激活肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor association factor 6, TRAF-6), TRAF-6激活NF- κ B抑制物的激酶(inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs)复合物. IKKs降解NF- κ B复合物并激活NF- κ B, 进而转入细胞核中诱导特定基因的表达. 另外, MyD88非依赖的信号通路是由LPS刺激MyD88缺陷的巨噬细胞表达干扰素诱导蛋白10, 表达干扰素诱导基因需要依赖TLR4, 但不依赖MyD88, 而是通过干扰素调节因子3和NF- κ B发生的. 最后, 肠道黏膜层也分布着适应性免疫B细胞和T细胞, 能够分泌抗体或直接杀死入侵的病原微生物个体. 正是由以上的保护机制, 使得肠道菌群能够长期保持平衡与稳定, 保证机体健康。

2 肠道微生物与疾病

2.1 微生物介导肠道炎症反应 定植在黏膜上的肠道病原微生物能够介导肠道的炎症反应, 这种炎症反应并不是如预期的那样能够减少病原菌, 而是允许这些病原菌占据原来的空余位置^[13,14]. 一系列的病原菌通过这种方式来攻击其他微生物, 将自己的潜在危害发挥到最大. 从变形菌门到鼠类的柠檬酸杆菌以及常见的大肠杆菌、沙门氏菌等. 这些细菌都能够通过介导炎症, 减少微生物的总数, 提高他们在胃肠道存活几率^[15,16]. 最近有学者提出, 侵入性病原微生物能够比正常菌群更好的利用炎症时肠道内的营养^[17], 比如, 在机体发生炎症时, 鼠伤寒沙门氏菌能够通过自身的运动从黏液素释放的过程中获益, 提高自身生存和生长. 另外, 有学者通过对小鼠进行高浓度链霉素处

理发现, 高浓度链霉素能够改变小鼠盲肠的脂肪酸组成, 进而提高介导肠道疾病效率^[18].

2.2 肠道微生物与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 有一种观点认为宿主对胃肠道微生物应答的缺失是导致这一疾病主要原因^[19]. 这一观点的支持依据是, 无论是在人类临床试验还是动物模型中, 一定程度的抗生素能够阻止和治疗结肠炎, 而存在一定量的微生物或者微生物成分又能导致肠道的损伤. 有研究^[19]证实, 回肠黏膜上皮黏膜侵袭性大肠埃希菌、副结核分枝杆菌与CD关系密切, 沙门菌属、空肠弯曲菌属等相关致病细菌感染可能增加IBD发生或复发的风险. 病原微生物持续不断的刺激肠道免疫应答, 导致宿主免疫屏障和免疫调节基因的缺陷, 促进肠道发生IBD. 另外, 研究发现, 肠道微生物代谢产物在IBD中也发挥着重要作用. 例如: 给予大鼠产丁酸菌的培养上清液可改善肠道炎症反应, 说明产丁酸菌产生丁酸能改善大鼠模型肠道炎症情况^[20]. 有研究^[21]证实IBD患者肠道内柔嫩梭菌、球形梭菌等产丁酸菌含量减少, 同时对丁酸的利用率降低. 诸多研究^[22]已经证实IBD患者与健康个体的肠道微生物及微生物代谢产物存在差异, 且患者肠道微生物多样性较健康人群也显著降低. 但是究竟是哪种微生物或者微生物群落导致IBD的发生目前仍不清楚.

2.3 肠道微生物与肥胖症 肠道微生物在肠道营养代谢和吸收, 合成维生素和生物活性小分子过程中扮演着重要作用. 肠道微生物的改变必然容易导致肠道的吸收和代谢功能的紊乱, 因此, 肠道微生物与肥胖的关系就不难理解了. Ley等^[23]证明了肠道微生物能够直接调控人类和动物宿主的能量代谢. 他们通过分析了5000条16S rRNA序列的核酸信息, 从基因水平上揭示了肥胖小鼠肠道微生物的变化, 其中拟杆菌门微生物的数量减少了50%, 而厚壁菌门细菌却大幅增加. 对比肥胖和正常人体以及小鼠的直肠微生物可以发现, 在不同的分类水平上肠道菌群组成十分相似. 另外, 在研究微生物与肥胖关系的过程中, 研究人员发

现存在某种微生物能够促使机体吸收能量, 从而使机体从食物中获得过剩能量, 导致肥胖^[24]. 肠道微生物产生特定的生物分子也是引发肥胖的重要原因^[25], 作为革兰氏阴性菌细胞壁重要成分, LPS内毒素在高脂肪的条件下能够通过LPS/CD14系统降低机体对胰岛素的敏感性, 进而导致肥胖症^[26,27]; 比如, 阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)能够产生LPS内毒素介导肥胖并且在高脂肪条件下产生胰岛素耐受性^[28]. 通过无菌小鼠模型对肠道微生物与肥胖关系进行验证发现, 无菌小鼠移植肥胖或消瘦小鼠体内的微生物, 同样也表现出肥胖或者消瘦^[29]. 最新的研究^[30,31]表明, 情绪的变化能够改变肠道微生物的组成, 并通过肠-脑互动影响动物进食, 发生肥胖. 因此, 肠道微生物和肥胖症的关系越来越受到重视.

2.4 肠道微生物与1型糖尿病 1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D), 又叫胰岛素依赖型糖尿病. 目前已知的一种机制认为T1D是一种自身免疫病, 主要是因为自身的T细胞摧毁了产生胰岛素的胰岛β细胞, 但具体的机制尚不清楚. 有研究发现T1D与肠道菌群密切相关, 饮食调节减少肠道微生物总数, 进而减少肠道微生物的种类, 能够有效抑制T1D的发生. 在两种啮齿类动物模型中, 生物喂养有糖尿病倾向的大鼠^[32], 和没有糖尿病的小鼠^[33], 研究表明, 与那些健康的大鼠相比, 有糖尿病倾向的大鼠在形成糖尿病的过程中伴随着拟杆菌门细菌的大量增长. 如果给予糖尿病大鼠抗生素和标准饮食, T1D的发生率下降了50%; 如果给予抗生素和高酪蛋白喂养处理, T1D的发生率几乎降到了0. 相似的结果也在小鼠的实验中证实, 对没有糖尿病的小鼠饮食添加强力霉素处理, T1D的发病率下降20%-75%. 随着研究的深入, 有研究认为T1D发生过程与MYD88相关, MYD88在T1D的发生过程扮演着重要的信号传递作用; 也有研究认为T1D发生是MYD88非依赖性的, MYD88对T1D的作用主要是通过大量的微生物实现的; 而另外的观点认为T1D的发生过程是与拟杆菌与厚壁杆菌比值变化显著相关的, 他们认为基因的改变导致了T1D对多种因素的敏感而不仅仅是对饮食变化的敏感^[34,35]. 关于T1D形成的研究方向主要集中在β细胞的损伤是导致T1D的关键因素, 过去很多研究都是围绕病毒感染导致T1D而展开^[36,37], 最新研究^[38]表明微生物感染和

■创新盘点

本文主要总结近几年的文献, 较为客观地分析肠道微生物与IBD及肥胖的关系, 提出了饮食治疗的观点, 并展望了前景和提出了自己的观点.

应用要点

本文提出了不同微生物与相关疾病的关系, 为筛查特定肠道微生物和探讨肝损伤的靶向干预提供了理论基础和新的思路。

机体的免疫反应是导致T1D的重要原因。Kostic等^[39]调查发现, 新生儿T1D患者的肠道微生物 α 多样性显著下降, 并且能够利用这一特征来提前预测和区分T1D患者。Hansen等^[40]研究证实, 新生儿发育早期是微生物阻止T1D发生的关键时期, 溶解性肠杆菌(*bacterium A. muciniphila*)能够保护组织免受自生免疫、减少T1D的发生, 尤其是在哺乳期。虽然, 微生物对于T1D的自身免疫机制是通过饮食方式还是通过免疫调节方式进行调节仍存在争论, 但是肠道微生物与肠道先天免疫系统的相互作用, 在T1D的发生和发展中起着重要作用^[41]。

3 饮食干预与肠道菌群的关系

饮食控制对肠道微生物有着严格的影响, 不同的饮食能够改变肠道菌群组成, 并影响肠道微生物与宿主的相互作用, 改变肠道的代谢及免疫。有研究^[42]表明, 饮食结构的变化能够为肠道微生物提供不同的代谢物质, 改变肠道菌群结构, 在IBD发生的过程中扮演着重要作用。另外有研究^[43]表明, 高脂肪饮食摄入能够降低拟杆菌门微生物, 增加厚壁菌门微生物。比较东西方饮食差异与肠道菌群的组成结构发现, 西式的高脂肪和高糖摄入减少拟杆菌门微生物数量增加厚壁菌门微生物数量, 而非洲和亚洲的高植物纤维和高植物多糖摄入, 能够增加拟杆菌门微生物数量, 减少厚壁菌门微生物数量^[44,45]。在肠道免疫研究中, 饮食添加精氨酸能够增加拟杆菌门微生物数量, 降低小鼠空肠和回肠的厚壁菌门的微生物数量^[46]; 饮食添加高剂量的乳铁蛋白能够降低仔猪结肠中的大肠杆菌数量^[47]。这些细菌组成的改变显著的影响着肠道免疫功能, 而肠道菌群的组成又与肥胖和糖尿病有着重要关系^[48]。种种研究^[49,50]表明, 饮食结构的不同深刻影响肠道微生物组成, 进而影响肠道的功能和免疫, 最终影响身体的健康。因此, 健康的饮食对于身体的健康显得尤为重要。

4 结论

肠道菌群作为一个复杂的群体, 与人类的健康和疾病有着千丝万缕的联系。随着对肠道微生物认识的深入, 人们对肠道微生物在人体内的作用越来越清晰, 对肠道微生物与人类的健康疾病的关系也有了更深层面的认识。随着

分子生物学的发展, 尤其是高通量测序的兴起, 从分子水平上去认识和解读肠道微生物与IBD、肥胖症、T1D的关系也越来越成熟, 进而为我们日常生活中通过饮食改善肠道环境和菌群结构, 促进人类的身体健康提供重要的指导作用。

5 参考文献

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693 [PMID: 16819463 DOI: 10.1038/sj.embor.7400731]
- Schloss PD, Handelsman J. Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 686-691 [PMID: 15590780 DOI: 10.1128/MMBR.68.4.686-691.2004]
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 856-872 [PMID: 2237129 DOI: 10.1093/clinids/12.5.856]
- Mäandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69: 30-35 [PMID: 8777246 DOI: 10.1159/000244275]
- Buccigrossi V, Nicastrò E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 31-38 [PMID: 23196853 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a3500]
- Marshall BJ, McGechie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-444 [PMID: 3982346]
- Croix JA. Clinical and Molecular Analyses of Intestinal Goblet Cell Acidomucins and Cysteine Metabolism. University of Illinois at Urbana-Champaign, 2011
- Baas SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ,

- Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012; 102: 176-184 [PMID: 22225812 DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.058]
- 12 Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 13-19 [PMID: 10679407 DOI: 10.1016/S0952-7915(99)00045-X]
- 13 Pédrón T, Sansonetti P. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 344-347 [PMID: 18541210 DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.010]
- 14 Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008; 16: 107-114 [PMID: 18280160 DOI: 10.1016/j.tim.2007.12.008]
- 15 Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, Finlay BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 204 [PMID: 18030708 DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010]
- 16 Stecher B, Robbiani R, Walker AW, Westendorf AM, Barthel M, Kremer M, Chaffron S, Macpherson AJ, Buer J, Parkhill J, Dougan G, von Mering C, Hardt WD. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: 2177-2189 [PMID: 17760501 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050244]
- 17 Stecher B, Barthel M, Schlumberger MC, Haberli L, Rabsch W, Kremer M, Hardt WD. Motility allows S. Typhimurium to benefit from the mucosal defence. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1166-1180 [PMID: 18241212 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01118.x]
- 18 Garner CD, Antonopoulos DA, Wagner B, Duhamel GE, Keresztes I, Ross DA, Young VB, Altier C. Perturbation of the small intestine microbial ecology by streptomycin alters pathology in a Salmonella enterica serovar typhimurium murine model of infection. *Infect Immun* 2009; 77: 2691-2702 [PMID: 19433544 DOI: 10.1128/IAI.01570-08]
- 19 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 20 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 21 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
- 22 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 23 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 24 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 25 Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 736-744 [PMID: 16807088 DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.05.007]
- 26 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 27 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
- 28 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- 29 Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-223 [PMID: 18407065 DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015]
- 30 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 31 沈定树. 肠道微生态与肥胖. 中国微生态学杂志 2012; 24: 91-93
- 32 Scott FW. Food-induced type 1 diabetes in the BB rat. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12: 341-359 [PMID: 9013075 DOI: 10.1002/(SICI)1099-0895(199612)12:4<341::AID-DMR173>3.0.CO;2-O]
- 33 Hansen AK, Ling F, Kaas A, Funda DP, Farlov H, Buschard K. Diabetes preventive gluten-free diet decreases the number of caecal bacteria in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 220-225 [PMID: 16355418 DOI: 10.1002/

名词解释

肠道微生物: 是存在于肠腔内的正常菌群, 在正常情况下对宿主健康有利, 但是当肠道屏障功能出现异常或免疫功能下降时, 正常菌群又会参与疾病的发生和发展, 有害机体健康。

同行评价

本文总结了肠道微生物与人体相互作用的相关研究成果, 可引起人们对肠道微生物的进一步关注, 对相关慢性病的预防和治疗有一定的启示作用, 进而对保持人体健康具有一定的指导意义。

- 34 dmrr.609]
- 34 Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006; 49: 2105-2108 [PMID: 16816951 DOI: 10.1007/s00125-006-0334-0]
- 35 Palmer C, Bik EM, Eisen MB, Eckburg PB, Sana TR, Wolber PK, Relman DA, Brown PO. Rapid quantitative profiling of complex microbial populations. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e5 [PMID: 16407321 DOI: 10.1093/nar/gnj007]
- 36 Hyöty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 138-147 [PMID: 12173683 DOI: 10.1080/ann.34.3.138.147]
- 37 Jaekel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 7-25 [PMID: 12021080 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x]
- 38 Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* 2005; 11: RA63-RA69 [PMID: 15735577]
- 39 Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Pöhö P, Mattila I, Lähdesmäki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Orešić M, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 260-273 [PMID: 25662751 DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001]
- 40 Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, Buschard K, Hansen AK. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012; 55: 2285-2294 [PMID: 22572803 DOI: 10.1007/s00125-012-2564-7]
- 41 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-1113 [PMID: 18806780 DOI: 10.1038/nature07336]
- 42 Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287 [PMID: 25623659 DOI: 10.1038/ajg.2014.427]
- 43 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-1724.e1-e2 [PMID: 19706296 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.042]
- 44 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
- 45 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
- 46 Ren W, Chen S, Yin J, Duan J, Li T, Liu G, Feng Z, Tan B, Yin Y, Wu G. Dietary arginine supplementation of mice alters the microbial population and activates intestinal innate immunity. *J Nutr* 2014; 144: 988-995 [PMID: 24670969 DOI: 10.3945/jn.114.192120]
- 47 Yang C, Zhu X, Liu N, Chen Y, Gan H, Troy FA, Wang B. Lactoferrin up-regulates intestinal gene expression of brain-derived neurotrophic factors BDNF, UCHL1 and alkaline phosphatase activity to alleviate early weaning diarrhea in postnatal piglets. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 834-842 [PMID: 24824862 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.03.015]
- 48 Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 361-380 [PMID: 21226616 DOI: 10.1146/annurev-med-012510-175505]
- 49 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 50 朱莹莹, 李春保, 周光宏. 饮食, 肠道微生物与健康的关系研究进展. *食品科学* 2015; 36: 234-239

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊, 成都中医药大学基础医学院 四川省成都市 610072

司原成, 主要从事中医防治代谢性疾病的基础及应用方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273899.

作者贡献分布: 本文由司原成、苗维纳、何嘉悦、王晓芳及汪弋力共同完成; 丁维俊审核。

通讯作者: 丁维俊, 教授, 610072, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学基础医学院。dingwj123@163.com
电话: 028-61800158

收稿日期: 2016-02-14

修回日期: 2016-04-04

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-28

Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors

Yuan-Cheng Si, Wei-Na Miao, Jia-Yue He, Xiao-Fang Wang, Yi-Li Wang, Wei-Jun Ding

Yuan-Cheng Si, Wei-Na Miao, Jia-Yue He, Xiao-Fang Wang, Yi-Li Wang, Wei-Jun Ding, College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273899.

Correspondence to: Wei-Jun Ding, Professor, College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. dingwj123@163.com

Received: 2016-02-14

Revised: 2016-04-04

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-28

Abstract

The rapidly increasing incidence of obesity has resulted in a severe public problem globally. Obesity is associated with subclinical inflammation, causing elevated levels of inflammatory cytokines, as well as disorders of the immune function, which are involved in the dysfunction of intestinal flora. Intestinal flora maintains a dynamic equilibrium with intestinal mucosal immunity. Obesity-related inflammation is mainly triggered by endoplasmic reticulum stress, Toll-like receptor 4 (TLR4) activation and changes of gut flora. Among them, TLR4 plays a central role in sensing intestinal pathogens and inducing mucosal immunity. On the other hand, metabolism, genetics, gut flora and immune state are integrally regulating the TLR function. In the present paper we explore the intricate interactions of obesity, intestinal flora and TLRs, in order to find novel targets for the treatment of obesity.

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

Key Words: Obesity; Intestinal flora; Mucosal immunity; Subclinical inflammation; Toll-like receptors

Si YC, Miao WN, He JY, Wang XF, Wang YL, Ding WJ. Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2361-2367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2361.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2361>

摘要

肥胖发病率逐年上升, 已经成为全球性公共

背景资料

肥胖-肠道菌群-Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)三者之间存在紧密的生理病理联系。肥胖引起肠道菌群结构与功能紊乱, 肠黏膜免疫异常; 肠道菌群、肠道免疫异常又反过来促进肥胖进程。

同行评议者

吴军, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 杜潇, 副教授, 四川大学华西医院胃肠外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科

■ 研究前沿

以往研究肥胖多关注于脂质代谢方面, 缺乏肥胖-肠道菌群-免疫功能交互作用的整合性研究. 本文基于TLRs探究三者之间的关系, 有助于更完整揭示肥胖发生发展的整体性病理机制.

健康问题. 肥胖的发生常伴有亚临床炎症表现, 引起炎症水平升高与免疫功能紊乱, 而这又与肠道菌群紊乱密切相关. 肠道菌群与肠黏膜免疫构成动态平衡, 其结构及功能异常均可引起机体免疫紊乱. 肥胖性炎症反应的启动途径, 涉及Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)活化、内质网应激与肠道菌群改变. 其中, TLR4在感应肠道病原菌、诱导炎症与胰岛素抵抗进程中, 扮演中心角色. 另一方面, 代谢、遗传与免疫等因素, 整合性调控TLR功能. 因此, 我们从肥胖-肠道菌群-TLRs的复杂交互作用着手, 阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 以期发现这类疾病的新治疗靶点.

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

关键词: 肥胖; 肠道菌群; 肠黏膜免疫; 亚临床炎症反应; Toll样受体

核心提示: 肥胖是全球性公共卫生难题, 其形成和进展与肠道菌群紊乱, 以Toll样受体为代表的肠黏膜免疫异常直接相关. 三者交互作用机制的研究, 可望深化肥胖病理认识, 提高肥胖疗效.

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊. 肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2361-2367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2361.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2361>

0 引言

肥胖发病率逐年上升, 已经成为全球性的公共健康问题^[1]. 众多因素参与肥胖发展进程, 如能量代谢失衡、棕色脂肪减少、长期低水平炎症刺激等^[2]. 近年研究^[3]发现, 肠道菌群与机体的消化、免疫、能量代谢等紧密联系. 在免疫功能紊乱或者降低时, 病原微生物大量繁殖, 引起肥胖、糖尿病等多种疾病. 近期研究发现, 肠道菌群与机体免疫功能异常, 同肥胖发生发展高度相关, 但其具体作用机制与关键环节仍不十分清楚^[4-6]. 因此, 本文综述相关研究进展, 以期阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 发现这类疾病的新治疗靶点.

1 肠道微生物与肥胖进程密切相关

人体肠道中寄生着大量的微生物, 种类超过10000种, 总量达 10^{14} 数量级, 是肠道微生态平

衡的重要组成部分^[7,8]. 肠道菌群与宿主具有复杂的交互作用关系. 在物质代谢方面, 机体供给肠道微生物生长所需养分, 而肠道微生物则合成维生素K等机体不能合成的营养物质, 并帮助机体消化纤维素^[9]. 在免疫方面, 部分肠道细菌保持肠黏膜的完整性, 激活宿主免疫系统, 阻止有害病原体通过黏膜进入体内^[10]. 但是, 肠道菌群也含有部分有害菌, 可以产生内毒素等物质, 引起炎症反应、糖尿病、肥胖及部分癌症.

肠道菌群在肥胖发生发展中起到重要作用. Harley等^[11]发现肥胖患者肠道厚壁菌门/拟杆菌属的比值与患者肥胖程度呈正相关. 肠道菌群能够通过慢性炎症状态影响肥胖^[12]. Zarrinpar等^[13]发现饮食和进食方式的改变, 可引起肥胖患者肠道菌群的结构改变, 造成壁厚菌门和变形菌门水平升高, 拟杆菌门降低. 肠道菌群通过其代谢产物来调节脑-肠-菌轴, 促进肥胖进程. 短链脂肪酸中的丁酸和丙酸通过互补机制积极参与糖代谢. 丁酸通过增加肠上皮细胞cAMP的含量直接增加糖质新生基因的表达; 丙酸作为FFAR3激动剂, 通过脑-肠-菌轴诱导糖新生, 促进食物的吸收和糖代谢^[14]. 超重者肠道丙酸呈显著性升高^[15-18]. Poutahidis等^[19]给予肥胖鼠口服PL60不仅可以降低肥胖鼠的腹部脂肪含量, 还能显著改变CD4⁺ T细胞和白介素-10(interleukin 10, IL-10)依赖的免疫细胞功能. Walker等^[20]也发现, 拟杆菌门具有明显的抑制脂肪细胞增长的作用. Ridaura等^[21]通过大范围筛选出体质量差异明显的双胞胎, 将肥胖患者的肠道菌群植入到无菌小鼠体内, 发现小鼠的体质量相对植入不肥胖的正常组小鼠显著增加. 因此, 以肠道菌群为治疗肥胖靶点, 可望为减肥新药的研发提供新的思路.

2 肥胖常伴发亚临床炎症反应

炎症是机体对有害刺激做出的应激性反应, 以维持机体稳态. 肥胖患者存在明显慢性亚临床炎症反应^[5,6], 其不仅涉及诸多经典炎症途径^[22], 同时亦有其特殊性^[23]. 肥胖性炎症源于过剩的营养物质堆积而引起的慢性炎症, 涉及长期能量代谢紊乱引起的固有免疫功能异常. 当体质量下降后, 脂肪细胞功能趋于正常, 慢性代谢炎症得以缓解甚至消除^[24]. 肥胖进程中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α ,

TNF- α)、IL-1 β 、CCK等炎症细胞因子起到主要作用^[25]。巨噬细胞、肥大细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞等免疫细胞, 亦明显增加, 进而加重炎症反应^[26]。

脂肪组织是肥胖性炎症启动和产生的重要场所, 其分泌的炎性细胞因子可直接引发胰岛素抵抗。如Guilherme等^[27]发现肥胖患者TNF- α 水平升高, 伴有胰岛素分泌和糖摄取降低。Solinas等^[28]揭示, JNK、IKK、PKR等炎症反应之上游信号分子, 在炎症过程中起主要作用。Lu等^[29]进一步阐明, 引起肥胖促进炎症因子释放的炎症激酶, 通过调节AP-1、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、IRF等炎症反应的下游信号通路, 维持慢性炎症反应。此外, 在肥胖亚临床炎症中促炎症因子IL-6异常增高, 抑炎症信号过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)活性显著下调, 亦有助于维持慢性炎症反应^[30,31]。

3 Toll样受体在调节肠道菌群引起的炎症反应中起重要作用

肥胖脂肪组织的慢性低水平的炎症, 是长期双向刺激产生的恶性循环。这一刺激过程与肠道病原微生物密切相关。健康状态下, 肠道菌群的各种细菌数量、结构达到一个相互制约、相互协同的平衡状态。一旦菌群紊乱, 益生菌减少而病原菌相对增加, 肠道菌群产生的致炎因子增多, 遂引起机体低水平的炎症反应。其中, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族在调节肠道菌群引起的炎症反应中起重要作用。

TLRs是模式识别受体家族中的一种重要受体, 能够激活NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶等炎症相关信号通路, 在肠道菌群介导的炎症反应中起着重要的桥梁作用^[4]。TLRs最早发现在果蝇体内, 随后在无脊椎动物、脊椎动物及植物中陆续被发现。不同物种的TLRs具有高度同源性, 均承担识别致病菌和启动防御机制等功能^[32]。TLRs广泛存在于细胞膜、细胞质及细胞核内, 参与机体各种免疫应答过程, 尤其在诱导、促进炎症方面作用突出^[33]。在树突状细胞、B细胞、T细胞中发现大量TLRs, 在识别有害物质、启动免疫应答过程中起到关键作用^[34]。除开免疫细胞, TLRs还分布在成纤维细胞及黏膜上皮细胞^[35], 参与慢性炎症等病理过程。TLR2主要检测细菌肽聚糖、脂多糖及磷

壁酸的含量变化^[36,37], 通过NF- κ B通路诱导炎症反应^[38]。TLR1、TLR6与TLR2是同源异构体, 均能识别LPS及脂肽^[39]。TLR2与TLR6均能与支原体二酰基脂蛋白结合, 产生生物学效应^[40]。TLR4是革兰阴性细菌脂多糖的重要结合配体^[41], 其在肥胖鼠肠黏膜上皮细胞中呈现过度表达状态; 激活的TLR4可诱导多种促炎症细胞因子的产生, 引起并维持肥胖型低水平炎症^[42]。细菌鞭毛蛋白可激活TLR5信号通路, 产生炎症效应^[43]。TLR3、TLR7、TLR8、TLR9存在于细胞质中, 参与病原体核酸等识别。其中, TLR3识别肠道病原微生物中存在的大量病毒, 这些病毒在肥胖形成、发展进程中, 起到促进作用^[44]。

4 肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的交互作用关系

4.1 肥胖对肠黏膜免疫功能造成多层次病理损伤 肠黏膜是人体最大的免疫器官, 监管着 10^{14} 数量级的肠道微生物^[45-48]。其包含的各种免疫细胞以及分泌的多种免疫因子协同作用, 构成对正常菌群与致病菌的精确辨别能力。但是, 该能力容易受到饮食、肥胖等因素干扰。免疫细胞同神经元一样, 均属于高能耗细胞, 对机体脂代谢及葡萄糖浓度极为敏感。因此, 肥胖或其他代谢性疾病, 理论上都可引起免疫学功能改变^[45-48]。大量研究发现, 肥胖对肠道黏膜免疫系统、免疫细胞、免疫分子与免疫相关基因表达, 构成多层次的干扰。如Mantovani等^[46]发现, 肥胖鼠肝脏脂肪样变性源于肥胖诱导的淋巴细胞高反应性, 而减肥可以逆转该病理过程。肥胖患者脂肪细胞所分泌的超量Leptin, 作为神经-内分泌-免疫系统之间的重要连接者, 通过多个信号轴调控免疫与炎症反应^[47,48]。肥胖患者脂肪细胞合成的大量炎症细胞因子, 导致炎症、自身免疫病及其他肥胖继发症的发病率增加^[49]。

4.2 肠道菌群失调在肥胖及肠黏膜免疫功能紊乱中扮演重要角色 肠道正常菌群参与机体代谢、营养、免疫等功能, 对维持黏膜免疫功能、肠壁稳定性与营养吸收等十分重要^[49]。例如, 脆弱类杆菌等益生菌, 合成两性离子多糖(zwitterionic polysaccharides, ZPS)、多糖A(polysaccharides A, PSA)等免疫调节多糖, 指导免疫系统发育^[47]。但是, 肥胖等代谢性疾病使患者肠道益生菌明显减少, 肠黏膜免疫功能发育与维持受到明显影响。肠道菌群可直接影

■ 相关报道

目前, 关于肥胖的研究还局限在某种方法干预下肠道菌群相关细菌种属升高或者降低, 进而推断该种属与肥胖的形成有关系, 如Zarrinpar等研究饮食及喂养方式对肠道菌群的动态变化的影响。

■ 创新盘点

本文归纳和总结了近5年来研究肥胖的最新进展, 阐述肥胖-肠道菌群-TLRs之间的相互关系, 揭示TLRs在三者之间的桥梁作用, 为进一步深入研究肥胖成因, 寻找治疗肥胖的最佳治疗方法, 提供新的思路和研究平台。

响机体胆固醇、脂蛋白与胆盐代谢^[45], 调整机体免疫防御功能与炎症水平。肥胖患者胃肠道功能失调、高脂食物、胆盐代谢异常等, 均是肠道菌群失调的重要病因。Burcelin等^[50]提出, 失调的肠道菌群产生炎性细胞因子、毒素等, 导致内毒素血症, 诱导肠黏膜上皮细胞免疫基因表达亢进, 进而引起慢性炎症、胰岛素抵抗与肥胖。实际上, 失调的肠道菌群影响黏膜免疫功能, 黏膜免疫功能紊乱又通过改变肠道微环境加重肠道菌群失调, 从而构成恶性循环, 造成肥胖患者肠道黏膜免疫功能进一步紊乱。基于其与肥胖、糖尿病等代谢性疾病高度相关, 肠道菌群与肠道免疫可望成为这类疾病新的治疗靶点^[51]。

4.3 TLRs是肠道黏膜免疫系统识别与清除病原菌的关键性整合分子 TLRs等固有免疫系统的病原菌感应分子, 是肠黏膜屏障、肠道菌群、免疫系统之间的交互作用界面^[52-55]。主要由肠道病原菌激活的TLRs通路, 与多种类型感染及炎症反应相关^[52]。另一方面, 肠道糖脂代谢环境、机体及肠道菌群遗传调控模式、宿主免疫状态等因素, 整合性调控TLR功能^[52-55]。因此, TLRs处于肥胖、肠道菌群失调与肠黏膜免疫的交互调控界面, 其基本功能包括: (1)识别不同病原成分: TLRs是识别肠道病原菌的主要受体, 是调控肠黏膜免疫的关键分子。不同TLR识别不同的病原模体, 如TLR2识别革兰阳性细菌, TLR3识别双链RNA病毒, TLR5识细菌鞭毛, TLR8识别单链RNA病毒。不同肠黏膜细胞的TLR谱, 实际上是其功能谱的基本体现^[53-55]; (2)协调肠道免疫功能: TLRs是肠道微生物与肠壁黏膜免疫细胞之间的重要信使, 通过诱导抗菌肽、促进黏膜上皮细胞增殖等途径, 稳定肠黏膜免疫功能。TLRs广泛分布在多种肠壁细胞, 对维持肠道免疫功能稳定至关重要^[55]; (3)维持肠黏膜结构完整: 如TLR2促进紧密连接蛋白产生, 维持肠黏膜完整。TLR4通过诱导IL-10调控多种肠道炎症反应, 维持肠黏膜免疫功能可塑性^[54]; (4)促进免疫细胞成熟与抗体类别转换: IgA2对细菌合成消化酶的耐受性较强。He等^[56]发现, TLRs感应肠道病原菌后, 诱导IgM抗体转换为IgA2抗体类型; (5)TLR具有重要诊断学意义: 在炎症性肠炎、肥胖等病理状况下, TLR的异常表达是重要的致病因子, 同时也具有重要的诊断学意义^[4,57,58]; (6)TLR与肥胖性炎症反应直接相关:

肥胖导致肠道菌群改变, 降低肠壁完整性, 使得细菌脂多糖与脂肪酸渗漏入血增加, 激活TLR4与系统性炎症应答。同时, 脂肪酸也通过启动内质网应急而激活TLR4。因此, TLR4等与肥胖性炎症反应直接相关, 居于肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的关键调控节点。

5 结论

肥胖的发生发展, 与肠道菌群及其以TLRs为代表的肠道黏膜免疫直接相关。肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的复杂交互作用机制, 正逐渐被揭示。肥胖是引起肠道菌群失调与肠道黏膜免疫紊乱的重要因素, 肠道菌群与肠黏膜免疫构成动态平衡, 持续地受到肥胖等代谢性疾病的冲击, 进而出现恶性循环。TLRs作为肠道固有免疫反应中最主要的病原菌感受分子, 居于肥胖-肠道菌群-肠道黏膜免疫之间的关键调控节点。因此, 通过肥胖-肠道菌群-TLRs的复杂交互作用研究, 可望阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 进而发现肥胖等代谢性疾病的新治疗靶点。

6 参考文献

- 1 Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 289-317 [PMID: 23862645 DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711]
- 2 Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, Jobin C, Lund PK. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One* 2010; 5: e12191 [PMID: 20808947 DOI: 10.1371/journal.pone.0012191]
- 3 Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-7519 [PMID: 25849657 DOI: 10.3390/ijms16047493]
- 4 Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocr Rev* 2015; 36: 245-271 [PMID: 25811237 DOI: 10.1210/er.2014-1100]
- 5 闫美玲, 夏丽莎. 代谢炎症与肥胖相关研究进展. *中国动脉硬化杂志* 2015; 23: 634-638
- 6 Okun E, Barak B, Saada-Madar R, Rothman SM, Griffioen KJ, Roberts N, Castro K, Mughal MR, Pita MA, Stranahan AM, Arumugam TV, Mattson MP. Evidence for a developmental role for TLR4 in learning and memory. *PLoS One* 2012; 7: e47522 [PMID: 23071817 DOI: 10.1371/journal.pone.0047522]
- 7 Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146: 1477-1488 [PMID: 24503128]

- DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.060]
- 8 Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011; 6: 209-240 [PMID: 21617937 DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7]
 - 9 Maier E, Anderson RC, Roy NC. Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients* 2015; 7: 45-73 [PMID: 25545102 DOI: 10.3390/nu7010045]
 - 10 Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011; 141: 769-776 [PMID: 21430248 DOI: 10.3945/jn.110.135657]
 - 11 Harley IT, Karp CL. Obesity and the gut microbiome: Striving for causality. *Mol Metab* 2012; 1: 21-31 [PMID: 24024115 DOI: 10.1016/j.molmet.2012.07.002]
 - 12 Cluny NL, Reimer RA, Sharkey KA. Cannabinoid signalling regulates inflammation and energy balance: the importance of the brain-gut axis. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 691-698 [PMID: 22269477 DOI: 10.1016/j.bbi.2012.01.004]
 - 13 Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab* 2014; 20: 1006-1017 [PMID: 25470548 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.008]
 - 14 Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 585-597 [PMID: 25194177 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.005]
 - 15 齐可民. 肠道菌群与肥胖发生. 中国儿童保健杂志 2015; 23: 337-339
 - 16 Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012; 7: e35240 [PMID: 22506074 DOI: 10.1371/journal.pone.0035240]
 - 17 Gorissen L, Raes K, Weckx S, Dannenberger D, Leroy F, De Vuyst L, De Smet S. Production of conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid isomers by Bifidobacterium species. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 87: 2257-2266 [PMID: 20556602 DOI: 10.1007/s00253-010-2713-1]
 - 18 Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, Valero R, Raccach D, Vialettes B, Raoult D. Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 817-825 [PMID: 21829158 DOI: 10.1038/ijo.2011.153]
 - 19 Poutahidis T, Kleinewietfeld M, Smillie C, Levkovich T, Perrotta A, Bhela S, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, Kearney SM, Chatzigiagkos A, Hafler DA, Alm EJ, Erdman SE. Microbial reprogramming inhibits Western diet-associated obesity. *PLoS One* 2013; 8: e68596 [PMID: 23874682 DOI: 10.1371/journal.pone.0068596]
 - 20 Walker AW, Parkhill J. Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science* 2013; 341: 1069-1070 [PMID: 24009379 DOI: 10.1126/science.1243787]
 - 21 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
 - 22 Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, Peterson CA, Kern PA. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E1016-E1027 [PMID: 20841504 DOI: 10.1152/ajpendo.00329.2010]
 - 23 Butler AA, Kozak LP. A recurring problem with the analysis of energy expenditure in genetic models expressing lean and obese phenotypes. *Diabetes* 2010; 59: 323-329 [PMID: 20103710 DOI: 10.2337/db09-1471]
 - 24 卓鉢, 乐颖影. Toll样受体与代谢及代谢相关疾病. 生命科学 2013; 25: 158-168
 - 25 秦会平, 王学红. 小肠菌群与肠道及代谢性疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24: 375-381
 - 26 Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2014; 65: 139-148 [PMID: 24945416 DOI: 10.2478/10004-1254-65-2014-2541]
 - 27 Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-377 [PMID: 18401346 DOI: 10.1038/nrm2391]
 - 28 Solinas G, Karin M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J* 2010; 24: 2596-2611 [PMID: 20371626 DOI: 10.1096/fj.09-151340]
 - 29 Lu JC, Chang YT, Wang CT, Lin YC, Lin CK, Wu ZS. Trichostatin A modulates thiazolidinedione-mediated suppression of tumor necrosis factor α -induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One* 2013; 8: e71517 [PMID: 23951179 DOI: 10.1371/journal.pone.0071517]
 - 30 Floyd ZE, Gawronska-Kozak B, Tam CS, Gimble JM. Mechanisms of metabolism, aging and obesity. *Biochimie* 2016; 124: 1-2 [PMID: 26995405 DOI: 10.1016/j.biochi.2016.03.005]
 - 31 Basu S, Haghiac M, Surace P, Challier JC, Guerre-Millo M, Singh K, Waters T, Minium J, Presley L, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 476-482 [PMID: 20930711 DOI: 10.1038/oby.2010.215]
 - 32 Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11: 373-384 [PMID: 20404851 DOI: 10.1038/ni.1863]

应用要点

本文对肥胖-肠道菌群-TLRs三者关系做了深入的探讨, 对进一步研究肥胖的治疗有重要意义, 为搭建新的肥胖研究平台, 新的治疗肥胖药物靶点的探究意义非凡, 在接下来的肥胖研究中, 这三者的关系不容忽视。

■名词解释

TLRs: Toll样受体, 位于细胞膜表面或者细胞核内, 是进化中比较保守的一个受体家族, 至少包括10个成员, 能特异地识别病原相关的分子模式, 承担识别致病菌和启动防御机制的功能。

- 33 Lorenz G, Anders HJ. Neutrophils, Dendritic Cells, Toll-Like Receptors, and Interferon- α in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35: 410-426 [PMID: 26573544 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.003]
- 34 Jang JH, Shin HW, Lee JM, Lee HW, Kim EC, Park SH. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 794143 [PMID: 26576076 DOI: 10.1155/2015/794143]
- 35 Kabelitz D, Wesch D, Oberg HH. Regulation of regulatory T cells: role of dendritic cells and toll-like receptors. *Crit Rev Immunol* 2006; 26: 291-306 [PMID: 17073555 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v26.i4.10]
- 36 Husebye H, Doyle SL. Using Confocal Microscopy to Investigate Intracellular Trafficking of Toll-Like Receptors. *Methods Mol Biol* 2016; 1390: 65-77 [PMID: 26803622 DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_4]
- 37 Keller JF, Carrouel F, Colomb E, Durand SH, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, Vincent C, Staquet MJ, Farges JC. Toll-like receptor 2 activation by lipoteichoic acid induces differential production of pro-inflammatory cytokines in human odontoblasts, dental pulp fibroblasts and immature dendritic cells. *Immunobiology* 2010; 215: 53-59 [PMID: 19250704 DOI: 10.1016/j.imbio.2009.01.009]
- 38 Baik JE, Ryu YH, Han JY, Im J, Kum KY, Yun CH, Lee K, Han SH. Lipoteichoic acid partially contributes to the inflammatory responses to *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 2008; 34: 975-982 [PMID: 18634930 DOI: 10.1016/j.joen.2008.05.005]
- 39 da Silva RA, Ferreira PD, De Rossi A, Nelson-Filho P, Silva LA. Toll-like receptor 2 knockout mice showed increased periapical lesion size and osteoclast number. *J Endod* 2012; 38: 803-813 [PMID: 22595116 DOI: 10.1016/j.joen.2012.03.017]
- 40 Woodman S, Gibson AJ, García AR, Contreras GS, Rossen JW, Werling D, Offord V. Structural characterisation of Toll-like receptor 1 (TLR1) and Toll-like receptor 6 (TLR6) in elephant and harbor seals. *Vet Immunol Immunopathol* 2016; 169: 10-14 [PMID: 26827833 DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.11.006]
- 41 Patra S, Muthuraman MS, Meenu M, Priya P, Pemaiah B. Anti-inflammatory effects of royal poinciana through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 199-211 [PMID: 26971223 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.02.027]
- 42 Zhang W, Hartmann R, Tun HM, Elson CO, Khafipour E, Garvey WT. Deletion of the Toll-Like Receptor 5 Gene Per Se Does Not Determine the Gut Microbiome Profile That Induces Metabolic Syndrome: Environment Trumps Genotype. *PLoS One* 2016; 11: e0150943 [PMID: 26950299 DOI: 10.1371/journal.pone.0150943]
- 43 Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117 [PMID: 21633179 DOI: 10.1172/JCI57132]
- 44 Maimaitiyiming H, Norman H, Zhou Q, Wang S. CD47 deficiency protects mice from diet-induced obesity and improves whole body glucose tolerance and insulin sensitivity. *Sci Rep* 2015; 5: 8846 [PMID: 25747123 DOI: 10.1038/srep08846]
- 45 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 46 Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519-531 [PMID: 21785456 DOI: 10.1038/nri3024]
- 47 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141]
- 48 Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino J, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008; 252: 139-145 [PMID: 18289518 DOI: 10.1016/j.cellimm.2007.09.004]
- 49 Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome]. *Orv Hetil* 2016; 157: 13-22 [PMID: 26708682 DOI: 10.1556/650.2015.30296]
- 50 Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 5107-5117 [PMID: 19482607 DOI: 10.2741/3589]
- 51 Yamashita T, Kasahara K, Emoto T, Matsumoto T, Mizoguchi T, Kitano N, Sasaki N, Hirata K. Intestinal Immunity and Gut Microbiota as Therapeutic Targets for Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Circ J* 2015; 79: 1882-1890 [PMID: 26212124 DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0526]
- 52 Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res* 2015; 2015: 489821 [PMID: 26090491 DOI: 10.1155/2015/489821]
- 53 Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 52: 2-12 [PMID: 18081850 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00359.x]
- 54 Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Björkholm B, Gustafsson JA, Pott S, Arulampalam V, Hibberd M, Rafter J, Pettersson S. Gut flora, Toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1093-1103 [PMID: 18088401 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x]
- 55 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is

- required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]
- 56 He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, Shan M, Chadburn A, Villanacci V, Plebani A, Knowles DM, Rescigno M, Cerutti A. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007; 26: 812-826 [PMID: 17570691 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.04.014]
- 57 Fukata M, Abreu MT. TLR4 signalling in the intestine in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1473-1478 [PMID: 18031248 DOI: 10.1042/BST0351473]
- 58 Rosenstiel P, Derer S, Till A, Häsler R, Eberstein H, Bewig B, Nikolaus S, Nebel A, Schreiber S. Systematic expression profiling of innate immune genes defines a complex pattern of immunosenescence in peripheral and intestinal leukocytes. *Genes Immun* 2008; 9: 103-114 [PMID: 18216864 DOI: 10.1038/sj.gene.6364454]

同行评价

TLRs是介导肠道菌群与肥胖之间的关键信号蛋白, 本文将三者进行综述分析, 揭示肥胖形成的内在机制, 为肥胖症的深入研究有重要意义, 为肥胖的治疗搭建新的平台有着指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华

■背景资料

功能性便秘是临床常见病、多发病, 大肠俞配天枢这一经典的俞募配穴法, 是针灸治疗该病最常用的配穴方法, 但其作用机制研究还相对较少。

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610072

张微, 实验师, 博士生, 主要从事针灸治疗肠神经系统疾病的效应及其机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目, No. 81273853。

作者贡献分布: 本课题由张微与李瑛共同设计; 研究过程及试剂的购买由罗芳丽、周思远及郑倩华完成; 数据分析由罗芳丽与周思远完成; 论文写作由张微完成。

通讯作者: 李瑛, 教授, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院。
1251615100@qq.com
电话: 028-86125270

收稿日期: 2016-03-24
修回日期: 2016-04-05
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation

Wei Zhang, Ying Li, Fang-Li Luo, Si-Yuan Zhou, Qian-Hua Zheng

Wei Zhang, Ying Li, Fang-Li Luo, Si-Yuan Zhou, Qian-Hua Zheng, Institute of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273853.

Correspondence to: Ying Li, Professor, Institute of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 1251615100@qq.com

Received: 2016-03-24

Revised: 2016-04-05
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of electro-acupuncture (EA) at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in functional constipation (FC) mice.

METHODS: Fifty-six mice were randomly divided into the following seven groups: blank control, model, EA, drug, EGC control, EGC acupuncture, and blank acupuncture. A mouse model of FC was developed by compound diphenoxylate lavage. After modelling, three of the groups underwent EA stimulation at points "Tianshu (ST25)" and "Dachangshu (BL25)" with one of the groups received cisapride by gavage once a day. Five treatments comprised a course and there was a 2-day interval between two courses. Gastric emptying, small intestinal transit rate, intestinal permeability, as well as the amplitude of the colon contraction were assessed after two courses of treatment.

RESULTS: Gastric emptying and small intestinal transit rate in the model group were significantly reduced ($P < 0.01$), but intestinal permeability was increased ($P < 0.01$). EA at Back-shu point and Front-mu point can improve gastric emptying and small intestinal transit rate ($P < 0.01$, $P < 0.01$), reduce intestinal permeability ($P < 0.05$) and increase the amplitude of the colon contraction ($P < 0.05$). Compared with the EA group, gastric emptying and small intestinal transit rate were reduced in the EGC control

■同行评议者

杨宗保, 副教授,
厦门大学医学院
中医系

group ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and EGC acupuncture group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but no significant differences were observed in the drug group. Compared with the EGC control group, There were also no significant differences between the EGC control group and EGC acupuncture group. The change of each index was not obvious in the blank acupuncture group.

CONCLUSION: Electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point has no significant impact on gastrointestinal function in normal mice; however, it may improve gastrointestinal function by regulating the function of EGC cells in FC mice.

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

Key Words: Electro-acupuncture; Back-shu point and Front-mu point; Functional constipation; Gastrointestinal function

Zhang W, Li Y, Luo FL, Zhou SY, Zheng QH. Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2368-2373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2368>

摘要

目的: 探讨电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响。

方法: 56只小鼠随机分为空白对照组、模型组、电针组、药物组、肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对照组、EGC针刺组、对照针刺组。采用复方地芬诺酯灌胃造模, 电针刺激“天枢”、“大肠俞”、药物组采用西沙比利灌胃, 1次/d, 5 d一个疗程, 疗程之间休息2 d, 共治疗2个疗程。治疗结束后观察胃排空、小肠推进率、肠道通透性及结肠平滑肌收缩张力变化情况。

结果: 与空白对照组比较, 模型组小鼠胃排空率、小肠推进率减慢($P < 0.01$, $P < 0.01$), 肠道通透性增加($P < 0.01$), 结肠平滑肌收缩张力呈下降趋势; 与模型组相比, 针刺组和药物组小鼠胃排空率、小肠推进率增强($P < 0.01$, $P < 0.01$), 肠道通透性降低($P < 0.05$), 针刺组结肠平滑肌收缩张力增强($P < 0.05$); 与针刺组比较, EGC对照组、EGC针刺组小鼠胃排空率减慢($P < 0.05$, $P < 0.05$), 小肠推进率降低

($P < 0.01$, $P < 0.01$), 而药物组各指标变化不明显; 与EGC对照组比较, EGC针刺组各指标变化不明显; 与空白对照组比较, 对照针刺组小鼠针刺后各指标变化不明显。

结论: 在健康状态下, 电针俞募穴对胃肠传输功能的作用不明显; 在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。

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

关键词: 电针; 俞募穴; 功能性便秘; 胃肠传输功能

核心提示: 在健康状态下, 电针俞募穴对小鼠胃肠传输功能的作用不明显; 在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节肠神经胶质细胞的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华. 电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2368-2373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2368>

0 引言

功能性便秘是临床常见病、多发病, 以大便便秘不通, 排便时间延长或欲大便而艰涩不畅, 或日久无便意为主要临床特征^[1], 严重影响患者生活质量^[2]。药物治疗易产生耐受性, 且不良反应多, 容易复发。临床研究结果证实, 针灸治疗功能性便秘效果显著^[3], 其中大肠俞配天枢这一经典的俞募配穴法, 是针灸治疗该病最常用、最具特色的方法^[4]。肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对维护肠神经系统(enteric nervous system)的完整性, 调节肠道内环境稳定发挥重要作用。EGC分泌的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)可促进神经元存活, 抗肠上皮细胞凋亡^[5,6], 促进神经元增殖和存活, 改善胃肠传输功能, 可能是针刺治疗功能性便秘的重要作用机制。因此, 本研究以针刺俞募穴临床疗效确切的功能性便秘为研究对象, 以功能性便秘小鼠模型为研究载体, 从影响胃肠动力的重要因素EGC入手, 探讨电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响及作用机制。

■ 研究背景

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)被称为“肠脑”, 其功能异常被认为是便秘形成的主要原因之一。而肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对维护肠神经系统的完整性、调节胃肠动力发挥着重要作用。

■ 相关报道

肠道菌群是影响胃肠动力的重要因素, 某些菌群异常可减慢胃肠传输速度, 导致功能性便秘的发生。最新研究提出EGC是肠道菌群发挥作用的主要靶细胞, 在调控胃肠动力中起到重要作用。

■ 创新亮点

本研究从影响胃肠动力的关键环节-EGC入手, 探讨生理、病理不同状态下针刺俞募穴对胃肠传输功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级昆明小鼠56只, 体质量30 g±5 g, 购自成都达硕实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号: scxk(川)2013-24. 适应性喂养3 d后开始实验. 按照性别、体质量用随机数字表法将小鼠分为空白对照组、模型组、针刺组、EGC对照组、EGC针刺组、药物组、对照针刺组, 每组8只. BL-420F生物机能实验系统, 四川成都泰盟科技电子有限公司; CW-3型恒温平滑肌浴槽, 上海继德教学实验器械厂; FT-100生物张力传感器, 北京航天医学工程研究所; F-1000电子天平, 上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂; 多功能酶标仪, 美国Thermo公司; SDZ-II型华佗牌电针治疗仪, 苏州医疗用品厂有限公司. 复方地芬诺酯片, 批号: 20130708, 规格: 2.5 mg/片, 100片/瓶, 江苏常州康普制药厂; 氟代柠檬酸钡盐, F9634, 美国Sigma公司; FITC-Dextran, 46944, 美国Sigma公司; 西沙比利片, H20020345, 浙江京新药业股份有限公司.

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备: 复方地芬诺酯混悬液以10 mg/(kg·d)的剂量进行灌胃, 灌胃容量为0.1 mL/10 g, 持续14 d; 空白对照组和对照针刺组小鼠给予0.9%生理盐水以相同剂量和容量进行灌胃, 1次/d, 持续14 d^[7]. 模型成功的判定标准: 造模结束后动物禁食12 h, 经口灌入浓度为100 g/L的活性炭混悬液0.1 mL/10 g, 从活性炭灌胃完毕开始计时, 记录从灌胃到首粒黑便排出时间, 以与对照组小鼠数据差异具有统计学意义($P<0.05$)为判定模型成功的标准^[8].

1.2.2 EGC抑制剂腹腔注射: EGC对照组和EGC针刺组小鼠在造模成功后进行EGC抑制剂腹腔注射, 注射剂量为0.2 mL/10 g, 2次/d, 操作时间为每日9:00及18:00, 持续7 d.

1.2.3 针刺治疗: (1)穴位选择与定位: 选用大肠俞募配穴的两个腧穴: “大肠俞”、“天枢”, 小鼠穴位定位及针刺深度均参照以往相关实验研究的报道^[9]. 天枢穴: 相当于小鼠脐中(腹部正中)旁开5 mm, 或耻骨联合上20 mm处; 大肠俞: 在腰部, 当第4腰椎棘突下, 旁开5 mm; (2)针具及电针仪选择: 针具选用华佗牌针灸针Φ0.25×13 mm; 电针仪选用SDZ-II型华佗牌电针治疗仪; (3)处理: 电针操作: 针刺

组、EGC针刺组和对照针刺组小鼠用特制固定板固定后, 交替针刺同侧天枢和大肠俞. 天枢穴进针直刺2 mm, 大肠俞穴进针直刺4 mm左右, 捻转有紧滞感后针柄接SDZ-II型华佗牌电针治疗仪. 刺激参数: 疏密波(疏波4 Hz, 密波50 Hz), 以小鼠肢体末端轻微抖动为宜. 留针30 min, 1次/d, 5 d一个疗程, 疗程之间间隔2 d. 空白对照组、模型组、药物组、EGC对照组同法固定, 但不接受任何治疗. 每组动物接受2 wk的治疗. 药物治疗: 药物组小鼠用0.7 mg/mL的西沙比利按照0.1 mL/10 g的剂量进行灌胃. 余组小鼠用等剂量生理盐水灌胃. 1次/d, 5 d一个疗程, 疗程之间间隔2 d, 共治疗2个疗程.

1.2.4 观察指标: (1)胃排空和小肠推进率: 小鼠禁食12 h, 活性炭以0.1 mL/10 g的剂量进行灌胃, 30 min后处死小鼠, 取胃, 称质量, 沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物, 拭干后称胃净质量, 计算胃排空率, 胃排空率 = $[1 - (\text{胃全质量} - \text{胃净质量}) / \text{胃全质量}] \times 100\%$. 剪取肠管, 测小肠总长度(幽门-回盲部), 从幽门至活性炭前沿的距离为活性炭在肠管内推进距离, 计算小肠推进率, 小肠推进率 = 活性炭黑染肠管长度/小肠全长 $\times 100\%$ ^[10,11]; (2)肠道通透性检测^[12]: 小鼠禁食12 h, FITC-Dextran(浓度50 mg/mL)以6 mg/10 g的剂量进行灌胃, 1 h后眼眶取血, 4℃下10000 r/min高速离心5 min, 取上层血浆, 与等体积PBS混合, 多功能酶标仪检测样本中FITC-Dextran的浓度, 激发波长为485 nm, 发射波长为528 nm; (3)结肠平滑肌收缩张力检测: 实验小鼠采用颈椎脱臼法处死, 迅速取出远端结肠2 cm, 将肠管固定于多导生理仪上37℃恒温灌流浴槽内Krebs液中温浴, 持续通入95%O₂和5%CO₂混合气体. 肠管一端与张力传感器相连, 张力传感器给予1 g负荷. 用0.01%乙酰胆碱0.1 mL作为刺激剂, 以给药前5 min肠管的张力和收缩平均振幅为对照值, 给药后5 min肠管的张力和收缩波平均振幅为效应值. 结肠张力变化值 = 效应值 - 正常值.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 采用SPSS17.0统计软件包进行数据分析处理. 各组数据经过正态检验和方差齐性分析后, 组间比较用单因素方差分析, 方差齐选用LSD法, 方差不齐选用Tamhane's T2检验. $P<0.05$ 为差异

表 1 各组小鼠胃排空率和小肠推进率比较 (mean ± SD)

分组	胃排空	小肠推进率
空白对照组	0.763 ± 0.157	0.636 ± 0.058
模型组	0.592 ± 0.141 ^b	0.460 ± 0.034 ^b
针刺组	0.801 ± 0.073 ^d	0.721 ± 0.135 ^d
药物组	0.809 ± 0.045 ^d	0.735 ± 0.074 ^d
EGC对照组	0.666 ± 0.090 ^e	0.548 ± 0.021 ^f
EGC针刺组	0.683 ± 0.118 ^e	0.566 ± 0.029 ^f
对照针刺组	0.786 ± 0.065	0.649 ± 0.074

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 针刺组。

有统计学意义。

2 结果

2.1 造模情况 造模结束后, 对各组小鼠进行活性炭灌胃测首粒黑便排出时间, 与空白对照组首粒黑便排出时间进行比较, 各组造模成功情况如下: 模型组8只、针刺组8只、药物组8只、EGC对照组6只、EGC针刺组6只。

2.2 胃排空和小肠推进率 如表1所示, 与空白对照组相比, 模型组小鼠胃排空率和小肠推进率降低($P < 0.01$, $P < 0.01$); 与模型组相比, 针刺组和药物组小鼠胃排空率和小肠推进率增强($P < 0.01$, $P < 0.01$); 与针刺组比较, 药物组两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$), 而EGC对照组和EGC针刺组小鼠胃排空率和小肠推进率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与EGC对照组比较, EGC针刺组两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$); 与空白对照组相比, 对照针刺组小鼠两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$)。

2.3 肠道通透性实验 如图1所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中FITC-Dextran的含量升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 针刺组和药物组小鼠血清中FITC-Dextran的含量降低($P < 0.01$, $P < 0.01$); 与针刺组比较, 药物组血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$), 而EGC对照组和EGC针刺组小鼠血清中FITC-Dextran的含量呈升高趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, $P > 0.05$); 与EGC对照组比较, EGC针刺组血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$); 与空白对照组相比, 对照针刺组小鼠血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$)。

2.4 各组小鼠结肠平滑肌收缩张力变化值 如图2所示, 乙酰胆碱给药前后各组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度比较如下: 与对照组相比, 模型组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 与模型组相比, 针刺组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度增强($P < 0.05$); 与针刺组比较, 药物组结肠平滑肌收缩张力幅度变化不明显($P > 0.05$), 而EGC对照组和EGC针刺组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度呈下降趋势, 但差异无统计学意义; 与EGC对照组比较, EGC针刺组结肠平滑肌张力变化不明显($P > 0.05$); 与空白对照组相比, 对照针刺组小鼠结肠张力幅度变化不明显($P > 0.05$)。

3 讨论

俞穴、募穴均属特定穴, 是脏腑之气输注和汇聚的部位, 临床上主要用于治疗相关脏腑的病变。《素问·阴阳应象大论》曰: “从阴引阳, 从阳引阴”, 《难经·六十七难》亦载: “阴病行阳, 阳病行阴。故令募在阴, 俞在阳。”滑伯仁在《难经本义》曰 “阴阳经络, 气相交贯, 脏腑腹背, 气相通应”。脏腑之气通过气街与其相对应的俞募穴相联系, 两者一前一后, 一阴一阳共同发挥调节脏腑经络的虚实盛衰、平衡人体一身之气血阴阳的作用, 因此临床上常将两者配合运用, 以发挥其协同效应。在胃肠道疾病中, 如功能性消化不良^[13]、肠易激综合征^[14]、便秘^[15]等的临床治疗方案中, 俞募配伍是临床最常用的配穴方法。有研究对近年来发表的针灸治疗便秘的临床文献进行分析^[4], 使用频次最高的穴位为天枢、足三里和大肠俞, 使用最多的配穴方法为俞募配穴。目前对针刺俞募穴治疗功能性便秘的机制研究主要集中在神经节段的分布上, 并未从本质上阐释其作用机制。

肠神经系统被称为“肠脑”, 可分泌多种神经递质来调控胃肠功能, 其功能异常被认为是便秘形成的主要原因之一。EGC是胃肠道感觉神经和交感神经的卫星细胞, 具有维持肠神经系统以及调节神经活动的作用^[16]。成熟的EGC可以产生GDNF, 在肠神经的生长、分化及发育、损伤修复中起到重要作用^[17-19]。

本实验中, 我们应用最为经典的地芬诺酯灌胃法制作便秘小鼠模型, 造模成功后进行2

应用要点

研究生理、病理不同状态下针刺俞募穴对胃肠传输功能的影响以及EGC在针刺治疗功能性便秘中的作用, 为临床上针灸疗法治疗本病的应用提供理论依据。

■名词解释

EGCs: 是胃肠道感觉神经和交感神经的卫星细胞, 在肠道全层均有分布, 但在ENS中含量最多、分布最广, 具有维持肠神经系统以及调节神经活动的作用。破坏EGC后, 小鼠的肠道动力和传输减慢, 渗透功能也会发生相应的变化, 可以反证EGC在维护ENS功能中的作用。

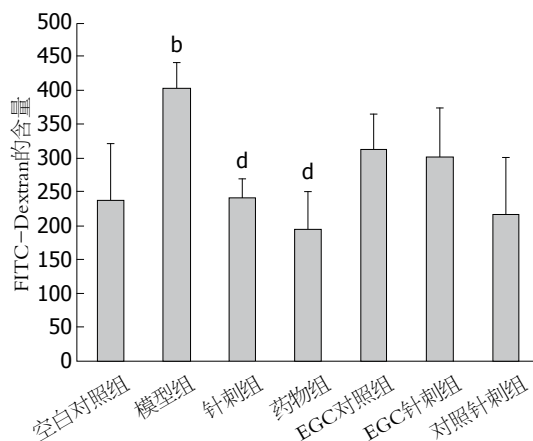


图1 各组小鼠血清中FITC-Dextran的含量。^b $P<0.01$ vs 空白对照组; ^d $P<0.01$ vs 模型组。

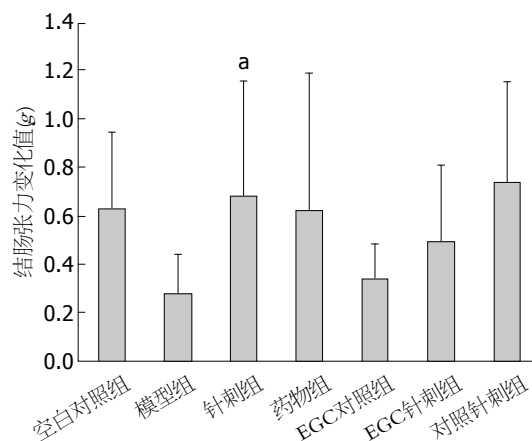


图2 各组小鼠给药前后结肠平滑肌张力变化值。^a $P<0.05$ vs 模型组。

wk的电针刺激治疗。研究结果显示, 与空白对照组比较, 模型组小鼠胃排空率、小肠推进率降低, 肠道通透性增加, 结肠平滑肌收缩张力降低; 与模型组相比, 针刺组和药物组小鼠胃排空率、小肠推进率增强, 肠道通透性降低, 针刺组结肠平滑肌收缩张力增强。上述结果从正面论证了EGC在电针治疗功能性便秘中的作用。同时, 本课题应用EGC抑制剂氟代柠檬酸钡盐, 研究发现EGC功能被抑制后再针刺大肠俞募穴, 对小鼠胃排空、小肠推进率、肠道通透性及结肠平滑肌张力变化幅度的改善作用不明显。从反面论证了EGC在针刺大肠俞募穴改善功能性便秘小鼠胃肠道传输功能中的作用。此外, 我们对健康小鼠进行针刺后发现, 针刺大肠俞募穴对调节健康小鼠胃肠传输功能的作用不明显。

总之, 本研究表明, 在健康状态下, 电针俞募穴对胃肠传输功能的作用不明显; 在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。而对于EGC分泌产生的GDNF及其下游信号通路磷脂酰肌醇3激酶-AKT在电针治疗功能性便秘中的作用机制, 我们在今后的研究中将进一步深入阐释。

4 参考文献

- 张丹, 夏志伟. 功能性便秘的罗马III标准. 中国医刊 2008; 43: 63-64
- 丁美红, 林征, 王美峰, 林琳, 周丽荣, 王燕. 功能性便秘患者症状、精神心理状况、自主神经功能相关性研究. 护理学报 2010; 17: 4-7
- 杜文菲, 于璐, 严兴科, 王富春. 针灸治疗便秘随机对照临床研究文献Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 92-96

- 邱学梅, 杜帅, 陈少宗. 针灸治疗便秘取穴规律文献分析. 山东中医药大学学报 2014; 38: 113-115
- Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 96-109 [PMID: 23390096 DOI: 10.1002/mds.25344]
- Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 155-175 [PMID: 23348013 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004]
- 姚景春, 冯芹, 孙宝存. 己酮可可碱对慢传输型便秘模型大鼠的结肠黏液分泌和结肠肌电活动的影响. 中国药理学通报 2011; 12: 1749-1752
- 范一宏, 徐国萍, 冯雯, 吕宾. 枳术通便汤对慢传输型便秘大鼠结肠墨汁推进率、GDNF及NOS mRNA表达的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 486-489
- 崔常香. 针刺对特定基因敲除小鼠肠运动的影响及其外周神经机制研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2014: 12
- Ngwainmbi J, De DD, Smith TH, El-Hage N, Fitting S, Kang M, Dewey WL, Hauser KE, Akbarali HI. Effects of HIV-1 Tat on enteric neuropathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 14243-14251 [PMID: 25339738 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2283-14.2014]
- Troy-Fioramonti S, Demizieux L, Gresti J, Muller T, Vergès B, Degraze P. Acute activation of cannabinoid receptors by anandamide reduces gastrointestinal motility and improves postprandial glycemia in mice. *Diabetes* 2015; 64: 808-818 [PMID: 25281429 DOI: 10.2337/db14-0721]
- 石沈长. 微小RNA-21调控肠道屏障功能及炎症相关性结肠癌的机制研究. 上海: 上海交通大学, 2014: 25
- 谢惺, 朱欢, 吴曦, 陈勤, 梁繁荣. 针灸治疗功能性消化不良临床对照文献用穴规律评析. 成都中医药大学学报 2008; 31: 1-3
- 黄史乐, 马婷婷, 胡玲香. 针灸治疗肠易激综合征古代处方分析. 成都中医药大学学报 2009; 32: 95
- 王成伟, 李宁, 毛兵. 针灸治疗慢性功能性便秘文献计量学研究及评价. 华西医学 2010; 25: 484-486

- 16 孔文成, 任乐乐, 李幼生. 肠神经胶质细胞-肠黏膜屏障构成家族的新成员. 肠外与肠内营养 2013; 20: 371-374
- 17 Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. GDNF signaling levels control migration and neuronal differentiation of enteric ganglion precursors. *J Neurosci* 2013; 33: 16372-16382 [PMID: 24107967 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2079-13.2013]
- 18 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed

- colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
- 19 Goto A, Sumiyama K, Kamioka Y, Nakasyo E, Ito K, Iwasaki M, Enomoto H, Matsuda M. GDNF and endothelin 3 regulate migration of enteric neural crest-derived cells via protein kinase A and Rac1. *J Neurosci* 2013; 33: 4901-4912 [PMID: 23486961 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4828-12.2013]

■同行评价

本文通过电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能进行探讨, 认为在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能, 具有一定的研究意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值

管建明, 邓中民

背景资料

胃黏膜下病变发病率相对较高, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床上诊断方法相对较多, 如何更好的选择适合胃黏膜下病变患者诊断方法在临床中具有重要的意义。

管建明, 湖州师范学院附属第一医院超声科 浙江省湖州市 313000

邓中民, 湖州师范学院附属第一医院消化内科 浙江省湖州市 313000

管建明, 副主任医师, 主要从事肝肿瘤微波凝固治疗与胃肠道疾病超声诊断方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由管建明完成; 研究过程由管建明与邓中民完成; 试剂提供和数据分析由管建明与邓中民完成; 本文写作由管建明完成。

通讯作者: 管建明, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院超声科。
guanjianingsude@163.com
电话: 0572-2023728

收稿日期: 2016-03-12
修回日期: 2016-04-14
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions

Jian-Ming Guan, Zhong-Min Deng

Jian-Ming Guan, Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Zhong-Min Deng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Ming Guan, Associate Chief Physician, Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, 158 Guangchanghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. guanjianingsude@163.com

Received: 2016-03-12

Revised: 2016-04-14
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To assess the value of oral gastric ultrasound contrast agent in the diagnosis of gastric submucosal lesions.

METHODS: Two hundred and eighty-five patients who were diagnosed with gastric submucosal lesions and treated at the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College from February 2005 to February 2015 were included. The patients initially underwent ordinary ultrasonic examination, and then the patients were given an oral gastric ultrasound contrast agent to undergo ultrasonic examination again. Ultrasonic examination results were compared with surgical results.

RESULTS: There were many types of gastric lesions, with gastric cyst (127 cases), leiomyoma (58 cases), and ectopic pancreas (46 cases) being the top three. Ultrasonic imaging with an oral gastric ultrasound contrast agent had a significantly higher accuracy in diagnosing gastric cyst, leiomyoma, stromal tumor, ectopic pancreas, gastric varices, inflammatory mucosal hyperplasia, lipoma, and chamber oppression than ordinary ultrasound ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Oral gastric ultrasound contrast agent can help improve the accuracy of ultrasound in the diagnosis of gastric submucosal lesions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

同行评议者

马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科; 危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

Key Words: Oral gastric ultrasound contrast agent; Gastric submucosal lesions; Ultrasound; Diagnosis; Value

Guan JM, Deng ZM. Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2374-2378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2374.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2374>

摘要

目的: 研究口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 为临床提供依据。

方法: 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的胃黏膜下病变患者285例, 患者先行超声进行检查, 然后口服胃超显像剂检查, 将超声检查结果与手术病例进行对比。

结果: 胃黏膜下病变患者疾病类型较多, 排在前三位的分别为: 胃囊肿127例, 间质瘤58例, 异位胰腺46例; 服用显像剂后胃黏膜下病变患者胃囊肿、平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、静脉曲张、类癌及胃癌、黏膜炎性增生、脂肪瘤、腔外压迫诊断符合率, 显著高于未服用显像剂($P < 0.05$)。

结论: 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 提高超声诊断确诊率, 值得推广应用。

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

关键词: 口服胃超显像剂; 胃黏膜下病变; 超声; 诊断效果; 价值

核心提示: 胃黏膜下病变患者发病率较高, 传统检测方法存在的缺点较多, 为了探讨口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 本研究选取205例胃黏膜下病变患者资料进行分析, 得出采用口服胃超显像剂能避免气体感染, 具有较高的临床应用价值。

管建明, 邓中民. 口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2374-2378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2374.htm>

0 引言

胃黏膜下病变是一种形态学改变, 起源于黏膜下组织肿瘤引起的隆起性病变, 包括^[1]: 平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、血管瘤等, 且疾病多起源于黏膜层以下组织。目前, 临床上对于胃黏膜下病变尚缺乏理想的诊断方法, 普通内镜检查仅能看到黏膜下隆起改变, 难以作出准确的诊断, 并且普通内镜下的活检也难以获得病变组织, 患者诊断时容易引起出血等^[2]。近年来, 胃超显像剂在胃黏膜下病变患者中得到应用, 该方法能清除胃肠道内气体, 消除黏液干扰, 提高确诊率^[3]。为了探讨口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的205例胃黏膜下病变患者资料进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的胃黏膜下病变患者285例, 男178例, 女107例, 年龄10-86岁, 平均56.4岁±2.3岁。患者均符合胃黏膜下病变临床诊断标准, 入院后伴有不同程度的吞咽不适、胸部闷胀、中上腹部不适、反酸、烧心等, 患者进行胃镜检查时发现胃黏膜下病变, 或行超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查。采用飞利浦HDI5000, 百胜Mylab90, 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为3.5-7.0 MHz, 胃超声显像剂采用湖州东亚的天下牌速溶胃肠超声助影剂(规格50 g/袋)。患者及家属对治疗方案、护理方法等知情同意, 且自愿签知情同意书, 患者性别等临床资料差异不具有统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法 入选患者均先行超声进行检查, 口服胃超显像剂检查方法: 入选患者检查前1 d叮嘱患者饮食清淡食物, 晚上8点后开始禁食, 且在第2天上午进行超声检查。检查过程中保持平卧姿势, 患者先行上腹部超声常规检查, 重点观察感兴趣区域胃壁及其周围解剖情况。然后, 口服胃超显像剂后再行超声检查, 即取1袋胃超显像剂倒入500 mL开水, 搅拌冷却后一次性口服, 进行超声检查, 观察胃壁隆起状况及与胃壁黏膜层的关系。根据需要患者可以

■ 研发前沿

胃黏膜下病变的临床诊断、治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其是对于胃黏膜下病患者诊断方法的选择存在众多问题, 临床上选择何种诊断方法、制定相应的治疗方案提高临床治愈率均是临床治疗过程中需要考虑的问题。

■ 相关报道

胃黏膜下病变的临床诊断与治疗已经有相关的报道, 多数研究均以单一的彩色超声诊断为主, 这些方法虽然能帮助患者确诊, 但是临床误诊率较高。相关研究显示: 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 提高临床确诊率。

■ 创新盘点

本研究对胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂诊断效果进行分析, 并且认为胃黏膜下病变患者诊断时口服胃超显像剂效果理想, 与单一的超声诊断相比具有其优越性。

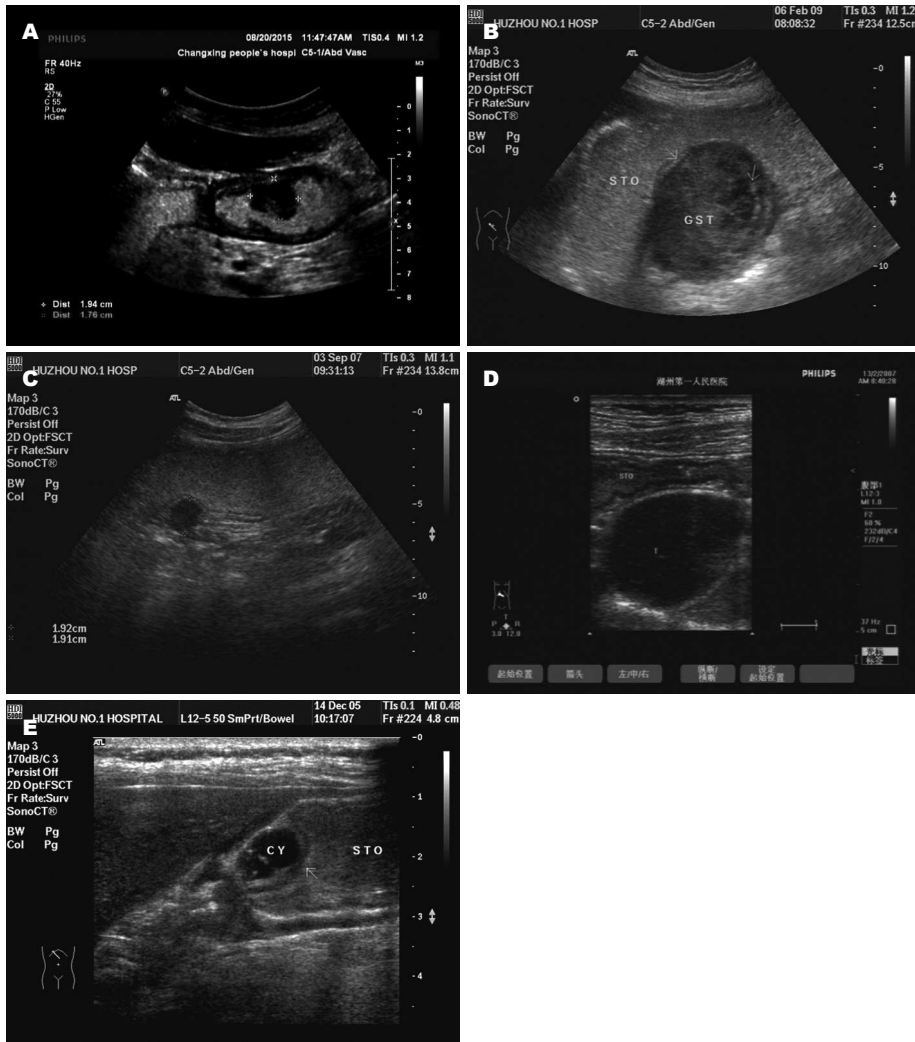


图 1 胃黏膜下病变患者服用显像剂超声图像。A: 胃窦部间质瘤; B: 胃底间质瘤; C: 胃体后壁间质瘤; D: 胃体大弯侧间质瘤; E: 胃窦部囊肿。

双手向后撑住检查床保持半卧姿势检查, 由于胃内气体密度比助显剂密度相对较小, 所以患者半坐位或右侧卧位时胃内气体会移动到上方, 更加有利于观察胃大弯、胃后壁、胃角的病变及幽门管处有无狭窄及增厚。患者检查时获得的超声造影图片、胃镜检查图片以及相关数据存储在工作站中, 并由医院2位超声医师进行阅片, 将结果与病理检查结果进行对比。对于存在异议结果, 由第3位医师介入, 诊断结果遵循少数服从多数原则^[4-6]。

统计学处理 采集数据采用SPSS18.0进行统计学处理, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

胃黏膜下病变患者疾病类型较多, 排在前三位的分别为: 胃囊肿127例, 间质瘤58例, 异位

胰腺46例; 服用显像剂后胃黏膜下病变患者胃囊肿、平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、静脉曲张、黏膜炎性增生、脂肪瘤、腔外压迫诊断符合率, 显著高于未服用显像剂, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1)。胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能动态了解患者病情变化, 帮助患者确定病灶部位、病灶类型(图1)。

3 讨论

胃黏膜病变是以胃黏膜发生不同程度糜烂、浅溃疡和出血等特征为主的病变, 以急性黏膜糜烂病变为主要特征的急性糜烂性胃炎; 以黏膜出血改变为主称之为急性出血性胃炎^[7]。由于胃黏膜病变类型相对较多, 临床表现以及治疗均十分相似, 导致临床误诊率或漏诊率较高^[8]。常规方法更多的以B超、计算机断层

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃黏膜下病变患者的临床用药有显著的指导作用, 且口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 临床应用前景也比较广泛。

表 1 285例胃黏膜下病变患者超声检查结果比较 $n(\%)$

病种	n	未服用显像剂	服用显像剂	χ^2 值	P 值
胃囊肿	127	109(85.8)	119(93.7)	5.03	<0.05
平滑肌瘤	58	47(81.1)	52(89.6)	6.23	<0.05
间质瘤	9	5(55.6)	7(77.8)	5.77	<0.05
异位胰腺	46	33(71.7)	39(84.7)	7.35	<0.05
胃癌	32	23(72.8)	26(81.3)	4.52	<0.05
静脉瘤	5	4(80.0)	5(100.0)	6.42	<0.05
黏膜炎性增生	3	0(0.0)	1(33.3)	6.38	<0.05
脂肪瘤	2	2(100.0)	2(100.0)	0.15	>0.05
腔外压迫	3	1(33.3)	3(100.0)	5.73	<0.05

■名词解释

胃黏膜病变: 胃黏膜病变是以胃黏膜发生不同程度糜烂、浅溃疡和出血等特征为主的病变, 以急性黏膜糜烂病变为主要特征的急性糜烂性胃炎; 以黏膜出血改变为主称之为急性出血性胃炎。

扫描(computed tomography, CT)诊断为主, 该方法虽然能帮助患者确诊, 但是诊断创伤较大, 难以为临床提供准确的诊断方法^[9]。

近年来, 口服胃超显像剂在胃黏膜下病变患者诊断中得到应用, 且效果理想。口服胃超显像剂和未服用胃超显像剂相比优势较多, 口服胃超显像剂后能在较短的时间内及时清除胃肠道内气体, 消除黏液等干扰, 改变声阻抗的对比条件, 为胃肠提供良好的透声窗^[10]。同时, 通过口服胃超显像剂对胃黏膜下病变患者进行诊断时能显示病灶的形态结构、位置、大小以及病灶的范围和程度^[11]。此外, 超声检查可以观察胃周围脏器, 如: 肝、胆、胰、脾的形态结构及胃周围有无肿大淋巴结等, 诊断方法操作相对简单、易行, 适用于年龄过大及小儿患者, 为患者后续临床治疗提供依据^[12,13]。文献报道显示^[14]: 口服造影剂能使胃腔得到充盈, 诊断时敏感性较高, 不仅可以观察到胃黏膜表面改变, 还能观察到黏膜下层甚至黏膜肌层的改变, 能有效的弥补胃镜的不足, 是一种安全、无创的检出方法。但是, 患者采用口服造影剂进行检查时不能直接取得活检组织, 不能对疾病进行定性。对于较小范围病灶, 容易引起误诊或漏诊。因此, 临床上对于口服胃超显像剂检查胃黏膜下病变患者效果不理想者, 则可以联合其他方法诊断, 发挥不同诊断方法优势, 达到优势互补, 提高临床确诊率^[15]。

总之, 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 提高超声诊断确诊率, 值得推广应用。

4 参考文献

- 刘涛, 杜平, 梁仲惠, 苏莉雅, 彭丽琼. 超声内镜对上消化道黏膜下病变的诊断及治疗价值. 中国医药导刊 2015; 17: 453-454
- 张飞雄, 阮继刚, 杨力, 任学云, 苗雨, 孟祥坤, 冯丽丹, 卜爱. 超声内镜对上消化道隆起性病变的诊断价值. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 817-818
- 郭花, 盛剑秋, 赵晓军. 消化道黏膜下肿物的内镜及超声内镜下特点分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 719-723
- 郑立平, 刘弋. 伊马替尼治疗晚期胃肠间质瘤的临床疗效分析. 安徽医药杂志 2012; 16: 666-668
- 周柱玉, 陈亚青, 沈理, 张海兵, 陆殿元, 蔡建荣. 多平面三维超声诊断胃癌及术前T分期应用价值. 重庆医学 2012; 41: 2237-2239
- 汤莹, 黄品同, 张毅, 张超, 杨琰, 郑志强, 王宗敏, 朱雪丽. 声触诊组织量化技术对进展期胃癌Lauren分型的初步研究. 中华超声影像学杂志 2012; 21: 31-34
- 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价. 中国实用外科杂志 2011; 31: 656-659
- Kanda T, Ishikawa T, Hirota S, Yajima K, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki S, Mashima Y, Ajioka Y, Hatakeyama K. Prospective observational study of imatinib therapy in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up and second malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 578-585 [PMID: 22523393 DOI: 10.1093/jjco/hys056]
- 张鑫, 冯义朝, 李晓丽. 口服超声造影剂对上消化道疾病诊断的研究. 延安大学学报(医学科学版) 2014; 12: 53-56
- 李晓丽, 冯义朝, 张鑫. 窄带成像结合放大内镜在早期胃癌及癌前病变诊断中的应用价值评估口服超声造影剂对上消化道疾病诊断的研究. 延安大学学报(医学科学版) 2015; 13: 26-29
- Reddymasu SC, Oropeza-Vail M, Pakseresht K, Moloney B, Esfandyari T, Grisolano S, Buckles D, Olyaei M. Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 42-45 [PMID: 21778894 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318226af8e]
- Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB, He SQ, Chen JY, Jin X. Submucosal tunnelling endoscopic resection for the treatment of

■同行评价

本文研究内容具有一定先进性和科学性, 具有一定研究价值.

- esophageal submucosal tumours originating from the muscularis propria layer: an analysis of 15 cases. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 119-123 [PMID: 22989470 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.010]
- 13 蒋廷宠, 毛晓明, 林坚. 上消化道异位胰腺的CT诊断. *现代实用医学* 2012; 24: 929-930
- 14 杜文龙, 姚庆东, 殷薇薇, 陈永华, 吴恩福. 消化道异位胰腺误诊的CT误诊分析. *实用放射学杂志* 2012; 28: 1910-1913
- 15 Ito H, Inoue H, Ryozaawa S, Ikeda H, Odaka N, Eleftheriadis N, Maselli R, Sando N, Kimura S, Kudo SE. Fine-needle aspiration biopsy and endoscopic ultrasound for pretreatment pathological diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 139083 [PMID: 23056038 DOI: 10.1155/2012/139083]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

●消息●

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科 浙江省嘉兴市 314000

蔡建刚, 主治医师, 主要从事传染病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由黄志刚设计; 研究过程及数据分析由蔡建刚、刘芙蓉及朱婷婷共同实施完成; 本论文写作由蔡建刚完成。

通讯作者: 蔡建刚, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科。
3056127164@qq.com
电话: 0573-82852851-34550

收稿日期: 2016-04-08
修回日期: 2016-04-18
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Gang Cai, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaying Branch, 16 Nanhu Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. 3056127164@qq.com

Received: 2016-04-08
Revised: 2016-04-18
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation between serum levels of Golgi protein 73 (GP73) and antiviral efficacy of entecavir (ETV) in patients with chronic hepatitis B (CHB) to evaluate the value of GP73 in monitoring the progression and outcome of CHB.

METHODS: A total of 483 CHB patients were included, and 63 healthy persons were used as controls. Serum levels of GP73 were detected by ELISA, and liver tissues were collected from 51 CHB patients for detecting GP73 expression by immunohistochemical staining. The correlation between serum GP73 concentrations and GP73 expression in liver tissues was examined. One hundred and eighty-three CHB patients received ETV antiviral treatment for more than 1 year, and serum GP73 concentrations were determined before treatment and 1, 3, 6, 9, and 12 after treatment.

RESULTS: In patients with chronic HBV infection, serum GP73 level was significantly higher than that of the healthy control group ($F = 191.60$, $P = 0.000$). With the progression of the disease, serum GP73 concentration continued to significantly rise ($P = 0.000$). Serum GP73 levels were positively correlated with severity of chronic HBV infection ($r = 0.576$, $P = 0.000$). With the increase of GP73 expression in liver tissue, serum GP73 concentrations also increased simultaneously ($F = 7.285$, $P = 0.01$). Serum GP73 concentration was positively correlated with the expression of GP73 in liver tissues ($r = 0.592$, $P = 0.00$). In 186 CHB

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染作为引起慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 及原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的起始因素, 已成为世界性健康问题。

同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科

■ 研究前沿

高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高。

patients treated with ETV for more than 1 years, with the recovery of the disease, serum GP73 concentrations significantly decreased, and there was a significant difference between before and after treatment ($P = 0.005$).

CONCLUSION: Serum GP73 levels are closely related to the disease progression of chronic HBV infection. The decrease of serum GP73 concentration in the course of ETV antiviral therapy suggests that the liver inflammatory injury is relieved. Serum GP73 can be used to monitor the prognosis of patients with chronic liver disease.

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

Key Words: Hepatitis virus B; Chronic hepatitis; Golgi protein 73; Entecavir

Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG. Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

摘要

目的: 通过对慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者病情变化的临床价值。

方法: 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院就诊的CHB患者483例。选择同期健康体检者63例作为对照。采用ELISA法检测血清GP73浓度, 同时对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查。183例CHB患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗1年以上, 观察治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化。

结果: 慢性CHB患者血清GP73水平明显高于健康对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着患者病情进展, 血清GP73水平亦显著升高, 组间对比差异有统计学意义; 在慢性CHB患者中, 随着肝组织GP73表达的增强, 血清中GP73浓度亦同步升高, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); CHB患者中, 经ETV抗病毒治疗组患者血清GP73浓度显著低于未接受治疗组, 高于健康对照组, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); 相关性分析结果

显示: CHB患者血清中GP73浓度与肝组织GP73表达水平呈正相关; 与ETV抗病毒治疗疗效呈负相关($P < 0.05$)。

结论: 血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标。

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性肝炎; 高尔基体蛋白73; 恩替卡韦

核心提示: 通过对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对CHB患者病情变化的临床价值。

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚. 慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为引起慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)及原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的起始因素, 已成为世界性健康问题。高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究^[1]发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高, GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关。本研究采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清GP73浓度, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院接诊的CHB 483例, 健康体检者63例作为对照组。纳入标准^[2]: (1)所有患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均为阳性, 且HBsAg阳性超过

6 mo; (2)血清HBV DNA $>1.0 \times 10^4$ copies/mL; (3)失代偿期LC患者Child-Pugh评分为B或C级, 代偿期LC患者Child-Pugh评分为A级; (4)HCC患者同时具备慢性HBV感染背景以及血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高等三大因素. HBV-C、CHB和LC的诊断符合CHB诊断标准, 而HCC的诊断符合原发性肝癌诊断标准^[3]. 排除标准: (1)有妊娠、先天性心血管疾病及精神障碍疾病; (2)年龄18岁以下; (3)筛选前6 mo内有服用过核苷(酸)类似物、干扰素或其他免疫调节剂; (4)合并有其他肝炎及感染者; (5)肝损伤患者. 选择同期健康体检者63例作为对照组, 其中男性36例, 女性27例, 年龄 32.45 ± 10.87 岁, 所有研究对象签署知情同意书. 恩替卡韦(entecavir, ETV)药物购自中美上海施贵宝制药有限公司; 第一抗体(GP73鼠单克隆抗体)购自北京热景生物科技有限公司; 第二抗体(GP73 HRP标记的羊抗鼠抗体)购自福州迈新生物技术有限公司; DAB购自北京中杉金桥生物科技有限公司; Elivision Plus免疫组织化学试剂盒由福州迈新生物技术公司提供. 血清GP73检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供, 伯乐860酶标仪购自美国.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 符合抗病毒治疗适应症的CHB患者, 根据患者知情同意后选择ETV抗病毒治疗, 0.5 mg, 1次/d, 空腹服用(用餐前后应间隔至少2 h).

1.2.2 检测: 血清GP73含量的检测^[4]: 所有研究对象均在治疗前和治疗后1、3、6、9和12 mo空腹抽血5 mL, 分离血清, -80°C 保存. 血清GP73含量采用ELISA法检测. 简要步骤如下: 每孔加入20 μL 血清标本和50 μL 稀释液, 轻轻振荡混匀, 封板后置 37°C 温育60 min, 每孔加入酶标试剂100 μL , 封板后置 37°C 温育30 min, 甩干并充分洗涤5遍后扣干. 每孔加入显色剂A、B液各50 μL , 37°C 避光显色15 min, 每孔加50 μL 终止液, 10 min内上酶标仪检测. 肝组织免疫组织化学染色^[5]: 肝组织切片的免疫组织化学法采用Elivision Plus二步法进行. 具体步骤: 制备3 μm 的肝组织切片, 常规二甲苯脱蜡, 通过分级醇系列水化; 采用高压加热法EDTA修复抗原, 在Tris-NaCl缓冲液(pH值7.6)冲洗后, 切片浸在3%过 H_2O_2 溶液中以阻断内源性过氧化物酶的活性; PBS冲洗后, 在切片上滴加第一抗体, 室温下孵育60 min. PBS冲洗后,

在切片上滴加第二抗体, 室温下孵育30 min. PBS冲洗后, 在切片上滴加新鲜配制的DAB显色剂显色. 自来水冲洗终止显色, 苏木素复染. PBS替代第一抗体作为空白对照.

1.2.3 评价指标: 免疫组织化学染色的评价^[6]: 肝组织GP73表达阳性细胞: 细胞质内出现棕褐色颗粒. 根据免疫组织化学染色强度, 肝组织GP73表达的半定量评价分为4级: 0(阴性)、+(弱阳性)、++(中度阳性)、+++ (强阳性). 弱阳性: 棕褐色细颗粒; 中度阳性: 棕褐色粗颗粒; 强阳性: 深棕褐色粗块状颗粒. 以GP73表达浓度来判断其阳性程度. 诊断弱阳性的最佳临界值为57.00 ng/mL, 中度阳性为73.00 ng/mL, 强阳性为94.00 ng/mL^[7].

统计学处理 采用GraphPad Prism5.0进行统计分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用方差分析法和 t 检验进行处理, 采用SNK- q 检验进行组间差异的比较; 用秩和转换的方差分析进行组间差异的比较; 变量间的相关性分析采用Pearson相关系数 r 及线性回归分析来评价, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 血清GP73浓度在慢性HBV感染者中的变化 研究结果表明, 慢性CHB感染者血清GP73浓度显著高于健康体检对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着CHB病情进展, 血清GP73浓度亦持续升高. 疾病的进展, 血清GP73浓度在HBV-C($46.88 \text{ ng/mL} \pm 16.84 \text{ ng/mL}$)、CHB($100.77 \text{ ng/mL} \pm 65.93 \text{ ng/mL}$)、HCC($193.016 \text{ ng/mL} \pm 103.55 \text{ ng/mL}$)、LC($224.87 \text{ ng/mL} \pm 98.93 \text{ ng/mL}$)患者中持续升高, 各组间比较, 血清GP73含量差异具有统计学意义($P = 0.000$)(图1). 经过相关性分析, 血清GP73含量与慢性HBV感染者病情的严重程度呈正相关($r = 0.576, P = 0.000$). 失代偿期LC患者血清GP73浓度为($236.78 \text{ ng/mL} \pm 97.15 \text{ ng/mL}$), 显著高于代偿期LC患者的($166.075 \text{ ng/mL} \pm 93.38 \text{ ng/mL}$)($P = 0.006$).

2.2 血清GP73水平与肝细胞GP73表达的相关性 GP73主要在肝细胞浆内表达, 在肝组织内浸润的炎症细胞和纤维隔中无表达. 51例CHB肝组织标本中, 肝组织GP73表达呈弱阳性、中度阳性和强阳性的分别为11例(21.57%)、27例(52.94%)和13例(25.49%), 其血清GP73浓度分别为($67.03 \text{ ng/mL} \pm 22.97 \text{ ng/mL}$)、(103.02

■ 相关报道

GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关.

同行评价

本文对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查和血清检测, 同时观察了183例接受ETV抗病毒治疗1年以上CHB患者治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化, 获得了血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标的结论, 有一定的临床应用价值。

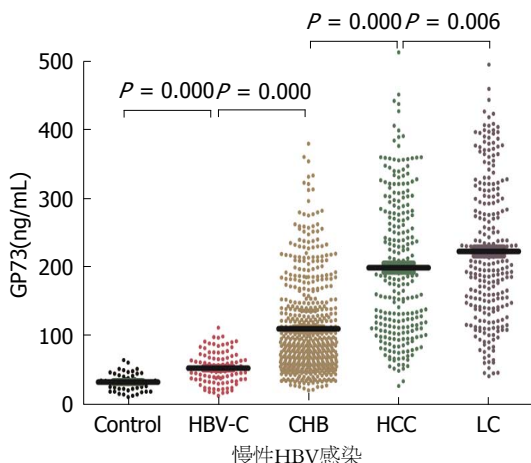


图1 血清GP73水平在慢性HBV感染者中的变化. Control: 对照组; HBV-C: 慢性HBV携带者; CHB: 慢性乙型肝炎; HCC: 原发性肝癌; LC: 肝硬化. GP73: 高尔基体蛋白73.

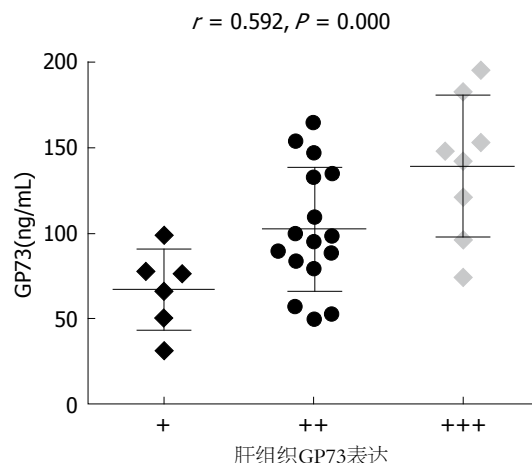


图2 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的相关性. 肝组织GP73表达程度: +: 弱阳性; ++: 中度阳性; +++: 强阳性. GP73: 高尔基体蛋白73.

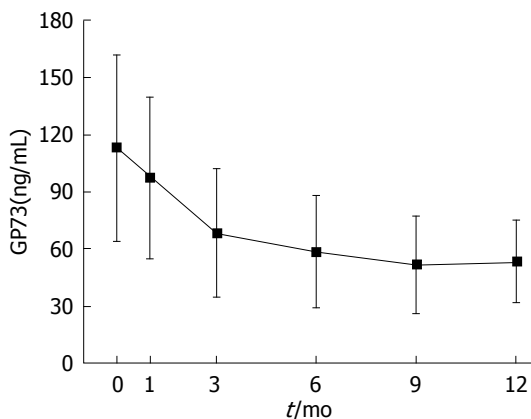


图3 慢性乙型肝炎患者恩替卡韦抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化. GP73: 高尔基体蛋白73.

ng/mL \pm 36.01 ng/mL) 和 (138.99 ng/mL \pm 41.16 ng/mL). 随着肝组织GP73表达由弱阳性、中度阳性到强阳性的加重, 其血清GP73浓度亦同步升高 ($F = 7.285$, $P = 0.005$). 经过相关性分析, 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的程度呈正相关 ($r = 0.592$, $P = 0.000$) (图2).

2.3 ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化 将483例CHB患者随机分为ETV抗病毒治疗+传统保肝治疗组、传统保肝治疗组, 与健康对照组三组间行GP73水平的组间比较, 我们观察ETV治疗前、治疗后(1、3、6、9和12 mo)血清GP73浓度的变化. 研究结果发现, 随着CHB病情的恢复, 血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗1、3、6、9和12 mo后逐渐下降, 分别为 (96.98 ng/mL \pm 41.82 ng/mL)、(67.89 ng/mL \pm 32.95 ng/mL)、(58.63 ng/mL \pm 29.49 ng/mL)、

(51.83 ng/mL \pm 25.50 ng/mL) 和 (53.53 ng/mL \pm 21.77 ng/mL), 与治疗前血清GP73浓度 (113.09 ng/mL \pm 48.91 ng/mL) 比较, 均具有显著性差异 ($P < 0.01$). 血清GP73浓度以ETV抗病毒治疗3 mo后下降幅度最大, 与病情缓解及丙氨酸氨基转移酶的正常化相符合, 之后血清GP73浓度维持在较小的区间内波动(图3).

3 讨论

GP73在正常人体很多组织中表达, 通过免疫组织化学方法测定发现GP73蛋白在人体的结肠、胰腺、胃、前列腺等上皮细胞中高表达. 在正常肝脏组织, GP73主要表达于胆管上皮细胞, 在肝细胞中表达甚微, 而在肝脏疾病的肝细胞中表达明显上调. 近年来研究^[7,8]发现, GP73在HCC患者的肝细胞中表达明显上调, 血清GP73浓度显著升高的患者HCC发生的危险性显著高于血清GP73较低的患者. 因此, GP73被视为有潜力的HCC血清标志物^[9]. 近年来研究^[10]还发现, GP73蛋白不仅与HCC密切相关, 而且与良性肝脏疾病密切相关. GP73在各种急性和慢性肝脏疾病中均有一定程度的表达, 血清GP73的浓度与慢性肝脏疾病的进展相关^[11].

此外, 本文研究观察慢性CHB感染者疾病不同阶段血清GP73变化, 结果表明, 随着慢性CHB感染者的疾病进展, 血清GP73浓度逐渐升高. 能够较好地反映慢性HBV感染者的疾病进展情况.

众所周知, 肝活检是评价肝脏炎症坏死及纤维化程度的“金标准”, 它能够准确反映肝

脏炎症损伤和肝纤维化的程度^[12]。然而, 肝活检是一种有创伤性侵入性检查, 以及伴随着不可忽视的潜在并发症的风险, 患者依从性差, 肝活检受到限制, 肝组织GP73表达的检测并不能作为常规检查^[13]。本文研究通过CHB患者肝组织免疫组织化学染色发现, 肝组织GP73的表达程度与血清GP73浓度呈正相关的关系, 血清GP73水平能够准确反映肝组织GP73的表达程度。血清GP73有可能成为评估肝脏炎症损伤的一个重要指标^[14,15]。临床上慢性HBV感染者开展血清GP73水平检测, 有助于简便地判定肝脏损害的状态和严重程度^[16]。

此外, 本文研究通过观察CHB患者ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化及抗病毒治疗1年的随访观察发现, CHB患者ETV抗病毒治疗3 mo内血清GP73浓度显著下降, 病毒性肝炎、自身免疫性肝炎患者分别经抗病毒或免疫抑制治疗后, 其血清GP73水平显著下降, 表明GP73在一定程度上可作为CHB患者抗病毒治疗疗效评估的一个参考指标。

总之, 血清GP73水平与慢性HBV感染者疾病进展密切相关, 接受ETV抗病毒治疗后血清GP73浓度下降, 在一定程度上或可作为CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标之一。

4 参考文献

- 1 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 魏梅娟, 刘立飞, 杨环文, 刘钊. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎病毒感染患者肝脏炎症损伤的相关性. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 598-604
- 2 Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, Canós AP. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013; 12: 205-212 [PMID: 23396731]
- 3 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 4 Wei H, Li B, Zhang R, Hao X, Huang Y, Qiao Y, Hou J, Li X, Li X. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections. *PLoS One* 2013; 8: e53862 [PMID: 23418424 DOI: 10.1371/journal.pone.0053862]
- 5 费迎明, 许文芳, 周建康, 吴新娟, 王建忠, 陈雪芳. 高尔基体蛋白73与乙型肝炎病毒感染后肝病转归的相关性. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 183-185
- 6 王少扬, 刘海周, 马卫闻, 王贤, 谢丽平, 谢志红. 恩替卡韦联合细胞因子诱导的杀伤细胞序贯治疗慢性乙型肝炎患者树突状细胞相关功能观察. 现代免疫学 2015; 35: 285-288
- 7 程海军, 成军, 王兰舟, 唐晓勇. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清IL-4和IL-10水平变化. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 114-115
- 8 Huang LH, Qiu YW, Hua HY, Niu XH, Wu PF, Wu HY, Zhu HY, Yang XJ, Yao SZ, Li YG. The efficacy and safety of entecavir in patients with advanced schistosomiasis co-infected with hepatitis B virus. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e606-e609 [PMID: 23490092 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.023]
- 9 韩海英, 叶迎宾, 安西全. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗HNV相关性中晚期肝癌的疗效分析. 安徽医学 2013; 34: 212-213
- 10 Coffin CS, Osiowy C, Gao S, Nishikawa S, van der Meer F, van Marle G. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J Viral Hepat* 2015; 22: 416-426 [PMID: 25203736 DOI: 10.1111/jvh.12308]
- 11 Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J Med Virol* 2014; 86: 18-22 [PMID: 24038002 DOI: 10.1002/jmv.23754]
- 12 Tunccan OG, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yılmaz G, Hızıl K. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Korean J Parasitol* 2012; 50: 133-136 [PMID: 22711924 DOI: 10.3347/kjp.2012.50.2.133]
- 13 罗杰, 李向永, 吴元凯, 林国莉, 庞毅华, 张潇, 崇雨田. 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者5年的疗效分析. 中华实验和临床感染病杂志 2013; 7: 19-26
- 14 Geng X, Harry BL, Zhou Q, Skeen-Gaar RR, Ge X, Lee ES, Mitani S, Xue D. Hepatitis B virus X protein targets the Bcl-2 protein CED-9 to induce intracellular Ca²⁺ increase and cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 18465-18470 [PMID: 23091037 DOI: 10.1073/pnas.1204652109]
- 15 Chen J, Wang J, Yang J, Zhang W, Song X, Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e69400 [PMID: 23861969 DOI: 10.1371/journal.pone.0069400]
- 16 张超, 沈艾, 吴忠均. 恩替卡韦联合苦参片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效分析. 重庆医科大学学报 2013; 38: 294-296

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊

■背景资料

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 80%-90%一经发现就已失去手术切除等根治机会, 经导管动脉化疗栓塞术是非手术治疗的首选治疗方法, 但其对肝功能有所损害, 对术后全身状况和免疫力水平造成一定影响, 尽量减少手术损害及术后免疫低下对提高术后生活质量和降低肿瘤术后复发非常重要。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊, 山西省肿瘤医院介入科 山西省太原市 030001

赵玉山, 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤介入治疗方面研究。

作者贡献分布: 本文章写作由赵玉山完成; 温树伟负责校审; 研究治疗过程由赵玉山、温树伟、畅俊平、张晓前及党之俊操作完成。

通讯作者: 温树伟, 主任医师, 030001, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院介入科。
ganmuren006@163.com
电话: 0351-4651293

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-27
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Received: 2016-03-29

Revised: 2016-04-27

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the curative effect of lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in treating patients with primary hepatic cancer and the effect on cellular immune function.

METHODS: Sixty patients with primary liver cancer who would receive TACE treatment were randomly divided into an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The observation group was additionally given lienal polypeptide injection. The patients' condition, toxic and side effects, and changes in T cell subset and natural killer (NK) cells in the peripheral blood were compared between the two groups after treatment.

RESULTS: After operation, tumor size and α -fetoprotein (AFP) value decreased in both groups, but the differences in the tumor remission rate and AFP value had no statistical significance ($P > 0.05$). Average KPS score was significantly higher in the observation group than in the control group (80.7 ± 9.2 vs 79.3 ± 8.4 , $P < 0.05$), while the incidence of side effects was lower than that of the control group ($P < 0.05$). $CD3^+$ and $CD4^+$ lymphocyte percentages, $CD4^+/CD8^+$ ratio and NK cell percentage were significantly higher, and $CD8^+$ lymphocyte

Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Shu-Wei Wen, Chief Physician, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, 3 Zhigong New Street, Xinghualing District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. ganmuren006@163.com

■同行评议者

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

percentage was significantly lower in the observation group than in the control group ($CD3^+$: $63.37\% \pm 8.38\%$ vs $59.02\% \pm 8.41\%$, $P < 0.05$; $CD4^+$: $38.20\% \pm 5.60\%$ vs $35.30\% \pm 5.80\%$, $P < 0.05$; $CD4^+/CD8^+$: 1.92 ± 0.47 vs 1.57 ± 0.23 , $P < 0.01$; NK: $20.34\% \pm 5.46\%$ vs $17.62\% \pm 3.10\%$, $P < 0.05$; $CD8^+$: $24.17\% \pm 4.05\%$ vs $26.23\% \pm 4.26\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: In primary liver cancer, the application of lienal polypeptide injection together with TACE treatment can effectively improve the patient's condition and immune function.

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

Key Words: Lienal polypeptide injection; Primary liver cancer; Transcatheter arterial embolization; Immune function

Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ. Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

摘要

目的: 探讨原发性肝癌患者应用脾多肽注射液联合经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的疗效及其对细胞免疫功能的影响。

方法: 将60例原发性肝癌行TACE治疗的患者随机分为观察组30例和对照组30例, 观察组在治疗同时加用脾多肽注射液。观察两组患者治疗后的全身状况、不良反应, 并检测外周血T细胞亚群及天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞变化。

结果: 术后两组肿瘤体积及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值均有所下降, 但肿瘤缓解率及AFP值差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者的平均KPS评分明显高于对照组, 差异有统计学意义(80.7 ± 9.2 分 vs 79.3 ± 8.4 分, $P < 0.05$), 而不良反应发生率亦低于对照组($P < 0.05$)。术后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 淋巴细胞百分率、 $CD4^+/CD8^+$ 比值及NK细胞百分率均明显升高, $CD8^+$ 淋巴细胞百分率数量显著下降, 与对照组术后比较

差异有统计学意义($CD3^+$: $63.37\% \pm 8.38\%$ vs $59.02\% \pm 8.41\%$, $P < 0.05$; $CD4^+$: $38.20\% \pm 5.60\%$ vs $35.30\% \pm 5.80\%$, $P < 0.05$; $CD4^+/CD8^+$: 1.92 ± 0.47 vs 1.57 ± 0.23 , $P < 0.01$; NK: $20.34\% \pm 5.46\%$ vs $17.62\% \pm 3.10\%$; $CD8^+$: $24.17\% \pm 4.05\%$ vs $26.23\% \pm 4.26\%$, $P < 0.05$)。

结论: 在原发性肝癌TACE治疗过程中, 应用脾多肽注射液能够有效改善患者的全身状况和细胞免疫功能。

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

关键词: 脾多肽注射液; 原发性肝癌; 动脉化疗栓塞; 免疫功能

核心提示: 为研究能否改善原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗不良反应及免疫功能, 给以部分TACE手术患者联合应用脾多肽注射液, 通过观察治疗后反应、外周血T细胞亚群及天然杀伤细胞变化, 发现联合应用脾多肽注射液可明显改善术后全身状况, 提高术后近期免疫功能, 进而带来增强疗效抑制肿瘤复发的希望。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊. 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

0 引言

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 起病隐匿, 发展迅速, 大多患者发现时已失去了手术切除的机会, 此时, 经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是非手术治疗的首选治疗方法^[1], 可明显提高患者的生存周期, 但是TACE不可避免地带来一些负面影响, 如对肝功的损害、一定程度上抑制机体免疫功能等, 会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害, 进而影响患者的生活质量和治疗效果。为了缓解TACE可能带来的不良反应, 维持患者的全身状况和免疫状态, 我们对部分患者使用了脾多肽注射液, 对比观察该药对患者治疗期间的作用, 探讨其临床效果, 现报告如下。

■ 研究前沿

肝癌的免疫逃逸机制复杂多样, 仍未确切阐明, 目前免疫治疗是其研究的新方向, 多种免疫治疗方案已用于临床并表现出一定的效果, 已成为肝癌综合治疗的重要组成部分。新的免疫调节剂的改进有望进一步提高敏感性和特异性, 在临床上发挥更重要的作用。

■ 相关报道

武春涛等研究显示恶性肿瘤患者化疗对细胞免疫功能抑制持久, 联合使用脾多肽注射液可保护患者细胞免疫功能, 并促进其恢复。

■ 创新亮点

原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)治疗期间联合应用脾多肽注射液治疗尚未见文献报道, 本文通过监测术后反应及免疫学指标探讨了其疗效及免疫功能的影响。

表 1 两组患者一般情况 (n = 30)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P值
性别			0.417	0.519
男	25	23		
女	5	7		
年龄(岁)			0.271	0.602
30-60	16	18		
>60	14	12		
Child分期			0.287	0.592
A级	18	20		
B级	12	10		
肿瘤大小(cm)			0.863	0.650
<5	4	6		
5-10	14	15		
>10	12	9		
AFP(ng/mL)			0.341	0.559
<400	7	9		
≥400	23	21		

AFP: 甲胎蛋白。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-10/2015-10山西省肿瘤医院介入科所收治原发性肝癌患者60例, 其中男性占80%, 共48例, 女性12例, 年龄范围32-76岁, 平均53岁。所有患者均为不宜或不愿行手术切除及局部消融治疗, 并于治疗前签署知情同意书。入组标准: 通过临床或病理检查确诊的原发性肝癌, 病灶≥3cm或多发结节性病灶, Child分级A或B级; 近期末接受过可能影响免疫功能的其他药物, 既往没有接受过任何局部治疗(如局部消融、介入化疗栓塞术)或外科手术等治疗。排除弥漫型肝癌、门脉主干浸润、肝外远处转移, 严重心、肝、肾功能不全, 活动性胃肠道出血, 有肝性脑病或难以消除的腹水症状, 已知门体分流术, 凝血功能显著异常。

所有患者采用随机数字法随机分为观察组和对照组: 观察组30例, 在TACE术同时给予脾多肽注射液; 对照组30例, 仅给予TACE术。患者的一般情况、临床病理特征如表1, 两组比较差异无统计学意义, 具有可比性。治疗期间采用药物包括: 注射用丝裂霉素(浙江海正药业有限公司, 2 mg/支), 氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司, 0.25 g/支), 顺铂注射液(南京制药有限公司, 2 mg/支), 脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)。检测T淋巴细胞亚

群所用FACSAria型流式细胞仪及试剂盒均购自美国BD公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者采用改良式Seldinger技术经皮穿刺右侧股动脉, 穿刺成功后置入5 F导管鞘, 送入5 F肝动脉导管常规行腹腔干动脉造影, 观察肝动脉走行、肿瘤供血血管情况以及肿瘤染色, 对肿瘤供血动脉显示不清, 选择靶血管困难时可采用同轴微导管技术, 将3 F微导管送入肿瘤供血动脉内进行造影。怀疑有异常供血血管的, 给予肠系膜上动脉、膈动脉、右肾动脉等造影, 尽量找到所有肿瘤供血动脉并予以栓塞。明确肿瘤供血动脉后, 先行灌注化疗药物, 包括丝裂霉素16 mg, 氟尿嘧啶1 g, 顺铂80 mg, 然后将导管选择至肿瘤供血动脉, 透视下缓慢注入超液化碘油进行栓塞, 对肿瘤供血动脉分流量仍较大的病灶, 给予明胶海绵(1/3-1/2块)栓塞。观察组患者在手术前3 d开始接受脾多肽注射液治疗, 用法为10 mL脾多肽注射液溶于500 mL的5%葡萄糖注射液中静脉滴注, 1次/d, 2 wk为一疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者的术后不良反应以及并发症, 包括术后的一般临床症状, 如肝区疼痛、发热、恶心呕吐情况。另外所有入组患者均于术前1 wk内及术后4 wk抽取空腹外周静脉血采用流式细胞计数仪检测T淋巴细胞亚群指标, 包括CD3⁺ T淋巴细胞、CD4⁺ 淋巴细胞、CD8⁺ 淋巴细胞、天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞及CD4⁺/CD8⁺比值。

术前1 wk内检查甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值及上腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT), 术后4 wk复查AFP值并行上腹部增强CT测量肿瘤体积大小, 肿瘤反应根据mRECIST评价标准统一标准评估。以测量病灶增强区域为准, 按照肿瘤治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR): 目标病灶动脉期增强显影均消失; 部分缓解(partial response, PR): 动脉期增强显影病灶直径总和缩小≥30%; 稳定(stable disease, SD): 缩小未达PR或增大未达PD; 进展(progressive disease, PD): 动脉期增强显影病灶直径总和增加≥20%或出现新病灶。

统计学处理 应用SPSS15.0统计软件对数据进行数据分析, 两组病例计量数据以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料的比较

表 2 两组治疗后不良反应对比 $n(\%)$

分组	发热	恶心呕吐	食欲减退	疼痛	乏力
观察组	6(20)	12(40)	16(53)	18(60)	15(50)
对照组	8(27)	20(67)	24(80)	17(57)	23(77)
P 值	0.542	0.038	0.028	0.793	0.032

表 3 两组治疗后瘤体变化 ($n = 30$)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
观察组	5	14	8	3	63.3
对照组	6	10	10	4	53.3

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展。

采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后反应 两组患者术后均有不同程度的疼痛、发热、恶心呕吐等反应, 对症处理后逐渐缓解。术后均予保肝、补液支持治疗, 均无感染、肝肾功能损害加重等情况出现。两组术后反应行 χ^2 检验进行分析(表2), 两组间发热、恶心呕吐、食欲减退、乏力差异有统计学意义($P < 0.05$), 可以认为两组患者术后总体不良反应发生率有差异, 观察组均较对照组发生率低。治疗前观察组KPS评分为 80.7 ± 9.2 分, 对照组 79.3 ± 8.4 分, 两组差异无统计学意义, 治疗后观察组患者KPS评分平均 89.3 ± 6.8 分, 对照组平均 84.7 ± 5.9 分, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 肿瘤反应 TACE治疗术后两组患者肿瘤体积发生了不同程度的变化, 其中观察组的缓解率(CR+PR)为63%, 高于对照组的53%, 但采用 χ^2 检验对两组的缓解率进行检验得出: $\chi^2 = 1.123$, $P = 0.772 > 0.05$; 认为两组间差异无统计学意义(表3)。观察组术前检测AFP值 $988.74 \mu\text{g/L} \pm 182.32 \mu\text{g/L}$, 术后AFP值 $336.34 \mu\text{g/L} \pm 152.15 \mu\text{g/L}$, 对照组术前术后AFP值分别为 $1042.81 \mu\text{g/L} \pm 145.52 \mu\text{g/L}$, $402.34 \mu\text{g/L} \pm 197.23 \mu\text{g/L}$, 两组术后AFP值均下降, 但两组术前比较及术后比较均 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

2.3 免疫指标 两组治疗前T细胞亚群及NK细胞比较差异无统计学意义, 治疗后比较, 观察组患者的 $\text{CD}3^+$ 淋巴细胞、 $\text{CD}4^+$ 淋巴细胞、

$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值及NK细胞均明显高于对照组, 而 $\text{CD}8^+$ 淋巴细胞数量显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

TACE术是治疗中晚期肝癌常用的治疗方法, 其疗效和价值已获得广泛认可^[2], 但多次TACE术对肝功能的损害以及化疗药物的不良反应, 都会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害^[1,3], 这些损害不同程度的影响到患者的耐受性和依从性, 进而影响患者的生活质量和治疗效果。而TACE术后效果与患者的免疫状态关系密切, 良好的免疫功能状态可增强治疗效果, 减少复发^[4]。因此这些都提示我们在原发性肝癌TACE术治疗期间应适时对免疫功能低下者给予免疫增强剂, 改善机体的免疫状态, 提高疗效。目前结合免疫治疗的综合治疗方法已经是肝癌治疗的重要研究方向^[5-7]。

恶性肿瘤的发生发展与机体免疫能力有重要关联, 其中T淋巴细胞介导的细胞免疫是肿瘤免疫的主要方面^[8], 研究表明原发性肝癌患者机体免疫能力均有不同程度降低^[9-11], 而TACE手术创伤可使其进一步受到抑制。相比健康人群, 原发性肝癌患者 $\text{CD}3^+$ 细胞、 $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 明显降低, $\text{CD}8^+$ 细胞升高, NK细胞数量明显下降, 并存在Th1/Th2漂移现象, 外周血中Th2型细胞占优势, 抑制了Th1型细胞抗肿瘤免疫效应^[12]。这对肿瘤的发生、发展、治疗及预后有着直接影响^[13], 可能导致癌细胞逃避机体免疫系统的监控而得以存活。 $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}8^+$ 细胞分别是辅助性T细胞(T_H)和抑制性T细胞(T_S)的前体, NK细胞是机体免疫监视功能的主要细胞, 本身既是杀伤肿瘤细胞的效应细胞, 能够调节骨髓干细胞、胸腺细胞和B细胞的分化, 其产生的白介素-2(interleukin 2, IL-2)和干扰素等细胞因子可有效杀伤肿瘤细胞。而IL-2是所有T细胞亚群的生长因子, 能够保证T细胞的存活和增殖,

应用要点

脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌是一种新的综合治疗方法, 可以明显改善术后一般状况和免疫异常, 为延长生存期、减少肿瘤复发提供了新的希望和思路。

■名词解释

TACE: 是将导管选择性插入到肿瘤供血靶动脉后, 注入适量的栓塞剂及抗癌药物或药物微球, 使靶动脉闭塞, 达到肿瘤组织缺血坏死的作用, 称之为TACE.

表 4 两组治疗后T淋巴细胞亚群变化 (n = 30, mean ± SD)

分组	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
观察组	治疗前	59.03 ± 10.5	34.33 ± 4.20	25.47 ± 4.20	1.73 ± 0.37	17.98 ± 3.64
	治疗后	63.37 ± 8.38 ^{ac}	38.20 ± 5.60 ^{bc}	24.17 ± 4.05 ^c	1.92 ± 0.47 ^{ad}	20.34 ± 5.46 ^{ac}
对照组	治疗前	58.55 ± 10.2	35.17 ± 4.90	25.43 ± 3.67	1.62 ± 0.34	17.65 ± 2.98
	治疗后	59.02 ± 8.41	35.30 ± 5.80	26.23 ± 4.26	1.57 ± 0.23	—

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 观察组术前; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 对照组术后. NK: 天然杀伤细胞.

增强活化的T细胞产生干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)和IFN-β等细胞因子, 还能诱导或促进NK等多种细胞毒性细胞活性, 共同发挥抗肿瘤作用.

本研究观察组联合使用脾多肽以增强患者免疫功能, 并通过观察T细胞亚群变化观察其对原发性肝癌免疫功能的作用. 脾多肽是由健康小牛脾脏提取物所制成, 脾脏是哺乳动物的外周免疫器官, 其中含有丰富的细胞营养成分及细胞因子, 特别是细胞中的免疫调节因子等小分子多肽. 研究证实脾多肽能够使小鼠脾脏及胸腺增重, 刺激淋巴细胞增殖, 具有明显增强免疫力的作用^[14]. 可见脾多肽具有天然生物活性, 对机体免疫功能有调节作用, 能够激活免疫系统, 增强机体非特异性免疫功能, 促进T淋巴细胞成熟, 还可增强NK细胞的细胞活性, 调节淋巴细胞和巨噬细胞功能, 从而提高整体免疫能力及抗癌能力, 现于食管癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤辅助治疗获得了不错的临床疗效^[15-17].

原发性肝癌患者TACE术后出现显著的T淋巴细胞亚群功能减退, 并由病灶大小及治疗情况减少程度轻重不一, 但在术后4 wk均逐渐恢复或接近术前水平^[18-20], 此时监测T淋巴细胞亚群及NK细胞变化可以清楚反映出联合应用脾多肽注射液对TACE术后患者近期免疫功能改善作用. 本研究对照组T细胞亚群及NK细胞变化同文献报道一致, 而应用脾多肽治疗的观察组患者在术后4 wk时显著高于对照组患者, CD4⁺、CD3⁺细胞, CD4⁺/CD8⁺比值和NK细胞都有明显提高, CD8⁺细胞明显降低, 差异有显著的统计学意义. 这一结果充分说明脾多肽具有维护机体细胞免疫功能的作用, 与TACE术联合应用可提高患者近期T淋巴细胞亚群功能并促进其恢复. 本研究结果还显示, 研究组的体力状态也优于对照组, 研究组的不良反应

少于对照组, P均<0.05. 观察组患者的KPS评分显著高于对照组, 表明脾多肽注射液对改善由化疗不良反应导致的全身状况下降有一定作用. 另外, 肝癌患者往往伴有脾功能亢进症状, 白细胞、血小板计数低下, 近年来, 脾多肽注射液改善和提高血小板的治疗性作用也被证实^[21], 而于恶性肿瘤化疗后, 给予小剂量脾多肽治疗可刺激骨髓细胞增殖, 提高造血功能, 有效缩短血小板恢复的时间, 提高化疗后血小板的最低值, 从而提高患者全身状况.

机体的免疫系统具有清除肿瘤的作用, TACE术后肿瘤细胞大部分被清除后, 机体对肿瘤的负荷明显降低, 这时增强机体的抗肿瘤免疫功能则能清除微小残留病灶或明显抑制残留肿瘤细胞的增殖. 本研究结果提示, TACE联合脾多肽注射液治疗不可切除性原发性肝癌患者, 肿瘤控制率较单纯TACE治疗高(63.3% vs 53.3%), 但可能是由于样本量不够大, 术后肿瘤控制率及AFP值统计分析显示差异无统计学意义, 有待进一步大样本研究探讨.

总之, 在原发性肝癌介入治疗期间, 联合应用脾多肽注射液, 可以显著改善患者的全身状况, 有效提高原发性肝癌患者TACE术后近期的免疫功能, 进而增强疗效抑制肿瘤复发.

4 参考文献

- 1 廖娟, 王春晖, 李肖, 孟文彤. 经导管肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者细胞免疫及调节T细胞的影响. 肝脏 2011; 16: 198-201
- 2 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469 [PMID: 16890600]
- 3 张雁, 康骅, 李非, 罗斌. 辅助化疗对肿瘤患者体液免疫的影响. 中国医药 2013; 8: 818-820
- 4 周伟平, 吴孟超, 陈汉, 姚小平, 钱光相, 杨甲梅, 屠

- 振兴, 崔贞福. 肝癌切除加免疫化疗对术后复发的影响. 中华外科杂志 1995; 33: 35-37
- 5 Korangy F, Höchst B, Manns MP, Greten TF. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 345-353 [PMID: 20528121]
 - 6 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展. 中国实用外科杂志 2011; 31: 742-747
 - 7 李艳丽. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌TACE术前术后T淋巴细胞亚群的影响. 实用癌症杂志 2009; 24: 512-513
 - 8 陈复兴, 刘军权, 周忠海, 张南征, 张国龙, 李晓洲. 癌症患者T细胞亚群的临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2002; 18: 55
 - 9 刘尚梅, 赵建军, 杨晓洁, 胡敬群. 肝细胞肝癌对机体细胞免疫的影响. 实用癌症杂志 2005; 20: 68-70, 74
 - 10 Shen X, Li N, Li H, Zhang T, Wang F, Li Q. Increased prevalence of regulatory T cells in the tumor microenvironment and its correlation with TNM stage of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1745-1754 [PMID: 20221638]
 - 11 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303]
 - 12 黄萍, 陈铭声, 牛杰, 安银东, 顾娟玲. 原发性肝癌患者Th1/Th2亚群研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 2901-2903
 - 13 Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 451-458 [PMID: 19936602]
 - 14 李茂辉, 卢桂华, 赵卓夫, 江宁, 徐立民. 羊脾多肽对小鼠免疫功能的影响. 中国公共卫生 2005; 21: 1099-1100
 - 15 谢小卫, 李卫玲, 赵金, 南永刚, 杨怡萍, 石雪芹. 脾多肽联合放疗治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响. 现代肿瘤医学 2015; 23: 326-328
 - 16 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 王文权, 徐华祥, 项金峰, 徐近, 倪泉兴, 虞先濬. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响. 中国癌症杂志 2014; 24: 906-913
 - 17 宋伟安, 查鹏, 李学昌, 刘军强, 文锋, 李军, 岳彩迎, 王伟. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后辅助化疗中的临床应用观察. 北京医学 2015; 37: 188-190
 - 18 杨茂, 郭志, 司同国, 邢文阁, 刘方, 李保国, 于海鹏. 动脉化疗栓塞联合CIK细胞过继免疫治疗对中晚期肝癌患者免疫功能的影响. 介入放射学杂志 2011; 20: 116-119
 - 19 李虎子, 郭志, 王海涛, 司同国, 刘长富, 于海鹏. 肝细胞癌患者TACE后外周血调节性T细胞水平对预后的影响. 介入放射学杂志 2012; 12: 998-1001
 - 20 张功霖, 赵卫. 介入治疗肝癌对免疫功能影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3225-3230
 - 21 王虹, 赵德, 李峰, 周景. 脾多肽注射液治疗特发性血小板减少性紫癜临床研究总结. 中国社区医师(医学专业) 2010; 12: 99

同行评价

作者对部分TACE治疗患者使用脾多肽注射液, 并对治疗前后T淋巴细胞亚群及天然杀伤(natural killer, NK)细胞进行FACS分析, 证实脾多肽注射液可提高TACE治疗患者的CD3⁺淋巴细胞、CD4⁺淋巴细胞及NK细胞, 降低CD8⁺淋巴细胞, 具有一定的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胆囊形态折叠与胆囊结石的关系

梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁

背景资料

胆囊结石的形成机制比较复杂, 目前研究较多的是与代谢紊乱(高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病)、胆囊动力学异常、遗传基因、寄生虫、细菌感染等因素; 在临床工作中常发现胆囊结石的患者伴有胆囊形态的折叠。

梁法生, 兰云霞, 梁杰, 丁洁, 大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科 辽宁省大连市 116001

张博, 大连医科大学附属大连市中心医院超声科 辽宁省大连市 116003

梁法生, 主任医师, 医学博士, 主要从事肝胆微创外科的工作与研究。

作者贡献分布: 梁法生进行课题设计; 资料收集由梁法生与张博完成; 临床研究过程由丁洁、张博、兰云霞及梁法生完成; 论文数据统计学处理由梁杰完成; 论文写作由梁法生完成。

通讯作者: 梁法生, 主任医师, 116001, 辽宁大连市中山区五五路61号, 大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科。
lfs82666@126.com
电话: 0411-82718822-3308

收稿日期: 2016-04-05
修回日期: 2016-04-15
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation

Fa-Sheng Liang, Bo Zhang, Yun-Xia Lan, Jie Liang, Jie Ding

Fa-Sheng Liang, Yun-Xia Lan, Jie Liang, Jie Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Bo Zhang, Department of Ultrasound, the Affiliated Dalian Central Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116003, Liaoning Province, China

Correspondence to: Fa-Sheng Liang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University, 61 Wuwu Road, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. lfs82666@126.com

Received: 2016-04-05

Revised: 2016-04-15
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between morphologically folded gallbladder and gallstone formation.

METHODS: A case-control study was performed in 169 patients with cholecystolithiasis who underwent laparoscopic cholecystectomy (stone group) and 200 healthy persons without cholecystolithiasis who underwent physical examination (control group) from January 2013 to December 2014 in the Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University. Criteria for the diagnosis of folded gallbladder included: (1) ultrasonography showed separation of the gallbladder in the control group, while CT and laparoscopic examinations showed that the angle between the long axis of the gallbladder and the folded part was $\geq 60^\circ$ in the observation group; and (2) adenomyoma of the gallbladder was excluded pathologically. According to the proportion of the cube of the affected gallbladder, the morphologic folding was classified as 1/4, 1/3, 1/2, and 2/3. The type of cholecystolithiasis was also classified.

RESULTS: There were 54 (32%) cases of folded gallbladder in the stone group and 14 (7%) cases in the control group, and there was a significant difference between the two groups. There were 6 cases with 1/4 folding, 18 cases with 1/3, 13 cases with 1/2, and 17 cases with

同行评议者

郭林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

2/3. There were 52 cases of folding towards the right and 2 cases of folding towards the left. According to the type of cholecystolithiasis, there were 32 ($n = 54$, 59.3%) cases of bile pigment calculus in the folded gallbladder group and 46 ($n = 115$, 40%) cases in the non-folded group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Folded gallbladder has a high incidence rate in patients with gallstones and is one of major risk factors for gallstone formation. The rate of bile pigment calculus is high in patients with folded gallbladder.

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

Key Words: Folded gallbladder; Gallstone; Gallstone formation

Liang FS, Zhang B, Lan YX, Liang J, Ding J. Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2390-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2390>

摘要

目的: 探讨胆囊形态折叠与形成胆囊结石的关系。

方法: 随机将2013-01/2014-12大连市友谊医院肝胆外科169例因胆囊结石行腹腔镜胆囊切除的病例进行了分析(结石组), 观察胆囊形态的变化, 有无胆囊折叠, 并与同期健康体检无胆囊结石人群200名(对照组随机)对比。胆囊折叠诊断标准: (1)对照组术前胆囊超声检查评估, 可见胆囊内有分隔; 结石组术前超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)结合术中腹腔镜检查: 胆囊折叠部分纵轴与胆囊纵轴交角 $\geq 60^\circ$; (2)病变处除外胆囊腺肌症(结合术后病理)。根据病变占胆囊的体积分析折叠1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 并对其结石类型进行了分析。

结果: 在结石组发现有胆囊折叠54例, 占32%, 与对照组(14例, 7%)相比有统计学意义($\chi^2 = 37.94, P < 0.05$)。折叠占胆囊1/4者6例, 1/3者18例, 1/2者13例, 2/3者17例。向左折叠2例, 余为向右折叠。结石类型: 折叠病例中胆色素及胆色素为主的结石32例($n = 54$, 占59.3%), 而非折叠胆囊结石患者胆色素及胆色素为主的结石46例($n = 115$, 占40.0%), 相比有统计学意义($\chi^2 = 5.49, P < 0.05$)。

结论: 胆囊形态折叠在胆囊结石患者中占比较高的比例, 是形成胆囊结石的重要因素之一, 并且胆色素结石比例高于胆固醇结石。

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

关键词: 胆囊形态折叠; 胆囊结石; 结石成因

核心提示: 在胆囊结石患者中, 胆囊形态折叠发病率高于同期体检患者, 且折叠患者胆囊结石成分以胆色素为主, 因此本研究认为胆囊形态折叠是形成胆囊结石的重要因素之一。

梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁. 胆囊形态折叠与胆囊结石的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2390-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2390>

0 引言

近年来日益重视胆囊形态结构在结石形成中的病理意义, 认为胆囊结石的形成并不完全依赖于胆汁物理化学方面的改变, 胆囊本身也起着非常重要的作用。我们在对169例胆囊结石患者行胆囊切除术, 发现胆囊形态变化者即胆囊折叠54例, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机对2013-01/2014-12大连市友谊医院肝胆外科169例胆囊结石行腹腔镜胆囊切除的病例进行了分析(结石组), 并与同期健康体检无胆囊结石人群200名(对照组随机)对比, 观察胆囊形态的变化, 有无折叠。结石组: 女性103例, 男性66例; 年龄16-92岁, 平均51岁 ± 15 岁。所有患者有右上腹痛症状, 术前检查: 肝胆超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT), 部分病例行磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查。对照组: 女性108例, 男性92例; 年龄22-78岁, 平均47岁 ± 12 岁, 常规行胆囊超声检查。

1.2 方法

1.2.1 胆囊形态变化折叠诊断标准: (1)对照组术前胆囊超声检查评估, 可见胆囊内有分隔, 胆囊折叠部分纵轴与胆囊纵轴交角 $\geq 60^\circ$; 结石组术前超声、CT结合术中腹腔镜检查; (2)病变处除外胆囊腺肌症(结合术后病理); (3)根据病变占胆囊的体积分析折叠1/4, 1/3, 1/2, 2/3。

1.2.2 分析指标: (1)将结石组和对照组胆囊折

■ 相关报道

Park等报道了胆囊纵轴与胆囊管成角 $>90^\circ$ 、胆囊管直径 <5 mm时结石发病率显著增加。因此, 胆囊形态的异常与结石形成的关系应得到重视和研究。

应用要点

发现有折叠而未形成结石的患者, 预防和积极治疗由于折叠引起的慢性胆囊炎, 可以预防结石的形成. 已形成胆囊结石的患者行保胆取石胆囊部分切除术即针对病因治疗(严格适应症), 有可能降低术后结石的复发率.

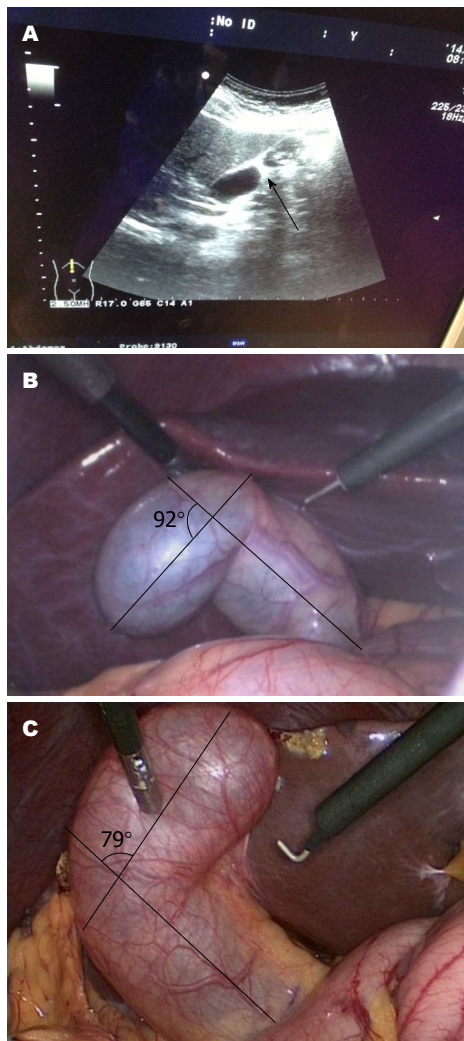


图1 胆囊折叠情况. A: 术前超声示胆囊体二分之一处有分隔(箭头示分隔); B: 术中腹腔镜下可见胆囊向右折叠92°远端有结石; C: 腹腔镜下胆囊体二分之一处向左折叠79°.

叠的阳性率对比; (2)对胆囊折叠组与非折叠组胆囊结石其类型进行了分析和对比.

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计学分析, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组胆囊折叠发生率比较 结石组中发现有胆囊折叠54例($n=169$, 占32%), 与对照组14例($n=200$, 占7%)相比($\chi^2=37.94$, $P<0.05$)有明显差异, 结石组折叠占胆囊1/4者6例, 1/3者18例, 1/2者13例, 2/3者17例; 向左折叠2例, 占3.7%, 余为向右折叠畸形(图1).

2.2 结石类型 胆囊折叠组以胆色素和胆色素为主的结石32例($n=54$, 胆色素占59.3%, 胆固醇和胆固醇为主的结石22例, 占40.7%), 与非折

叠组胆囊结石患者相比($n=115$, 胆色素结石46例, 占40%, 胆固醇结石69例, 占60%)差异有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

在多年的临床工作中发现胆囊结石常伴有胆囊形态的变化即折叠, 为了研究其二者关系, 对本治疗组近两年来胆结石手术的患者进行了研究, 发现术前超声或CT检查表现为胆囊内分隔明显者, 术中腹腔镜下可见胆囊折叠. 我们观察到正常情况下胆囊底部向右游离折叠, 但很少 $>45^\circ$, 当其病变部位与胆囊纵轴的交角 $\geq 60^\circ$ 以上, 其发生率高达32%, 与体检对照组7%有明显差异, 说明其与结石的形成密切相关. 目前胆囊形态的变化与结石形成的关系研究较少, Park等^[1]发现胆囊管与胆囊纵轴交角 $>90^\circ$ 且胆囊管直径 $<5\text{ mm}$ 时胆囊内结石数量明显增加, 证实了胆道形态改变与结石形成的关系.

胆囊折叠与局限性胆囊腺肌症区别有二, 一是胆囊形态, 前者病变胆囊以折叠为主, 大多病变处伴有胆囊慢性炎症, 后者则以胆囊局限性增厚为主, 折叠不明显; 二是病理变化, 前者主要是胆囊壁纤维化和慢性炎症细胞浸润, 后者则以胆囊上皮和平滑肌的增生为主. 二者术前超声检查区别: (1)前者折叠部与胆囊纵轴折叠成角, 后者无折叠不成角; (2)后者以胆囊壁增厚为主, 前者以折叠部慢性炎症为主. 至于折叠形成的原因可能与遗传有关; 以下是其形成结石的主要病理变化和因素.

3.1 胆囊折叠导致胆汁淤积 从胆汁流变特性的角度, 可知胆汁淤积在胆囊结石发病学上的意义. 胆汁淤积后, 黏度增高, 有利于糖蛋白分子间的拟网状结构作用, 对胆红素、胆固醇和卵磷脂等小分子束缚网络以及微泡的限制和直接作用, 从而促进结石的形成^[1,2].

3.2 胆囊折叠导致胆囊收缩功能减弱 胆囊收缩功能减弱, 其原因与胆囊折叠后胆汁淤积有直接关系. 在成石过程中, 胆囊收缩功能减弱是结石形成的因素而不是结果. 正常胆囊具有完备的功能调节, 构成了对胆石形成的自我防御机制, 其中包括了胆囊收缩可排出液体及收缩形成的结晶物. 反言之, 一些晶体物长时间与上皮膜接触, 引起胆囊腔功能紊乱, 更易形成结石^[2,3].

3.3 胆囊折叠导致慢性胆囊炎后者是形成结石的因素之一 折叠导致胆汁淤积, 可以引起细菌感染以及胆汁物理化学性刺激, 均可以导致慢性胆囊炎的形成, 后者是形成结石的重要因素之一^[4,5]. 感染胆汁中的细菌产生大量 β -葡萄糖醛酸苷酶, 将胆汁中的结合胆红素水解为非结合胆红素和葡萄糖醛酸, 前者的羧基与胆汁中的钙离子结合, 而析出胆红素钙, 感染胆汁中的糖蛋白, 再将胆红素钙及沉淀颗粒凝聚在一起而形成胆色素结石. 此外, 炎症可刺激胆囊上皮过度分泌黏蛋白, 后者在感染条件下是一种有效的促成核因子, 他们和坏死脱落的黏膜、细菌、病毒等构成一个核心, 促成了胆红素的结晶或沉淀, 在结石形成过程中起重要作用^[6-9]. 在本组病例中, 以胆色素结石为主, 有别于以胆固醇结石为主的胆囊结石.

3.4 胆囊解剖特点导致胆囊以及底部最易病变以至形成结石 在胆囊折叠中, 胆囊底部与部分体部呈游离状, 仅颈部及部分体部经系膜与肝脏相连, 由于系膜的存在, 加大了胆囊与肝脏间的距离, 结果不论是站位或是卧位, 因重力的作用, 胆囊底部常常处于相对于颈部较低的位置^[10], 导致底部的成核及成石物质淤积不易引流^[1,7]. 另外, 底部属于神经、血管束末端的位置, 因其血供少、收缩功能减弱^[10], 易形成慢性炎症及结石, 因此, 临床上见到折叠的胆囊, 病变在底部且慢性炎症较重, 而近端胆囊往往较好.

未来外科发展是微创化、功能化, 强调保护器官的功能. 发现有折叠而未形成结石的患者, 预防和积极治疗由于折叠引起的慢性胆囊炎, 可以预防结石的形成, 为胆囊结石的预防和正确治疗提供理论依据. 作者正在尝试腹腔镜胆囊部分切除术保胆治疗胆囊结石, 针对形成结石的病因治疗, 即切除折叠部分, 保留胆囊的正常部分, 来降低保胆术后结石复发率, 近期取得了较好的结果, 需较长时间随访.

胆囊结石的形成与多种因素有关, 如遗传、饮食、性别、年龄、胆道感染、胆道寄生虫、胆汁淤积、胆道动力学异常、胆道异物等^[11-15]. 在我们的研究中, 证实了其胆囊形态变化即折叠有着密切的关系, 而在对照组虽有胆囊折叠, 但没有形成结石, 说明折叠不是

形成结石的唯一因素; 但随着年龄的增长, 这些患者形成结石的概率可能会增加, 需长期随访观察.

4 参考文献

- 1 Park JS, Lee DH, Lim JH, Jeong S, Jeon YS. Morphologic factors of biliary trees are associated with gallstone-related biliary events. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 276-282 [PMID: 25574102 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.276]
- 2 Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder. *Lab Invest* 2015; 95: 124-131 [PMID: 25502177 DOI: 10.1038/labinvest.2014.140]
- 3 Wang B, Ding YM, Wang CT, Wang WX. Role of ROCK expression in gallbladder smooth muscle contraction. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2907-2911 [PMID: 25955570 DOI: 10.3892/mmr.2015.3726]
- 4 宗春辉, 吴尚为, 张辰, 李东华, 刘洪斌. 胆囊结石患者主要感染病原菌谱分析. *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 467-470
- 5 周辉芳, 张晓玲, 史美媛. 胆囊结石病因与致石疾病研究进展. *河北医科大学学报* 2010; 31: 1029-1032
- 6 王伟, 朱建华, 韩江, 吴衍, 丁佩芬. 胆囊结石与胆囊壁黏膜幽门螺杆菌定植的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2064-2068
- 7 Peng Y, Yang Y, Liu Y, Nie Y, Xu P, Xia B, Tian F, Sun Q. Cholesterol gallstones and bile host diverse bacterial communities with potential to promote the formation of gallstones. *Microb Pathog* 2015; 83-84: 57-63 [PMID: 25959528 DOI: 10.1016/j.micpath.2015.05.002.00258-13]
- 8 李帅, 张东. 胆囊结石的外科治疗进展. *医学综述* 2015; 21: 1625-1627
- 9 Gonzalez-Escobedo G, Gunn JS. Gallbladder epithelium as a niche for chronic *Salmonella* carriage. *Infect Immun* 2013; 81: 2920-2930 [PMID: 23732169 DOI: 10.1182/IAI.00258-13]
- 10 金绍岐, 夏穗生. 实用外科解剖学. 西安: 世界图书出版公司, 2007: 366
- 11 de Bari O, Wang TY, Liu M, Paik CN, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13: 728-745 [PMID: 25332259]
- 12 Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, Motamed N, Saeedian FS, Pirzad R, Abedi K, Maadi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Khonsari M. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. *Arch Iran Med* 2014; 17: 750-754 [PMID: 25365614 DOI: 0141711/AIM.006]
- 13 乔铁, 罗小兵, 马瑞红, 郑培明, 罗振亮, 杨柳青. 华支睾吸虫卵的形态变化、存活状况与胆囊结石形成的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 35-43
- 14 古应超, 何小东, 于健春, 康维民, 陶连元, 武峤. 北京地区代谢因素与胆囊结石患病风险的病例对照研究. *中国医学科学报* 2012; 34: 38-40
- 15 Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner* 2015; 259: 15-19, 2 [PMID: 26455113]

同行评价

文章主要从胆囊折叠形态对于胆囊结石形成作用, 从统计分析和病理生理上分别阐述, 证实了胆囊结石与胆囊形态变化即折叠有着密切的关系, 具有一定的临床和教学意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

背景资料

重症急性胰腺炎病情发展迅速, 预后差, 较易出现器官功能障碍等症, 且病死率高。该病在急性胰腺炎患者所占比例约为25%, 而死亡率高达25%以上, 并且有80%的患者会出现器官功能衰竭症状, 给其生命安全带来严重威胁。

王仲征, 应武江, 孟祥娣, 奉化市中医医院消化内科 浙江省奉化市 315500

王仲征, 副主任中医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 此课题由王仲征设计; 研究过程及数据分析由王仲征、应武江和孟祥娣共同实施完成; 本论文写作由王仲征完成。

通讯作者: 王仲征, 副主任中医师, 315500, 浙江省奉化市中山路22号, 奉化市中医医院消化内科。www.wtwtwt@sina.com
电话: 0574-88510502

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-12
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-12

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of compound Danshen injection combined with somatostatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis as well as their effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels.

METHODS: Ninety patients with severe acute pancreatitis treated at Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City were selected and randomly divided into an observation group and a control group. All patients received routine treatment. The control group was additionally given somatostatin, and the observation group was additionally treated with somatostatin combined with compound Danshen injection. Clinical effects, recovery of gastrointestinal function, serum TNF- α and IL-6 levels, complications, adverse reactions and mortality were compared between the two groups.

RESULTS: Serum TNF- α and IL-6 levels in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher and the improvement of gastrointestinal

Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Zheng Wang, Associate Chief Traditional Chinese Medicine Physician, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City, 22 Zhongshan Road, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. www.wtwtwt@sina.com

同行评议者

郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

function was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rates of complications and adverse reactions in the observation group were 8.89% and 5.67%, respectively, which were significantly lower than those in the control group (22.22% and 20.00%, respectively, $P < 0.05$). The mortality rate in the observation group was slightly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compound Danshen injection combined with somatostatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis can effectively reduce serum TNF- α and IL-6 levels, improve gastrointestinal function, and reduce adverse reactions and complications.

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

Key Words: Compound Danshen injection; Somatostatin; Severe acute pancreatitis; Gastrointestinal function; Serum factors

Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD. Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2394-2399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2394>

摘要

目的: 探究复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的影响。

方法: 选择在奉化市中医医院接受治疗的重症急性胰腺炎患者中选取90例作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 所有患者先进行一般治疗, 对照组在一般治疗的基础上行生长抑素治疗, 观察组行生长抑素联合复方丹参注射液治疗, 观察两组患者临床疗效、胃肠功能恢复情况和血清TNF- α 、IL-6水平、并发症和不良反应和死亡率。

结果: 两组患者治疗后血清TNF- α 、IL-6水平均比治疗前有下降, 其中观察组下降幅度比较明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组临床总有效率95.56%明显高于对照组

80.00%, 且肠胃功能改善情况明显优于对照组, 两组各项数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组并发症发生率和不良反应发生率分别为8.89%和5.67%, 显著低于对照组22.22%和20.00%($P < 0.05$); 观察组死亡率稍低于对照组($P > 0.05$)。

结论: 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎能够有效降低血清TNF- α 、IL-6表达水平, 改善胃肠功能, 减少不良反应和并发症状况, 临床综合疗效显著。

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

关键词: 复方丹参注射液; 生长抑素; 重症急性胰腺炎; 胃肠功能; 血清因子

核心提示: 本研究采用复方丹参注射液联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者进行治疗, 并和单纯生长抑素治疗对比临床疗效和对胃肠功能及肿瘤坏死因子- α 、白介素-6水平的影响, 旨在为临床重症急性胰腺炎治疗提供一种全新可靠方案。

王仲征, 应武江, 孟祥娣. 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2394-2399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2394>

0 引言

急性胰腺炎是临床上常见的一种急腹症, 是由于外界致病因素以及自身免疫失调引起的胰腺酶激活导致胰腺组织出现自身消化和水肿现象, 严重者会出现出血和坏死等炎症反应^[1]. 根据病情可以分为轻症急性胰腺炎以及重症急性胰腺炎两种, 前者具有自限性, 因此治疗预后好, 能够治愈, 而后者因为病情发展比较快, 容易出现器官功能障碍等症, 所以死亡率极高^[2]. 据统计^[3], 重症急性胰腺炎占急性胰腺炎的25%左右, 其死亡率高达20%以上, 大约80%的患者会出现器官功能衰竭症状, 严重威胁患者生命安全. 目前针对重症急性胰腺炎常采用胃肠减压、补液、抑酸等一般治疗. 在一般治疗基础上采用生长抑素治疗效果比较明确, 但是容易出现并发症和不良反应. 基于此, 很多学者提出^[4], 中西医结合治疗重症急性胰腺炎, 能够提高治疗效果, 降

■ 研发前沿

采用复方丹参注射液联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者进行治疗充分利用中西医结合优势, 安全高效改善治疗效果和胃肠功能, 且对炎症反应也有显著改善作用, 具有深入研究和推广应用价值。

■ 相关报道

复方丹参注射液中主要成分为丹参酮和丹参素, 具有多重应用价值, 不仅能够扩张微血管, 保护机体毛细血管内皮细胞, 还可活血化瘀、改善微循环等作用, 又能降低血液黏稠度, 阻止炎症反应。

低不良反应。本研究为了分析复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及其对胃肠功能恢复情况和血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的影响, 特对奉化市中医医院收治的90例患者进行分析, 为临床提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取奉化市中医医院2013-12/2014-12接收的重症急性胰腺炎患者90例作为研究对象, 其中男43例, 女47例, 年龄25-74岁, 平均年龄47.64岁 \pm 4.13岁, 急性生理与慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)评分为12-25分, 平均评分为17.64分 \pm 4.22分。按照随机数字表法分为观察组($n=45$)和对照组($n=45$), 观察组男20例, 女25例, 年龄26-74岁, 平均年龄48.56岁 \pm 5.04岁, APACHE评分为12-24分, 平均评分为16.88分 \pm 4.03分。对照组男23例, 女22例, 年龄25-73岁, 平均年龄46.66岁 \pm 4.22岁, APACHE评分为12-25分, 平均评分为18.06分 \pm 4.52分。两组重症急性胰腺炎患者临床基本资料相对比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。所有患者及其家属均同意参加本研究, 且经过本院伦理学会批准。西医诊断标准: 参照2004中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组在《中国急性胰腺炎诊断指南》^[5]中制定的重症急性胰腺炎相关诊断标准: 突发性、急性上腹胀痛、血清淀粉酶检测超出正常值3倍以上、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和超声检查显示急性胰腺炎病变, 符合上述三项标准者为急性胰腺炎, 同时伴有持续性器官功能障碍者可以诊断为重症急性胰腺炎。中医诊断标准: 参照2008年周仲瑛等主编的《中医内科学》^[6]中制定的重症胰腺炎中医证候诊断标准: (1)主症: 上腹剧痛、烦渴引饮、腹胀拒按、痛引腰背; (2)次症: 口干且黏、纳呆、大便秘结、呕恶、小便短黄; (3)舌脉象: 舌质红赤、苔黄腻、脉滑且涩。符合上述主症2项、次症1项、舌脉象1项者可确诊为重症胰腺炎中医病症。纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合上述重症急性胰腺炎西医诊断标准者; (2)年龄在24-75岁之内; (3)自愿接受治疗且愿意配合调

查者; (4)发病后2 d之内入院治疗者。排除标准: (1)对生长抑素或者复方丹参过敏者; (2)治疗依从性比较差者; (3)合并有严重心脑血管、肝肾等器官原发病者; (4)近期进行腹部外科手术者; (5)合并有晚期恶性肿瘤病变者。生长抑素, 成都天台山制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20053010, 规格: 0.25 mg/支; 复方丹参注射液, 浙江康恩贝制药股份有限公司, 批准文号: 国药准字Z33020529, 规格: 10 mL/支。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 临床对本组患者先实施基础治疗, 主要包括有禁食24 h、胃肠减压、营养支持、抑酸治疗、补液和纠正电解质平衡等, 必要时可以使用止痛药物和广谱抗生素。在上述治疗的基础上, 对照组给予生长抑素治疗, 具体方法为: 静脉滴注生长抑素0.25 mg/d, 1次/d, 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程; 而观察组在对照组基础上进行复方丹参注射液治疗, 具体方法为: 将20 mL复方丹参注射液混入250 mL 5%的葡萄糖注射液中, 静脉滴注, 1次/d, 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者胃肠功能恢复情况、临床治疗效果和治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平, 同时统计两组患者并发症和不良反应情况。其中血清TNF- α 、IL-6表达水平利用ELISA酶联免疫吸附试验进行检测, 严格按照试剂盒操作步骤进行检测。胃肠功能恢复情况主要通过肛门首次排气时间、胃肠减压引流量、肠鸣音恢复时间、首次自主排便时间四项指标进行分析; 记录并对比两组死亡率。

1.2.3 疗效评定标准: 参照2006年李乾构等主编的《中医消化病诊疗指南》^[7]中制定的相关疗效标准: 痊愈: 临床主要症状消失、身体体征检查恢复正常、CT等检查显示病变部位正常; 显效: 临床主要症状基本消失、身体体征检查基本恢复正常、CT等检查显示病变部位明显改善; 有效: 临床主要症状减轻、身体体征检查正在恢复、CT等检查显示病变部位好转; 无效: 临床主要症状、身体体征、CT等检查显示没有改善, 甚至更加严重。总有效率 = (痊愈+显效+有效)/总数 \times 100%。

统计学处理 本次研究所有数据均采用统计学软件SPSS16.0进行处理。计数资料

表 1 两组患者临床疗效对比 [$n = 45, n(\%)$]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	24(53.33)	10(22.22)	19(42.22)	2(4.44)	43(95.56) ^a
对照组	15(33.33)	7(15.56)	15(33.33)	9(20.00)	36(80.00)

^a $P < 0.05$ vs 对照组。表 2 两组患者治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平分析 (mean \pm SD, ng/L)

分组	TNF- α		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100.56 \pm 10.64	25.88 \pm 5.69 ^{bd}	122.66 \pm 11.45	34.07 \pm 6.64 ^{bd}
对照组	102.55 \pm 11.33	36.56 \pm 5.98 ^b	123.86 \pm 12.73	45.76 \pm 7.01 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。表 3 两组患者胃肠功能恢复情况对比 (mean \pm SD)

分组	肛门首次排气 时间(h)	胃肠减压引流 量(mL/d)	肠鸣音恢复 时间(d)	首次自主排便 时间(d)
观察组	15.43 \pm 3.64	650.24 \pm 40.56	2.14 \pm 0.84	2.06 \pm 0.66
对照组	24.49 \pm 5.48	544.87 \pm 32.14	3.32 \pm 1.14	3.54 \pm 0.82
t 值	9.24	13.60	5.59	9.43
P 值	0.00	0.00	0.29	0.00

用百分数(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用mean \pm SD来表示, 先进行方差齐性检验, 符合齐性检验者利用 t 检验, 不符合方差齐性检验采用非参数秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果及治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平对比 观察组治疗总有效率为95.56%, 比对照组80.00%高($P < 0.05$)(表1)。两组患者血清TNF- α 、IL-6表达水平平均比治疗前有明显下降, 观察组下降幅度相对更显著($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者胃肠功能恢复情况对比 观察组肛门首次排气时间、肠鸣音恢复时间、首次自主排便时间均比对照组短, 胃肠减压引流量较高, 胃肠功能恢复情况明显比对照组好($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者并发症和不良反应状况分析 观察组中有2例肾功能衰竭, 1例胰腺感染, 1例

急性呼吸窘迫, 总并发症率为8.89%, 对照组出现5例肾功能衰竭, 2例胰腺感染, 3例急性呼吸窘迫, 总并发症率为22.22%, 对照组并发症发生率明显高于观察组($P < 0.05$); 对照组出现3例恶心, 2例呕吐, 4例红斑, 总不良反应率为20.00%, 观察组出现1例恶心, 2例呕吐, 总不良反应率为5.67%, 观察组不良反应明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 死亡率对比 观察组治疗过程中有2例死亡, 死亡率为4.44%(2/45), 对照组有4例死亡, 死亡率为8.89%(4/45), 两组死亡率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.179, P = 0.673$)。

3 讨论

重症急性胰腺炎是由于自身胰腺消化障碍引起的器官功能异常疾病, 主要临床特征有腹痛腹胀、大便黏结、胰腺弥漫性出血和水肿、CT等影像检查胰腺病变、肠鸣音消失、胰腺组织坏死等, 常常伴有器官功能障碍, 致死率极高^[8]。其病因多种多样, 与遗传、环境、生活

■创新亮点

本研究将中成药复方丹参注射液和西医生长抑素联合用于重症急性胰腺炎患者治疗中, 具有较高学术价值, 且从胃肠功能、炎症因子、临床疗效、并发症、不良反应以及病死率等多方面指标全面探究此种治疗方案价值。

应用要点

本研究采用复方丹参注射液和生长抑素联合治疗, 着重观察对胃肠功能、炎症因子水平及对临床疗效和预后的影响, 对于传统医学在现代医疗中的综合应用具有较好的推广意义。

饮食、感染等有关。目前对于其发病机制还没有明确说法, 主要包括胰腺自身消化学说、细胞凋亡机制、微循环障碍、肠道细菌易位、炎症因子级联反应等学说, 大多数学者认为与炎症因子有关, 血清炎症因子能够触发人体炎症介质级联反应, 促进胰腺炎从局部病变延伸到全身性炎症反应以及器官功能障碍^[9,10]。血清TNF- α 是人体促炎细胞因子, 重症急性胰腺炎患者体内TNF- α 含量会明显升高, 影响纤溶反应, 促进毛细血管内形成血栓, 导致微循环障碍; IL-6属于IL的一种, 能够介导急性炎症反应, 机体IL-6分泌量过多会引起组织细胞损伤, 而且TNF- α 能够促进IL-6的释放^[11]。

祖国中医中没有急性胰腺炎这一病名, 但是对于其临床症状已有记载, 属于腹痛、胃脘痛、厥病等症范畴^[12]。《灵枢》中有云: “厥心痛, 腹胀满, 胃心痛也”和“厥心痛, 痛如以锥针刺其心”, 指出胃心痛主要症状是腹胀腹痛。另外《素问》^[13]中也有记载: “民病胃脘当心之痛, 上支两胁”说明胃脘痛症状为心腹痛, 延伸至左右。其发病机制在于酒食不节、情志不畅、外邪入体、胆石虫积等原因引起肝气郁结、热郁中焦、内传阴阳、肝胆蕴积化热, 在后期由于正气受损、气血两虚、肝胆气机不畅、脾胃失健等导致脏腑失调、气滞血瘀、肝胆湿热、胃肠热结等症, 不通则痛^[14]。

目前治疗重症急性胰腺炎主要采用胃肠减压、抑酸等常规治疗, 对于轻度患者效果比较好, 但是重症患者基本上只起到缓解作用。因此临床上大多结合生长抑素进行治疗, 生长抑素主要作用在于抑制机体胰腺分泌和炎症因子释放, 同时还可以降低胰管压力, 促进胆汁排出等作用, 从而达到缓解病情的目的。但是有研究发现^[15], 利用生长抑素治疗并发症和不良反应较多, 因此很多人提出中西医结合治疗, 临床效果明显得到改善。复方丹参注射液中主要成分为丹参酮和丹参素, 具有通行血脉、活血化瘀之功效, 能够行气止痛、祛瘀补虚, 有血中气药之称, 其现代药理作用有能够扩张微血管, 保护机体毛细血管内皮细胞, 具有活血化瘀、改善微循环等作用^[16]。此外, 另有重症急性胰腺炎小鼠模型实验证实^[17], 复方丹参注射液可通过改善胃肠功能促进机体快

速恢复, 还可抑制炎症反应, 减低血清TNF- α 和IL-6等因子水平, 以增强疗效, 同时降低病死率, 改善预后疗效。本研究最终结果也证实, 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎不仅可以有效降低血清TNF- α 、IL-6表达水平, 有效促进胃肠功能恢复, 还能够减少不良反应、并发症和死亡情况, 综合疗效明显提高。

4 参考文献

- 1 刘补报, 李得溪. 重症急性胰腺炎并发胰腺脑病的发病机制研究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 304-308
- 2 宋新苗, 杜奕奇, 陈燕, 董元航, 于齐宏, 湛先保, 郭晓榕, 李兆申. 重症急性胰腺炎新分类再评价的单一中心临床研究. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 8-11
- 3 Hawatmeh A, Alkhateeb A, Arqoub AA, Jumean K, Shaaban H. Gastrostomy tube migration complicated with acute pancreatitis: Two case reports with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016; 6: 48-50 [PMID: 27051623 DOI: 10.4103/2229-5151.177360]
- 4 薛萌, 刁云辉. 生长抑素联合复方丹参注射液治疗重症急性胰腺炎疗效研究. 中国医学工程 2015; 23: 182
- 5 王春友, 李非, 赵玉沛, 苗毅, 杨尹默. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 4-7
- 6 周仲瑛. 中医内科学. 北京: 中国医药出版社, 2008: 241
- 7 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国医药出版社, 2006: 175-180
- 8 高德鹏. 重症急性胰腺炎诊断与分类的临床研究. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 3265
- 9 Nikkila J, Rinta-Kiikka I, Rätty S, Laukkanen J, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Seppänen H, Nordback I, Sand J. Pancreatic morphological changes in long-term follow-up after initial episode of acute alcoholic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 164-170; discussion 170-171 [PMID: 24002755 DOI: 10.1007/s11605-013-2279-1]
- 10 韩海军, 朱利飞. 急性胰腺炎63例血浆炎症因子的变化特点及临床意义. 陕西医学杂志 2014; 43: 1235-1237
- 11 Yokoi Y, Kikuyama M, Kurokawa T, Sato T. Early dual drainage combining transpapillary endotherapy and percutaneous catheter drainage in patients with pancreatic fistula associated with severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2016 Mar 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27053007 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.007]
- 12 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831
- 13 苗彬, 崔乃强, 赵二鹏, 马涛, 赵光, 王心. 重症急性胰腺炎自然病程与中医辨证. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 141-148
- 14 王成喜, 陈立梅, 张译文, 朱崇晖. 早期应用通里攻下法对重症急性胰腺炎患者血清细胞因子的影响. 中国中医急症 2015; 24: 426-427, 435
- 15 王先坤, 李培武, 宴波, 王秉钧. 生长抑素联合加味

大黄承气汤治疗重症急性胰腺炎. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 15-17

16 臧泽林, 祝瑞, 黄文炼. 复方丹参注射液辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究. 世界中医药 2015;

10: 520-522

17 陈卫红, 王欣, 李瀚, 袁卫东, 程风华, 刘大基. 复方丹参注射液对重症急性胰腺炎大鼠的作用机制. 长春中医药大学学报 2012; 28: 204-205

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



■同行评价

复方丹参注射液联合生长抑素在重症急性胰腺炎患者治疗中应用具有多种作用和较高的推广价值, 且本研究设计合理, 实用性强, 临床指标观察全面, 为此种治疗方案推广应用打下坚实基础。

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

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素

吴梅鹤

背景资料

肠内营养是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式, 在临床上常作为危重症患者的首选营养支持方式, 但部分患者可发生腹泻现象, 其影响了肠内营养的应用效果, 延缓了病情的康复, 不利于其预后。

吴梅鹤, 龙泉市人民医院重症医学科 浙江省龙泉市 323700

吴梅鹤, 主管护师, 主要从事重症医学科临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文由吴梅鹤独立完成。

通讯作者: 吴梅鹤, 主管护师, 323700, 浙江省龙泉市中山西路23号, 龙泉市人民医院重症医学科。
wumeihe661@163.com

收稿日期: 2016-04-05
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition

Mei-He Wu

Mei-He Wu, Intensive Care Unit, the People's Hospital of Longquan, Longquan 323700, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-He Wu, Nurse-in-Charge, Intensive Care Unit, the People's Hospital of Longquan, 23 Zhongshan West Road, Longquan 323700, Zhejiang Province, China. wumeihe661@163.com

Received: 2016-04-05
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition.

METHODS: One hundred and eighty-five critically ill patients treated at our intensive care unit (ICU) from January 2014 and

December 2015 were enrolled for the study and divided into either an observation group (diarrhea) or a control group (non-diarrhea) according to the Hart diarrhea scoring method. General information, enteral nutrition and treatment data were compared between the two groups. Multivariate logistics regression analysis was performed to screen out risk factors for diarrhea.

RESULTS: Diarrhea occurred in 105 (56.8%) cases, most of which occurred in the first and second days after enteral nutrition and lasted 1-2 d. Hospital stay, the incidence of hypoalbuminemia, enteral nutrition infusion time, infusion volume, the rate of fasting before enteral nutrition, time of using antibiotics, application of a variety of antibiotics, the rates of using acid-inhibitory drug and oral potassium preparation in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the rate of gradually increasing enteral nutrition preparations in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was a significant difference in the infusion speed between the two groups ($P < 0.05$). Hypoalbuminemia, fasting before enteral nutrition, application of acid-inhibitory drug and oral potassium preparation were independent risk factors for diarrhea ($P < 0.05$), and gradually increasing enteral nutrition preparations was an independent protective factor ($P < 0.05$).

CONCLUSION: For critically ill patients given enteral nutrition, hypoalbuminemia, fasting before enteral nutrition, application

同行评议者

陈大伟, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

of acid-inhibitory drug and oral potassium preparation could significantly increase the risk of diarrhea. Gradual increasing of enteral nutrition preparations is recommended to reduce the risk of diarrhea.

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

Key Words: Diarrhea; Enteral nutrition; Intensive care unit; Risk factors

Wu MH. Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2400-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2400>

摘要

目的: 探讨住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素。

方法: 选取2014-01/2015-12于龙泉市人民医院重症监护室收治的185例危重患者为研究对象, 根据Hart腹泻计分法分为观察组(发生腹泻)和对照组(未发生腹泻)。比较两组患者的一般资料、肠内营养输注情况及治疗情况, 采用多因素Logistics回归分析筛选出患者出现腹泻的危险因素。

结果: 总共185例患者中有105例(56.8%)符合腹泻的诊断标准, 且多数发生在肠内营养开始第1-2天, 多持续1-2 d。观察组的住院时间、低蛋白血症发生率、肠内营养输注时间、输注量、肠内营养前禁食的比例、应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、应用抑酸药、口服钾制剂的比例均显著高于对照组, 肠内营养逐渐增量的比例显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的输注速度比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$), 肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P<0.05$)。

结论: 对于行肠内营养的危重症患者而言, 合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂可显著增加腹泻风险, 对此建议在肠内营养时逐渐增量, 以降低其风险。

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

关键词: 腹泻; 肠内营养; 重症监护室; 影响因素

核心提示: 本文研究发现肠内营养逐渐增量是腹泻发生的独立保护因素, 而肠内营养前禁食是其独立危险因素。

吴梅鹤. 住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2400-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2400>

0 引言

肠内营养是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式, 包括口服与经导管输入两种方式, 后者包括鼻胃管、鼻空肠管、鼻十二指肠管、胃空肠造瘘管等。与肠外营养不同, 肠内营养更符合机体代谢的生理特性, 安全性更高, 在临床上常作为首选的营养支持方式^[1], 尤其是对于危重患者而言, 其容易合并意识障碍、吞咽障碍等临床表现, 常难以自主正常进食, 而机体处于高消耗状态, 营养状况较差, 需要提供足够多的营养物质来维持体内代谢, 故多需要进行肠内营养来改善全身营养状况。但进行肠内营养患者可发生喂养不耐受(feed intolerance, FI)^[2], 出现不同程度的腹泻现象, 其不仅影响了肠内营养的应用效果, 加大了医务工作者的工作量, 还增加了患者的肛门、肛周皮肤的感染风险, 延缓了病情的康复, 不利于其预后^[3,4]。因此, 探讨行肠内营养的危重患者出现腹泻的危险因素, 为临床的早期防治提供参考依据, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于龙泉市人民医院重症监护室收治的185例危重患者为研究对象, 其中男104例, 女81例, 年龄18-90岁, 平均62.1岁±19.6岁。纳入标准: (1)所有经导管输入的患者均采用统一的输液泵进行输注; (2)进行肠内营养前每日排便次数正常; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)合并炎症性肠病、慢性肠炎、伤寒、副伤寒、短肠综合征、肠易激综合征、农药中毒、甲亢等与腹泻相关的疾病; (2)进行放疗或化疗的恶性肿瘤患者; (3)年龄<18岁。本研究中所有患者均签署知情同意书, 符合医学伦理学原则, 已通过龙泉市人民

■ 研究前沿

营养状况是临床上危重症患者的主要关注点, 目前通过鼻胃管或空肠管为主的肠内营养已经是ICU患者主要的营养支持方式, 与肠外营养相比, 其不仅能促进胃泌素、生长激素等的分泌, 保护胃肠道的结构和功能, 还在提高患者的人体内蛋白含量、增强免疫力等方面具有优势, 临床应用非常广泛。

■ 相关报道

陆文妍等研究报道对于进行肠内营养的ICU患者而言,合并低蛋白血症者的腹泻发生率高达60%,显著高于无低蛋白血症者的22.6%,是腹泻发生的一个重要因素。

表 1 Hart腹泻评分法 (分)

粪便量(mL)	成型便	半固体便	液体样便
<200	1	3	5
200-250	2	6	10
>250	3	9	15

医院伦理委员会批准。

1.2 方法 记录所有患者的性别、年龄、入住科室、住院时间、是否存在低蛋白血症、糖尿病史等基线资料,输注途径、方式、种类、时间、每日平均用量、速度、是否逐渐增量、肠内营养前是否禁食等肠内营养情况,应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、呼吸机、灌肠、抑酸药、口服钾制剂及肠道益生菌等治疗情况。根据Hart腹泻计分法^[5]来评估腹泻状况,其总分是当天每次排便的分数之和,每次排便均按表1进行评分,若当天总分 ≥ 12 分则判断患者存在腹泻,归为观察组,记录其腹泻次数、开始时间、持续时间等,若患者给予肠内营养后每日总分均 < 12 分,则判断患者未发生腹泻,归为对照组。比较两组患者的一般资料、肠内营养输注情况及治疗情况。

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析,计数资料若呈无序分布则采用 χ^2 检验,若为等级资料则采用秩和检验。计量资料以mean \pm SD表示,两组比较用 t 检验。采用Logistics回归分析筛选出患者出现腹泻的危险因素, $P<0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组中患者的腹泻状况 结果表明,总共185例患者中有105例符合腹泻的诊断标准,发生率为56.8%,归为观察组,其余80例患者归为对照组。观察组中多数患者是在肠内营养开始第1-2天出现腹泻,多持续1-2 d, Hart腹泻总分为12-20分者居多(表2)。

2.2 两组基线资料、肠内营养状况及治疗情况比较 结果表明,观察组的住院时间和低蛋白血症发生率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。观察组的输注时间、输注量、肠内营养前禁食的比例显著高于对照组,逐渐增量的比例显著低于对照组,差异有统计

表 2 观察组中患者的腹泻状况

特征	<i>n</i>	比例(%)
肠内营养开始第几日出现腹泻		
1-2	46	43.8
3-5	28	26.7
6-8	20	19.0
≥ 9	11	10.5
持续腹泻时间(d)		
1-2	64	61.0
3-4	23	21.9
≥ 5	18	17.1
腹泻总时间(d)		
1-3	58	55.2
4-6	30	28.6
≥ 7	17	16.2
Hart腹泻总分(分)		
12-20	38	36.2
21-30	31	29.5
31-40	26	24.8
≥ 41	10	9.5

学意义($P<0.05$)。两组的输注速度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。观察组的应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、应用抑酸药、口服钾制剂的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表5)。

2.3 多因素Logistic回归分析结果 以是否出现腹泻为因变量 y ,将表3、表4及表5中的各因素进行多因素Logistic回归分析,结果表明,合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$),肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P<0.05$)(表6)。

3 讨论

营养状况是临床上危重患者的主要关注点,目前通过鼻胃管或空肠管为主的肠内营养已经是ICU患者主要的营养支持方式^[6],与肠外营养相比,其不仅能促进胃泌素、生长激素等的分泌,保护胃肠道的结构和功能,还在提高患者的人体内蛋白含量、增强免疫力等方面具有优势,临床应用非常广泛^[7]。但腹泻一直是肠内营养的主要并发症,据报道^[8]进行肠内营养的ICU患者中腹泻的发生率高达78%,本研究根据Hart腹泻计分法作为诊断依据,结果表明腹泻总体发生率为56.8%,且多发生在刚开始肠内营养,与以往国内报道^[9]结果类似。虽然持

表 3 两组基线资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 105)	对照组(<i>n</i> = 80)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[男(%)]	57(54.3)	47(58.8)	0.368	0.533
年龄(岁)	63.6 ± 18.4	60.1 ± 16.2	1.349	0.179
入住科室[<i>n</i> (%)]			1.348	0.510
内科ICU	60(57.1)	52(65.0)		
外科ICU	30(28.6)	20(25.0)		
冠心病ICU	15(14.3)	8(10.0)		
住院时间(d)	13.6 ± 4.0	8.3 ± 2.6	10.305	<0.001
合并低蛋白血症[<i>n</i> (%)]	38(36.2)	15(18.8)	6.756	0.009
合并糖尿病史[<i>n</i> (%)]	33(31.4)	17(21.3)	2.385	0.123

■创新亮点

为了提高结果可靠性,本文研究采用单因素和多因素Logistics回归分析来筛选出患者出现腹泻的影响因素,发现合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$),肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P<0.05$)。

表 4 两组肠内营养状况比较

项目	观察组(<i>n</i> = 105)	对照组(<i>n</i> = 80)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
输注途径[<i>n</i> (%)]			0.235	0.628
鼻饲	95(90.5)	74(92.5)		
口服	10(9.5)	6(7.5)		
输注方式[<i>n</i> (%)]			2.629	0.105
连续	92(87.6)	63(78.8)		
间断	13(12.4)	17(21.3)		
输注种类[<i>n</i> (%)]			3.748	0.154
非要素制剂	59(56.2)	35(43.8)		
要素制剂	23(21.9)	27(33.8)		
特殊制剂	23(21.9)	18(22.5)		
输注时间(d)	7.6 ± 2.1	6.2 ± 1.6	4.964	<0.001
输注量(mL/d)	688.6 ± 125.3	613.5 ± 80.8	4.670	<0.001
输注速度(mL/h)			7.137	0.028
<50	20(19.0)	26(32.5)		
50-100	66(62.9)	48(60.0)		
>100	19(18.1)	6(7.5)		
逐渐增量[<i>n</i> (%)]	27(25.7)	36(45.0)	7.520	0.006
肠内营养前禁食[<i>n</i> (%)]	59(56.2)	27(33.8)	9.191	0.002

表 5 两组治疗情况比较

治疗情况	观察组(<i>n</i> = 105)	对照组(<i>n</i> = 80)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
应用抗生素的时间(d)	12.6 ± 4.0	8.1 ± 2.5	8.831	<0.001
应用多种抗生素[<i>n</i> (%)]	82(78.1)	45(56.3)	10.068	0.002
应用呼吸机[<i>n</i> (%)]	75(71.4)	50(62.5)	1.125	0.289
给予灌肠[<i>n</i> (%)]	15(14.3)	11(13.8)	0.011	0.917
应用抑酸药[<i>n</i> (%)]	84(80.0)	51(63.8)	6.079	0.014
口服钾制剂[<i>n</i> (%)]	53(50.5)	22(27.5)	12.336	<0.001
口服肠道益生菌[<i>n</i> (%)]	57(54.3)	54(67.5)	3.304	0.069

续时间不长,程度也以轻者居多,但腹泻仍然可对危重症患者的营养状况和疾病康复产生不利影响。更重要的是,目前临床上对肠内营养

带来腹泻问题较为棘手,其影响因素颇多^[10,11],早期防治较为困难,故为了提高结果可靠性,本研究采用单因素和多因素Logistics回归分

■名词解释

肠内营养：是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式，包括口服与经导管输入两种方式，后者包括鼻胃管、鼻空肠管、鼻十二指肠管、胃空肠造瘘管等。

表 6 多因素Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	OR值	95%CI	Wald χ^2 值	P值
合并低蛋白血症	0.638	0.281	1.892	1.091–3.282	5.149	0.023
逐渐增量	-0.127	0.046	0.881	0.805–0.964	0.805	0.006
肠内营养前禁食	1.442	0.423	4.228	1.845–9.687	11.617	<0.001
应用抑酸药	0.743	0.340	2.103	1.080–4.095	4.780	0.029
口服钾制剂	1.377	0.528	3.962	1.408–11.152	6.799	0.009

析来筛选出患者出现腹泻的影响因素，发现合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$)，肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P<0.05$)。

血清白蛋白水平一直被认为是反映机体营养状况的重要指标，也与肠内营养相关性腹泻有关。Jack等^[8]研究表明血清白蛋白水平是腹泻发展的重要因素。陆文妍等^[12]研究报道对于进行肠内营养的ICU患者而言，合并低蛋白血症者的腹泻发生率高达60%，显著高于无低蛋白血症者的22.6%，是腹泻发生的一个重要因素。本文研究中合并低蛋白血症的患者发生腹泻的风险是白蛋白正常者的1.892倍，是独立危险因素之一，这一方面可能与患者的病情较重，胃肠道更容易出现不耐受现象，另一方面可能是由于低蛋白血症患者的营养状况较差，需要补充更多、更快的营养物质，但同时也增加了腹泻的风险，故临床上对于合并有低蛋白血症患者可先进行肠外营养，通过外源性的静脉补充将血清白蛋白水平升至正常后再开始鼻饲或口服进食，并多补充富含肽类的营养素。

肠内营养方式方面，本文研究发现肠内营养逐渐增量是腹泻发生的独立保护因素，而肠内营养前禁食是其独立危险因素，与王琳等^[13]的报道结果类似。这主要是由于肠内营养制剂的渗透压多较高，如果突然大量输注到消化道可在短期内升高肠腔内的渗透压，不利于水及电解质的吸收，尤其是对于长期禁食的患者其肠道功能较为薄弱，长期没有食物刺激可引起肠内黏膜逐渐萎缩，绒毛细胞增殖能力降低，且禁食时间越长，萎缩更剧烈，若此时进行肠内营养则容易出现胃肠道不耐受，导致腹泻。朱琳等^[14]研究表明危重症患者禁食时间 ≥ 7 d是肠内营养相关性腹泻的危险因素之一。故临

床上对危重症患者要尽可能采用由少到多、由慢到快的原则进行肠内营养^[15]，尤其是对于危重患者而言，须尽可能缩短禁食时间，早期进行肠内营养。

治疗方面，本文研究发现应用抑酸药是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$)，这可能是由于质子泵抑制剂、 H_2 受体阻滞剂等抑酸药可升高胃内的pH值，改变胃肠道的环境，更加有利于菌群的移位和繁殖，最终导致肠源性感染，从而引起或加重腹泻。汤友珍等^[5]采用多因素Logistic回归分析结果表明应用抗酸剂、贾志吉、胃肠动力药是肠内营养支持相关性腹泻发生的危险因素。本研究中口服钾制剂患者出现腹泻的风险是未口服者的3.962倍，这可能是由于钾制剂属于高渗性溶液，其进入消化道可促进液体滞留在肠道内，当其超过胃肠道的自身吸收能力则出现腹泻，并且对于危重症患者而言，其多有禁食经历及机体多处于应激状态，消化道功能欠佳，对钾制剂更容易出现不耐受现象^[9]。因此，在临床上要尽可能在空腹状态下对危重症患者避免口服钾制剂，预防腹泻的发生。

总之，对于行肠内营养的危重症患者而言，合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂可显著增加腹泻风险，对此建议在肠内营养时逐渐增量，以降低其风险。

4 参考文献

- 1 Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of enteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 945-964, x [PMID: 21787977 DOI: 10.1016/j.suc.2011.05.002]
- 2 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1525-1530
- 3 Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 25-28 [PMID: 24251699 DOI: 10.1111/jgh.12272]
- 4 Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvin N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective

- contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17: R153 [PMID: 23883438 DOI: 10.1186/cc12832]
- 5 汤友珍, 吴文辉, 谭妙莲, 刘霞. 肠内营养支持治疗相关性腹泻的危险因素调查. *中国现代医生* 2011; 49: 48-49
- 6 王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲. 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 947-951
- 7 Hall BT, Englehart MS, Blaseg K, Wessel K, Stawicki SP, Evans DC. Implementation of a dietitian-led enteral nutrition support clinic results in quality improvement, reduced readmissions, and cost savings. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 649-655 [PMID: 25606646 DOI: 10.1177/0884533614538285]
- 8 Jack L, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26: 327-334 [PMID: 21087731 DOI: 10.1016/j.iccn.2010.08.001]
- 9 危娟, 林凤英, 莫红平, 冯燕英. ICU患者肠内营养期间腹泻的相关因素分析. *中华护理杂志* 2015; 50: 954-959
- 10 Luft VC, Beghetto MG, de Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 2008; 24: 528-535 [PMID: 18417321 DOI: 10.1016/j.nut.2008.02.004]
- 11 Huang HH, Hsu CW, Kang SP, Liu MY, Chang SJ. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study. *Nutr J* 2012; 11: 30 [PMID: 22554240 DOI: 10.1186/1475-2891-11-30]
- 12 陆文妍, 杨柳枝, 黎伟燕, 苏小妹. ICU患者肠内营养相关性腹泻原因分析. *现代医院* 2011; 11: 96-97
- 13 王琳, 翁峰霞, 黄昉芳. 危重症病人肠内营养支持治疗并发腹泻的护理. *全科护理* 2015; 13: 151-152
- 14 朱琳, 刘可, 张利峰. ICU患者肠内营养期间腹泻影响因素病例对照研究. *护理学报* 2015; 22: 46-49
- 15 宋敏, 王春亚. 危重患者肠内营养期间腹泻原因探讨. *现代诊断与治疗* 2013; 14: 3121-3123

同行评价

本文研究设计合理, 结果可靠, 有一定的实用性.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果

王绍强, 王启荣

■背景资料

坏死性小肠结肠炎是新生儿中常见的疾病, 对新生儿的生长发育和身体健康均有严重的影响, 甚至会引起死亡。因此, 临床中积极的预防和治疗坏死性小肠结肠炎对改善新生儿的结局有着重要的作用。

王绍强, 天津市泰达医院儿科 天津市 300457

王启荣, 天津市滨海新区妇产医院儿科 天津市 300450

王绍强, 主治医师, 主要从事儿科急症方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由王绍强完成; 研究过程由王绍强和王启荣完成; 试剂提供和数据分析由王绍强与王启荣完成; 本论文写作由王绍强完成。

通讯作者: 王绍强, 主治医师, 300457, 天津市经济技术开发区第三大街65号, 天津市泰达医院儿科。
wangshao1382191@sina.com
电话: 022-65202000

收稿日期: 2016-03-30
修回日期: 2016-04-09
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis

Shao-Qiang Wang, Qi-Rong Wang

Shao-Qiang Wang, Department of Pediatrics, TEDA Hospital of Tianjin, Tianjin 300457, China

Qi-Rong Wang, Department of Pediatrics, Binhai Maternity Hospital of Tianjin City, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Shao-Qiang Wang, Attending Physician, Department of Pediatrics, TEDA Hospital of Tianjin, 65 3rd Avenue, Economic& Development Area, Tianjin 300457, China. wangshao1382191@sina.com

Received: 2016-03-30
Revised: 2016-04-09
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of

probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis.

METHODS: One hundred and forty neonates born at TEDA Hospital of Tianjin from January 2014 to December 2015 were included and randomly divided into either a research group or a routine group, with 70 cases in each group. The routine group was given routine breast milk and mixed nutritional support, and the research group was given probiotics on the basis of routine nutritional support. The incidence of neonatal necrotizing enterocolitis was compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of necrotizing enterocolitis was significantly lower in the research group than in the routine group (2.9% vs 14.3%, $P < 0.05$). After treatment, the total numbers of overall bacteria and bacilli increased significantly compared with those before treatment, and the effect was significantly better in the research group than in the routine group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Probiotics support for newborns is effective in preventing the development of neonatal necrotizing enterocolitis.

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

Key Words: Newborns; Necrotizing enterocolitis; Probiotics; Prevention

Wang SQ, Wang QR. Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2406-2409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2406>

■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

摘要

目的: 探讨益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果, 为临床中预防新生儿坏死性小肠结肠炎提供指导。

方法: 选取天津市泰达医院2014-01/2015-12的140例新生儿作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与常规组, 各70例。常规组新生儿给予常规的母乳与混合营养支持, 而研究组在常规营养支持上给予益生菌支持, 观察两组预防新生儿坏死性小肠结肠炎的效果。

结果: 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%, 低于常规组坏死性小肠结肠炎发生率为14.3%(10/70), 两组数据比较差有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组, 两组数据比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 临床中对于新生儿给予益生菌支持在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有效显著的作用, 值得临床中应用推广。

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

关键词: 新生儿; 坏死性小肠结肠炎; 益生菌; 预防

核心提示: 坏死性小肠结肠炎是新生儿常见的一种疾病, 加强对该病的预防有着重要的作用。益生菌可以调节新生儿胃肠菌群状况, 从而对预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着重要的作用。

王绍强, 王启荣. 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2406-2409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2406>

0 引言

新生儿坏死性小肠结肠炎属于新生儿常见的消化系统疾病, 在临床中具有较高的发病率, 患儿常常表现为腹胀和便血等临床症状, 且预后并不佳, 严重的危及新生儿的生命^[1]。新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制尚未完全明确, 多数研究认为感染和肠道喂养以及胃肠道局部损伤等因素在该病的发生中起到一定的作用^[2]。资料显示, 新生儿坏死性小肠结肠炎主要

在出生后的3-10 d内, 积极的预防该病的发生在临床中具有重要的意义^[3]。相关研究^[4]显示, 新生儿坏死性小肠结肠炎经常会表现为正常肠道菌群的失调, 且革兰阴性菌也会过度的增加。因此, 临床中可以通过调整肠道正常菌群进行预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生。此次的临床研究对益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生方面效果进行探讨, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市泰达医院儿科2014-01/2015-12的140例新生儿作为研究对象, 均依据临床与影像学的检查确诊为坏死性小肠结肠炎, 并符合《实用新生儿学》中关于该病的诊断标准^[5], 将其按照随机数字表法分为研究组与常规组, 各70例。研究组与常规组患儿临床基本资料比较无统计学意义($P>0.05$)。数据分析如表1。枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂, 注册证号: 国药准字J20100161, 分装企业: 北京韩美药品有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 常规组给予常规的母乳与混合营养支持, 对于吞咽功能较好的新生儿在其出生后5 h进行喂养5.0%葡萄糖进行试喂养, 若可以耐受应在出生48 h内进行母乳或者配方奶粉进行喂养, 若不能够耐受应经胃管进行母乳喂养或者配方奶粉喂养, 1次/3 h, 1.0 mL/次。每日逐渐地增加营养量, 应低于20.0 mL/kg。研究组在常规治疗组上给予益生菌进行营养支持, 枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂, 依据不同体质量进行调整剂量, 体质量<1.5 kg, 1袋/次, 2次/d。体质量1.5-2.0 kg, 1-2袋/次, 2次/d。体质量>2.0 kg, 2袋/次, 2次/d。两组新生儿均连续治疗2 wk, 观察其预防效果。

1.2.2 观察指标及评定: 坏死性小肠结肠炎发生率, 主要依据《Avery新生儿病学》中关于该病的诊断标准, 做好详细的统计; 预防治疗前后肠道菌群变化, 主要包括细菌总数、球菌总数和杆菌总数以及杆菌球菌比值方面。

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取t进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验,

■ 研究前沿

本次研究重点对新生儿坏死性小肠结肠炎的预防工作进行展开讨论, 着重分析坏死性小肠结肠炎的切入点, 并从益生菌预防的角度进行深入, 了解益生菌在预防坏死性小肠结肠炎的作用。

■ 相关报道

临床中对于坏死性小肠结肠炎的发病情况也有相关的报道, 但是对于如何防治的研究并不多见, 多以调节胃肠菌群平衡治疗为主。而此次的研究也从该角度入手分析, 说明肠道菌群调节在预防坏死性小肠结肠炎的作用。

■ 创新亮点

本次研究重点探讨了益生菌在预防坏死性小肠结肠炎的作用, 并且从肠道菌群调节的角度进行分析, 这种观点在临床中具有一定的指导性, 且文章的出发点也具有明确性, 对控制坏死性小肠结肠炎有一定的作用。

表 1 研究组与常规组患儿临床基本资料对比

指标	研究组	常规组	χ^2/t 值	P值
性别(男/女)	38/32	36/34	0.318	>0.05
日龄(d)	5.6 ± 1.2	5.8 ± 1.3	0.246	>0.05
体质量(kg)	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.307	>0.05
胎龄(wk)	32.7 ± 3.5	33.1 ± 3.3	0.117	>0.05
1 min Apgar评分(分)	8.9 ± 1.4	9.0 ± 1.3	0.259	>0.05
剖宫产[n(%)]	50(71.4)	48(68.6)	0.345	>0.05

表 2 研究组与常规组患儿预防治疗前后肠道菌群变化指标对比 (n = 70, mean ± SD)

分组	时间	细菌总数	杆菌总数	球菌总数	杆菌/球菌比值
研究组	治疗前	102.4 ± 12.7	78.5 ± 9.6	25.3 ± 4.7	3.4 ± 0.5
	治疗后	299.7 ± 15.3 ^a	225.7 ± 13.7 ^a	73.1 ± 7.5 ^a	3.2 ± 0.5
常规组	治疗前	101.6 ± 12.8	77.9 ± 9.9	24.8 ± 4.8	3.3 ± 0.6
	治疗后	132.5 ± 11.8 ^{ac}	102.2 ± 10.5 ^{ac}	46.9 ± 8.3 ^{ac}	3.1 ± 0.5

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 研究组。

P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者坏死性小肠结肠炎发生率对比 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%(2/70), 常规组坏死性小肠结肠炎发生率为14.3%(10/70), 研究组明显的低于常规组, 两组数据比较差有统计学意义($\chi^2 = 5.982$, $P<0.05$)。

2.2 两组患者预防治疗前后肠道菌群变化 治疗前研究组与常规组细菌总数、球菌总数和杆菌总数以及杆菌/球菌比值的数据比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组, 两组数据比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

坏死性小肠结肠炎是新生儿时期比较常见的一种肠道急症, 患儿多以腹部疼痛和呕吐以及便血等临床表现, 而腹部的X线检查表现肠壁囊样积气特征。研究^[6,7]显示, 坏死性小肠结肠炎很容易引起短肠综合征和神经发育损伤以及肠外营养相关性肝损伤等临床症状, 甚至严重的影响新生儿的生长发育, 甚至危及到患儿的生命。临床研究显示, 坏死性小肠结肠炎的危险因素表现为人工喂养、缺氧和早产以及

细菌定植等方面^[8]。这一结论说明, 加强对胃肠道菌群的调节对预防和治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有一定的优越性。

经过此次的临床研究分析, 临床中应用益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着显著的效果, 能够改善患者肠道菌群。数据显示, 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%, 显著的低于常规组的14.3%, 差异有统计学意义。由此说明, 益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着显著的优越性。临床中使用的枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂可以较好的抑制肠道病原微生物的定植, 并产生保护性的营养, 且依据其他的细菌生长, 从而达到预防坏死性小肠结肠炎的效果^[9,10]。临床数据还显示, 治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组。进一步说明, 益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎方面是改善患者的胃肠道菌群状况, 应用的枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂可以刺激胃肠道进行释放胃肠激素, 从而更好的刺激胆汁的分泌和促进肠黏膜的快速生长, 并便于胃肠道的蠕动, 降低了坏死性小肠结肠炎的发生^[11-13]。临床中相关研究^[14,15]也显示, 益生菌在预防坏死性小肠结肠炎有着显著的作用。

总之, 新生儿给予益生菌支持在预防新生

■ 应用要点

本次研究对新生儿坏死性小肠结肠炎的预防情况进行分析, 着重了解益生菌在该病预防中的应用价值。同时, 文章中对益生菌的应用及作用机制进行分析, 对预防坏死性小肠结肠炎具有较好的指导作用, 对临床控制新生儿坏死性小肠结肠炎有着重要的意义。

儿坏死性小肠结肠炎有效显著的作用, 值得临床中应用。

4 参考文献

- 1 陆妹, 刘登礼, 陆亚东, 李源斌. 早产儿坏死性小肠结肠炎影响因素的回顾性分析. 中国妇幼保健 2015; 30: 2397-2400
- 2 王文辉, 王庆华, 缪金剑. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病的危险因素分析. 中国医师进修杂志 2013; 36: 59-61
- 3 官学. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素与临床分析. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 26-27
- 4 林燕. 益生菌防治新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展. 国际儿科学杂志 2015; 42: 514-518
- 5 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学(第三版). 北京: 人民卫生出版社, 2001: 508-511
- 6 Luo LJ, Li X, Yang KD, Lu JY, Li LQ. Broad-spectrum Antibiotic Plus Metronidazole May Not Prevent the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis From Stage II to III in Full-term and Near-term Infants: A Propensity Score-matched Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1862 [PMID: 26496340 DOI: 10.1097/MD.0000000000001862]
- 7 张晋雷. 早期预防性应用肠道益生菌在早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察. 中国医药指南 2014; 12: 123-124, 125
- 8 李莹莹, 黄启凌, 朱峰, 柴彦艳, 刘祥蓉. 口服益生菌预防极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎的临床观察. 安徽医学 2014; 35: 1210-1212
- 9 余金晶. 莫沙必利联合不同益生菌对早产儿胃肠功能及早期生长发育的影响. 合肥: 安徽医科大学, 2014
- 10 滑心恬, 唐军, 母得志. 口服益生菌对早产儿肠道耐药菌定植的影响. 中国当代儿科杂志 2014; 16: 606-609
- 11 Nguyen DN, Fuglsang E, Jiang P, Birck MM, Pan X, Kamal SB, Pors SE, Gammelgaard PL, Nielsen DS, Thymann T, Levy O, Frøkiær H, Sangild PT. Oral antibiotics increase blood neutrophil maturation and reduce bacteremia and necrotizing enterocolitis in the immediate postnatal period of preterm pigs. *Innate Immun* 2016; 22: 51-62 [PMID: 26561386 DOI: 10.1177/1753425915615195]
- 12 任晓莉, 刘薇. 益生菌治疗早产儿坏死性小肠结肠炎的作用机制. 江苏预防医学 2014; 25: 51-52
- 13 胡波, 罗菲菲, 李燕琼. 金双歧预防新生儿坏死性小肠结肠炎的效果探讨. 中国微生态学杂志 2015; 27: 446-448
- 14 毛文瑶. 益生菌联合早期微量喂养预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床分析. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 106-107
- 15 李美雪. 肠道微生态和新生儿坏死性小肠结肠炎. 国际儿科学杂志 2013; 40: 575-578

同行评价

本文立意新颖, 观点明确, 对临床中预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生有着较好的指导作用. 同时, 文章的可读性强、方法可行, 结果真实可信, 结论明确, 值得临床中推广应用。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用

柴小兵, 罗金键

■背景资料

电子结肠镜检查是诊断结肠各段病变的最佳手段, 大量研究表明, 内镜下的视野是否清晰对于内镜医师的诊断和治疗病变至关重要。目前, 临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物, 以确保能够达到良好的肠道清洁度。

柴小兵, 罗金键, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科 河南省郑州市 450000

柴小兵, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的临床及内镜诊治研究。

作者贡献分布: 本研究由柴小兵与罗金键设计; 研究过程由柴小兵与罗金键共同完成; 研究所用分析工具、相关参考文献由柴小兵提供; 数据分析由柴小兵完成; 本论文写作由柴小兵完成。

通讯作者: 罗金键, 主任医师, 450000, 郑州市中原区桐柏路195号, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科。
kao20006yan@163.com
电话: 0371-86520935

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To assess the application value of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy.

METHODS: Six hundred and eighty-two patients who underwent colonoscopy at our hospital from January 2014 to December 2015 were selected. They were randomly divided into either an observation group or a control group according to the order of treatment. Patients in the control group were orally administered with polyethylene glycol electrolyte powder 6 h before colonoscopy, and patients in the observation group were orally administered with simethicone 4 h before colonoscopy and polyethylene glycol electrolyte powder 6 h before colonoscopy. Intestinal cleanliness, bubble-removing effect, duration of colonoscopy, abdominal pain, abdominal distension and other adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The rate of satisfying intestinal cleanliness were high in both groups, and there was no significant difference between the two groups (observation group 93.3% vs control group 90.0%, $\chi^2 = 2.316$, $P = 0.128$). The rates of satisfying bubble removal and acceptable bubble removal and the rate of severe bubbles were 90%, 8.2%, and 2.8%, respectively, in the observation group, and the corresponding

Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy

Xiao-Bing Chai, Jin-Jian Luo

Xiao-Bing Chai, Jin-Jian Luo, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin-Jian Luo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 195 Tongbai Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. kao20006yan@163.com

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-04-23

■同行评议者

毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

percentages in the control group were 86.5%, 7%, and 6.5%, and there were significant differences between the two groups ($\chi^2 = 9.690, P = 0.008$). The average duration of colonoscopy was $11.6 \text{ min} \pm 3.1 \text{ min}$ in the observation group, which was significantly lower than that of the control group ($12.3 \text{ min} \pm 3.8 \text{ min}, t = 2.636, P = 0.009$). The rate of abdominal pain did not differ significantly between the two groups ($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$); but the incidence of abdominal distension was 10.6% in the observation group, which was significantly lower than that in the control group ($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$).

CONCLUSION: Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation for colonoscopy could obviously remove intestinal bubbles, improve the visualization, shorten the examination time, and reduce the incidence of abdominal distension.

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

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Simethicone; Compound polyethylene glycol

Chai XB, Luo JJ. Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(15): 2410-2414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2410>

摘要

目的: 探讨复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用价值。

方法: 选取2014-01/2015-12于郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心行结肠镜检查的682例患者作为研究对象, 根据其就诊次序进行编号, 并随机分为观察组和对照组。对照组患者于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散; 观察组患者在术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散的基础上, 于术前4 h口服二甲硅油乳剂30 mL。比较两组患者的肠道清洁度、祛泡效果、检查操作时间及术后腹痛、腹胀等不良反应情况差异。

结果: 两组患者的肠道清洁度满意率均较高, 其中观察组为93.3%, 对照组为90.0%, 两组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 2.316, P =$

0.128); 观察组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为90.0%、8.2%及2.8%, 对照组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为86.5%、7.0%、6.5%, 观察组的祛泡效果明显优于对照组, 且两组间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.690, P = 0.008$); 观察组患者接受结肠镜检查的平均时间为 $11.6 \text{ min} \pm 3.1 \text{ min}$, 低于对照组患者接受结肠镜检查的时间($12.3 \text{ min} \pm 3.8 \text{ min}$), 且两组间的差异具有统计学意义($t = 2.636, P = 0.009$)。在术后不良反应方面, 两组患者的腹痛发生率间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$); 但观察组患者的腹胀发生率为10.6%, 明显低于对照组的16.7%, 且差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$)。

结论: 复方聚乙二醇联合西甲硅油应用于结肠镜检查术前肠道准备工作中, 可明显祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 利于检查者的操作, 缩短检查时间, 同时也可降低术后患者腹胀的发生率, 适合应用于结肠镜检查的术前肠道准备。

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

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 西甲硅油; 复方聚乙二醇

核心提示: 本文探讨复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的效果, 结果显示, 术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度, 而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 缩短检查操作时间, 降低术后腹胀的发生率, 在临床中有实用价值。

柴小兵, 罗金键. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2410-2414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2410>

0 引言

电子结肠镜检查是结、直肠相关疾病诊治中最为直观、有效的方法, 在临床工作中应用广泛, 而肠道的清洁程度是影响检查结果的关键因素之一^[1,2]。肠道内的食物残渣、附着于肠道黏膜的大量泡沫均会严重影响到内镜

■ 研究前沿

肠道黏膜表层附着大量泡沫时, 严重影响到对黏膜的观察, 操作者需要反复冲洗、抽吸, 从而大大延长了操作时间, 并降低患者的耐受性, 给患者带来额外的痛苦。而肠腔内气泡的严重程度与肠道内黏液及胆汁浓度、肠道蠕动速度以及操作过程中注入的气体有关, 有效的肠道准备至关重要。

■ 相关报道

消化道内镜检查前口服二甲硅油可有效降低肠道泡沫程度、改善成像清晰度, 提高微小病变检出率。同时, 在2006年由美国消化内镜协会、美国结肠直肠外科医师协会以及美国胃肠内镜外科医师学会三个机构联合发布的结肠镜肠道准备共识文件中明确指出二甲硅油等辅助方法可有效提高肠道准备质量。

下观察与操作的准确性, 是造成漏诊、误诊的重要原因之一^[3]。临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物, 但在检查操作过程中, 仍会产生大量泡沫附着于肠黏膜, 严重影响检查视野, 不利于病灶检出。西甲硅油是一种表面活性制剂, 通过改变泡沫的表面张力使气泡破裂消失, 从而达到良好的肠道清洁效果, 缩短检查时间, 提高病灶检出率, 并可减轻术后腹胀发生率。目前, 西甲硅油乳剂已广泛应用于肠镜检查的术前准备工作中, 并发挥了良好的祛泡效果。郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心自2014年开始将复方聚乙二醇和西甲硅油乳剂联合应用于结肠镜检查前的肠道准备工作中, 效果显著, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心行结肠镜检查的682例患者作为研究对象, 根据其就诊次序进行编号, 并随机进行分组, 即观察组和对照组。其中, 观察组341例, 男性217例, 女性124例, 年龄 52.7 ± 11.6 岁; 对照组341例, 男性196例, 女性145例, 年龄 53.9 ± 10.9 岁。经统计学分析, 两组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。排除标准: (1)孕期或哺乳期妇女; (2)既往消化道手术史; (3)既往行结肠镜检查发现病灶并已行镜下治疗者; (4)严重心、肺功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 所有患者术前均签署知情同意书。术前1 d进食少渣半流食, 忌食蔬菜水果, 检查当日禁食早餐和午餐。对照组患者于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散2袋(2袋复方聚乙二醇电解质散加于温水中配制成2000 mL溶液, 于1.5 h内分次口服); 观察组患者在术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散的基础上, 于术前4 h口服二甲硅油乳剂30 mL。两组患者均于排泄液至透明时行结肠镜检查。

1.2.2 观察指标: 所有结肠镜检查操作均由两名资质相同的内镜中心医生完成, 在退镜过程中, 由术者对升结肠、横结肠、降结肠以及乙状结肠内的残渣情况、泡沫情况、肠黏膜清晰度等肠道清洁度相关指标情况分别进行评

分、记录。肠道清洁程度评分标准^[4]: (1)0分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余液体粪水, 但吸引少许后即可看清肠黏膜; (2)1分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余液体粪水, 但需要吸引较多后方可看清肠黏膜; (3)2分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余固体粪便及液体粪水混合物, 需通过冲洗及吸引后方可看清肠黏膜; (4)3分, <90%的肠道黏膜可见, 肠道内充满糊状及固体粪便混合物, 无法通过冲洗及吸引清除。肠道内泡沫情况分级标准^[5]: (1)0级, 肠黏膜无泡沫附着; (2)1级, 肠黏膜少量泡沫附着, 对镜下图像观察无影响; (3)2级, 肠黏膜附着泡沫较多, 对镜下图像观察中等影响; (4)3级, 肠黏膜泡沫大量附着, 严重影响镜下图像观察。根据波士顿肠道准备标准(boston bowel preparation scale, BBPS)^[6]: 将不同肠段的评分相加, 清洁度总分 ≤ 4 分者为清洁满意, 总分 > 4 分者为清洁不满意; 不同肠段气泡分级均为0级者为祛泡满意, 任一肠段气泡分级为2级或3级者为存在严重气泡; 其余情况为祛泡一般。比较两组患者的肠道清洁度、祛泡效果、检查操作时间及术后腹痛、腹胀等不良反应情况差异。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计检验。一般计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 的形式表示。两组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的结肠镜检查时间情况比较 观察组患者接受结肠镜检查的平均时间为 $11.6 \text{ min} \pm 3.1 \text{ min}$, 而对照组患者接受结肠镜检查的平均时间为 $12.3 \text{ min} \pm 3.8 \text{ min}$, 且两组间的差异具有统计学意义($t = 2.636, P = 0.009$)。

2.2 两组患者肠道清洁度及肠道气泡情况比较 两组患者的肠道清洁度满意率均较高。其中, 观察组为93.3%(318/341), 对照组为90.0%(307/341), 两组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 2.316, P = 0.128$)。观察组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为90.0%、8.2%及2.8%, 对照组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为86.5%、7.0%、6.5%, 且两组间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.690, P = 0.008$)(表1)。

表 1 两组患者肠道清洁度、祛泡效果及术后不良反应情况比较 ($n = 341$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
清洁度			2.316	0.128
满意	318	307		
不满意	23	34		
气泡程度			9.690	0.008
祛泡满意	307	295		
祛泡一般	28	24		
严重气泡	6	22		
不良反应				
腹痛			1.951	0.163
是	29	40		
否	312	301		
腹胀			5.491	0.019
是	36	57		
否	305	284		

2.3 两组患者术后不良反应发生情况比较 观察组患者的腹痛发生率为8.5%, 对照组患者的腹痛发生率为11.7%, 两组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$); 但观察组患者的腹胀发生率为10.6%, 对照组患者的腹胀发生率为16.7%, 两组间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$)(表1)。

3 讨论

电子结肠镜检查是诊断结肠各段病变的最佳手段, 而肠腔的清洁程度是影响进镜是否顺利、肠壁黏膜是否清晰、能否准确活检及切除息肉等操作过程的基本条件。大量研究表明^[7-9], 内镜下的视野是否清晰对于内镜医师的诊断和治疗病变至关重要。目前, 临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物, 以确保能够达到良好的肠道清洁度。然而, 肠道气泡的存在仍是影响内镜医师准确诊治的难题, 极易造成漏诊或误诊。肠道黏膜表层附着大量泡沫时, 严重影响到对黏膜的观察, 操作者需要反复冲洗、抽吸, 从而大大延长了操作时间, 并降低患者的耐受性, 给患者带来额外的痛苦。而肠腔内气泡的严重程度与肠道内黏液及胆汁浓度、肠道蠕动速度以及操作过程中注入的气体量有关^[10-12]。近年来, 原本用于治疗腹胀、嗝气的西甲硅油乳剂逐渐应用于术前肠道准备工作中, 并取得了不错的祛泡效果。西甲硅油是活化的硅油与二氧化硅的复合物, 其通过改变气泡的

表面张力使之分解, 从而达到消除气泡的效果。此外, 西甲硅油无生理活性, 口服后不会被胃肠道吸收, 无任何不良反应^[13]。国内外众多研究表明^[12,14,15], 消化道内镜检查前口服二甲硅油可有效降低肠道泡沫程度、改善成像清晰度, 提高微小病变检出率。同时, 在2006年由美国消化内镜协会、美国结直肠外科医师协会以及美国胃肠内镜外科医师学会三个机构联合发布的结肠镜肠道准备共识文件中明确指出二甲硅油等辅助方法可有效提高肠道准备质量^[16]。

本次研究中, 对照组患者仅于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散, 而观察组患者在口服复方聚乙二醇电解质散的基础上, 于术前4 h加服二甲硅油乳剂30 mL。结果表明, 两组患者的肠道清洁度满意率均较高, 其中观察组为93.3%, 对照组为90.0%, 两组间的差异无统计学意义; 同时, 观察组的祛泡效果明显优于对照组, 且两组间的差异具有统计学意义; 观察组患者接受结肠镜检查的平均时间低于对照组, 且两组间的差异具有统计学意义。在术后不良反应方面, 两组患者的腹痛发生率间的差异无统计学意义; 但观察组患者的腹胀发生率明显低于对照组的, 且差异具有统计学意义。说明术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度, 而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 缩短检查操作时间, 降低术后腹胀的发生率。

总之, 复方聚乙二醇联合西甲硅油应用于结肠镜检查术前肠道准备工作中, 可明显祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 利于检查者的操作, 缩短检查时间, 同时也可降低术后患者腹胀的发生率, 适合应用于结肠镜检查的术前肠道准备。

4 参考文献

- 1 兰丽, 兰春慧, 曹艳, 李平, 赵敦勇, 陈东风. 3种肠道准备剂用于结肠镜检查的效果分析. 重庆医学 2011; 40: 1519-1521
- 2 Matro R, Shnitser A, Spodik M, Daskalakis C, Katz L, Murtha A, Kastenber D. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1954-1961 [PMID: 20407434 DOI: 10.1038/ajg.2010.160]
- 3 杨叶, 刘央央. 单倍剂量磷酸钠盐口服溶液联合西甲硅油乳剂在结肠镜检查肠道准备中的应用. 胃肠病学 2013; 18: 237-240

应用要点

术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度, 而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 缩短检查操作时间, 降低术后腹胀的发生率。

■ 同行评价

本文对结肠镜诊疗操作的肠道准备具有较好的参考价值.

- 4 Byrne MF. The curse of poor bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1587-1590 [PMID: 12135005]
- 5 Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 77-82 [PMID: 18005366]
- 6 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 7 陈旭, 李鹏, 王拥军, 宗晔, 吴咏冬, 于中麟, 张澍田. 硫酸镁溶液联合复方聚乙二醇电解质散在胶囊内镜检查前肠道准备中的价值. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 137-140
- 8 Rosa BJ, Barbosa M, Magalhães J, Rebelo A, Moreira MJ, Cotter J. Oral purgative and simethicone before small bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 67-73 [PMID: 23424190 DOI: 10.4253/wjge.v5.i2.67]
- 9 孙昕, 邹瑞珍, 王颖. 西甲硅油在结肠镜检查前肠道准备中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 218-220
- 10 张海, 余力群, 方春华, 胡亚华. 二甲硅油散在结肠镜检查术前准备中的作用研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 260-262
- 11 李静娴, 侯俊, 路海云, 何远琴, 赖敏莉, 王丽萍. 西甲硅油联合糜蛋白酶对提高胃镜检查祛泡效果的影响. *实用医学杂志* 2014; 30: 3342-3343
- 12 Keeraticchananont S, Sobhonslidsuk A, Kitiyakara T, Achalan N, Soonthornpun S. The role of liquid simethicone in enhancing endoscopic visibility prior to esophagogastroduodenoscopy (EGD): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 892-897 [PMID: 20718163]
- 13 姜利佳. 西甲硅油乳剂在超声肠镜检查术中的应用. *海峡药学* 2014; 26: 112-113
- 14 张优萍, 楼杰. 不同剂量西甲硅油在胶囊内镜检查前肠道准备的效果比较. *现代实用医学* 2011; 23: 1279-1280
- 15 武育卫, 冯霞, 彭贵勇, 李向红. 二甲硅油散在上消化道内镜检查中的作用. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 95-96
- 16 American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a Task Force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20: 1161 [PMID: 16799744]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响

何金玲, 戴彦成

何金玲, 浙江省义乌市中心医院手术室 浙江省义乌市 322000

戴彦成, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

何金玲, 护师, 主要从事手术室护理的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81403355.

作者贡献分布: 本课题设计和研究过程由戴彦成指导完成; 文献查阅、分析写作由何金玲完成.

通讯作者: 戴彦成, 主治医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科.
492688049@qq.com
电话: 021-33324000

收稿日期: 2016-03-07

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery

Jin-Ling He, Yan-Cheng Dai

Jin-Ling He, Operation Room, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Yan-Cheng Dai, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403355.

Correspondence to: Yan-Cheng Dai, Attending

Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. 492688049@qq.com

Received: 2016-03-07

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery.

METHODS: Sixty patients with severe ulcerative colitis after surgery treated at the Central Hospital of Yiwu City were randomly and equally divided into a control group and an intervention group. The control group was given routine nursing, and the intervention group was additionally given nursing intervention on the basis of routine nursing. The quality of life and psychological state were compared between the two groups.

RESULTS: There were no significant differences in surgical location between the intervention group and control group (left half colon, 60.0% vs 53.33%; right-side colon, 23.33% vs 33.33%; whole colon, 16.67% vs 13.34%, $P > 0.05$). Anemia was improved more significantly in the intervention group than in the control group (73.33% vs 56.67%, $P < 0.05$). The quality of life score was significantly better in the intervention

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于难治性、反复发作性肠道疾病, 治疗比较棘手, 对患者的生活质量有很大影响. 对重症患者术后行护理干预能明显改善临床症状、提高生活质量等有重要作用. 如何进行护理干预也是医护人员关注的重点.

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 杨会, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

■ 研究前沿

UC患者术后的治疗不仅是医护关注的重点,而且如何护理在临床中也受到极大的关注。中医情志护理是护理中的一种新型方法,主要强调的是情志调理,能改善患者的情绪,达到护理的效果。

group than in the control group ($P < 0.05$). Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores in the intervention group were significantly lower than those of the control group 2 and 3 mo after intervention (2 mo: 22.4 ± 3.6 vs 36.3 ± 4.8 , 21.2 ± 2.3 vs 25.6 ± 3.9 ; 3 mo: 21.2 ± 3.4 vs 35.6 ± 3.9 , 20.6 ± 3.6 vs 27.5 ± 4.3 ; $P < 0.05$). SAS and SDS scores at 3 mo were significantly lower than those at 2 mo ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Nursing intervention can obviously improve the quality of life and reduce anxiety, depression and anemia in patients with severe ulcerative colitis after surgery.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Quality of life; Anxiety score; Depression score; Anemia

He JL, Dai YC. Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2415-2420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2415>

■ 摘要

目的: 探讨护理干预对重度溃疡性结肠炎患者术后生活质量和心理状态的影响分析。

方法: 选取2012-02/2015-08住院患者60例作为研究对象,随机分为对照组和干预组,分别在术前和术后2、3 mo进行生活质量和心理状态评分比较。

结果: 干预组和对照组患者手术切除部位比较,差异无统计学意义(左半结肠60.00% vs 53.33%、右半结肠23.33% vs 33.33%、全结肠16.67% vs 13.34%, $P > 0.05$);干预后干预组贫血程度明显好转,主要以轻度为主,与对照组比较,差异有统计学意义(73.33% vs 56.67%, $P < 0.05$);干预后生活质量评分两组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预组术后明显优于对照组。干预后干预组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分在2、3 mo时为均低于对照组(2 mo: 22.4 ± 3.6 分 vs 36.3 ± 4.8 分、 21.2 ± 2.3 分 vs 25.6 ± 3.9 分; 3 mo: 21.2 ± 3.4 分 vs 35.6 ± 3.9 分、 20.6 ± 3.6 分 vs 27.5 ± 4.3 分)

4.3分),差异有统计学意义($P < 0.05$);且在3 mo时SAS、SDS评分均低于2 mo时,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 护理干预提高溃疡性结肠炎患者术后生活质量,降低焦虑和抑郁程度,减轻贫血程度。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 生活质量; 焦虑评分; 抑郁评分; 贫血

核心提示: 护理干预能从饮食、肠道动力学、康复训练及提肛训练等多方面改善重症溃疡性结肠炎术后生活质量,尤其是心理和中医情志护理对降低焦虑和抑郁程度有重要意义。

何金玲, 戴彦成. 护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2415-2420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2415>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性黏膜炎症、组织破坏的非特异性肠道炎性疾病^[1]。近年来,UC在我国的患病率约为11.62/10⁵[2,3],有明显增高趋势,与人们的饮食结构变化有着密切关系。在一定程度上已经影响了UC患者的生活质量,尤其在季节变化时,症状反复加重,长期以来一直成为困扰患者和医生的主要问题。因此,我们通过采用护理干预对义乌市中心医院行结肠手术患者的生活质量和心理状态进行了总结分析,效果明显,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2015-08住院手术UC患者60例,按照随机原则分为对照组和干预组,对照组中30例,男18例,女12例,年龄38-65岁,平均年龄46.5岁±8.2岁;病程6-18年,平均病程10.1年±5.2年;其中重度贫血15例,中度贫血10例,轻度贫血5例。干预组中男20例,女10例,年龄35-68岁,平均年龄47.4岁±8.6岁;病程5-20年,平均病程11.1年±5.4年;其中重度贫血16例,中度贫血11例,轻度贫血3例。2组患者性别、年

■ 相关报道

UC术后的护理方法在临床中有较多的报道,针对性的护理对改善术后生活质量、焦虑抑郁等方面有较好的作用。其中,高纤维饮食护理报道较少,对改善肠道症状有良好作用。中医情志护理在UC术后护理中也有相关的报道,对改善患者焦虑抑郁情绪具有重要作用。

龄、并发症等一般资料经统计学分析, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。诊断标准: 参照2007年中华医学会消化病学分会推荐重度UC诊断标准^[4]及美国医师协会《溃疡性结肠炎外科治疗指南》^[5]手术适应证。排除标准: 合并严重心、肝、肾、脑等疾病者; 有精神障碍者; 妊娠及哺乳期妇女, 中途退出研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均行手术, 术后对照组给予常规治疗和护理。治疗上给予抗生素和改善贫血药物硫酸亚铁口服对症治疗。护理具体如下: (1)基础护理: 护理人员要求患者术后注意保暖, 保持病房空气清新, 每天保证通风一次。注意休息, 尽量减少家属及亲友的探访。还要讲究卫生, 防治感染。护理人员要做好生命体征的观测, 要求患者及时服药; (2)心理护理: 心理护理要求具有良好心理素质和医德医风的护理人员能从职业角度、家庭角度、人生观角度等方面和患者进行交流, 主动接近患者, 耐心开导和尊重患者, 关心患者的生活起居, 帮助疏导患者心理阴影, 解除心理担忧和恐惧等不良情绪, 调整积极心态面对疾病的治疗。尤其对于性情急躁患者, 要用和蔼可亲的态度耐心热情的去开导; (3)饮食护理: 护理人员要求患者每天加强营养, 饮食宜少, 忌暴饮暴食, 食物中的品种和烹饪要精细, 少吃粗糙食物, 食物温度要温暖适宜, 忌吃冷冰食物, 不吃不清洁、变质及过期食物; 饮食要清淡, 松软宜消化; 进食速度要缓慢, 细嚼慢咽有助消化; (4)疼痛护理: 术后有的患者痛阈较低, 所有会有不同程度的疼痛, 尤其是在手术伤口部位, 所以护理人员要遵医嘱执行患者口服疼痛药物; (5)术后伤口部位的护理: UC患者术后伤口最容易在48 h内出血, 护理人员要加强对伤口渗血情况的观察, 并记录。出血量大时要及时更换辅料, 使伤口部位保持干燥, 避免细菌滋生。对于有引流管留置的患者, 也要及时观察引流量, 颜色等, 并注意观察患者的面色和脉搏等变化。

干预组在对照组基础上行护理干预, 具体如下: (1)肠动力监测护理: 术后患者肠道功能紊乱, 如果不及及时仔细护理会有肠梗阻等并发症出现。护理人员在早晚时间听诊肠鸣音及次数, 5 min/次。同时观察患者肠鸣音恢复时间、排气、排便时间等, 详细记录, 对了

解病情有重要意义, 并及时对患者的饮食结构作出调整; (2)饮食干预: 护理人员要求患者每天饮食宜少, 忌暴饮暴食, 食物中的品种和烹饪要精细, 少吃粗糙食物, 食物温度要温暖适宜, 忌吃冷冰食物, 不吃不清洁、变质及过期食物; 饮食要清淡, 松软宜消化; 进食速度要缓慢, 细嚼慢咽有助消化。研究表明, 高纤维饮食能改善肠道菌群, 调节肠道免疫力。因此观察组患者术后要求每天增加高纤维饮食摄入量, 如传统富含纤维的食物有麦麸、玉米、糙米、大豆、燕麦、荞麦、茭白、芹菜、苦瓜、水果等, 具体摄入量根据自身情况定, 但是每天都必须要求摄入高纤维饮食不少于500 g; (3)中医情志护理: 情志护理是临床护理工作中的一个难点, 因患者角色各种各样, 心理状态千变万化, 错综复杂, 施护过程中难度相对较大。正如《素问·经脉别论》中说的: “当是之时, 勇者气行则已; 怯者则著而为病也。” 易怒病位在肝、惊恐病位在肾、忧悲病位在肺、思虑病位在脾。UC是慢性非特异性疾病, 发病原因复杂, 病史缠绵, 病情反复发作, 对患者的身心健康产生很大影响, 使患者容易产生焦虑、抑郁等情绪, 特别是对自己所患“不治之症”的恐惧忧虑心理, 往往能促使或加速病情向坏的方向发展。反之, 保持开朗乐观的思想情绪, 对战胜自己疾病充满信心和意志顽强的人, 将有利抗邪能力的提高, 促进疾病向好的方向转化。说明情志护理在疾病预防治疗中的重要作用和意义; (4)按摩康复和咀嚼训练护理: 术后患者肠功能恢复较差, 护理人员可叮嘱家属协助患者在伤口周围进行顺时针按摩, 5 min/次, 3次/d, 可以帮助促进肠道功能恢复。除此之外, 护理人员可要求患者咀嚼口香糖, 3次/d, 通过咀嚼可以刺激吞咽反射, 提高血浆胃泌素水平, 能促进肠道功能的恢复, 减少术后腹胀的发生; (5)提肛动作训练: 护理人员要求患者每天进行收腹提肛训练, 可刺激肠蠕动活跃功能, 防止便秘发生。每次提肛时间为20 min, 每一次提肛动作要适度, 频率不能过快, 约5 s, 可在任意姿势状态下进行训练, 也可以通过增强肠道运动功能, 刺激刺激胃肠激素分泌。

1.2.2 调查问卷: 采用问卷调查方法, 两组均由护理人员进行一对一问卷调查, 包括生活质量

■创新亮点

本文重点阐述了中医情志护理的应用优越性, 从缓解UC术后患者焦虑抑郁角度进行分析, 并通过临床针对性指标的观察, 了解中医情志护理的作用。

应用要点

本研究在实际中具有较好的应用价值,对UC术后患者护理具有较好的指导作用,并为临床中推广中医情志护理提供可靠的参考依据,中医情志护理在未来的应用前景也比较广泛。

表 1 2组手术切除部位及贫血程度变化比较 (n = 30, n(%))

分组	结肠切除部位			贫血程度		
	左半	右半	全结肠	轻度	中度	重度
对照组	16(53.33)	10(33.33)	4(13.34)	17(56.67)	11(36.67)	2(6.66)
干预组	18(60.00)	7(23.33)	5(16.67)	22(73.33) ^a	8(26.67)	0 ^a

^aP<0.05 vs 对照组.

表 2 2组生活量表评分变化比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	时间	肠道症状	全身症状	情感功能	社会功能
对照组	术前	41.8 ± 6.7	19.2 ± 3.5	49.5 ± 6.2	18.5 ± 3.4
	术后	52.3 ± 5.2 ^a	25.6 ± 3.4 ^a	62.4 ± 5.8 ^a	27.6 ± 4.5 ^a
干预组	术前	41.5 ± 6.8	18.8 ± 3.6	48.3 ± 6.4	18.4 ± 3.2
	术后	61.3 ± 3.4 ^{ad}	27.9 ± 2.7 ^{ad}	68.7 ± 6.3 ^{ad}	30.5 ± 2.8 ^{ad}

^aP<0.05 vs 术前; ^dP<0.01 vs 对照组术后.

表 3 2组SAS、SDS评分2、3 mo各量表评分变化比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	2 mo	3 mo	2 mo	3 mo
对照组	36.3 ± 4.8	25.6 ± 3.9 ^c	35.6 ± 3.9	27.5 ± 4.3 ^c
干预组	22.4 ± 3.6 ^a	21.2 ± 2.3 ^{ac}	21.2 ± 3.4 ^a	20.6 ± 3.6 ^{ac}

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 2 mo. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

评分和心理状态评分. 每位研究对象的问卷调查均由同一位护理人员进行调查,在调查时要注意调查方式、态度及密切关注研究对象神情等情况.

1.2.3 评分标准: 生活质量评分采用炎症肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)^[6],得分越高生活质量越好. 心理状态评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分越低焦虑、抑郁程度越轻. 观察2组患者生活质量评分、心理状态评分及贫血变化情况.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据,计量资料采用t检验,以mean ± SD表示;计数资料采用χ²检验,以百分数(%)表示,P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者手术切除部位及贫血程度比较 两

组患者手术切除部位比较差异无统计学意义(P>0.05);干预后干预组贫血程度明显好转,主要以轻度为主,与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组生活质量评分变化比较 干预后生活质量评分两组间比较差异有统计学意义(P<0.05);干预组术后明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者SAS、SDS评分在干预后2、3 mo变化比较 干预后干预组在2、3 mo时,SAS、SDS评分均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);且在3 mo时SAS、SDS评分均低于2 mo时,差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

UC是慢性非特异性疾病,属于世界卫生组织难治性疾病之一,难以治愈,对患者的生存质量有很大影响. 尽管目前有很多治疗方法,但是疗效不一,在一定程度上也极大困扰着患者.

本次研究主要通过护理干预来改善患者生活质量和降低抑郁焦虑心理。表1结果表明, 贫血程度经过治疗和护理干预后干预组有了明显改善, 可能与护理干预肠道动力检测及提肛训练等有密切关系。这也是及早预防术后并发症的发生必不可少的。此外, 按摩康复和咀嚼训练对刺激胃泌素, 调节胃肠道动力方面也发挥了很大优势, 可以改善肠道吸收功能。同时, 使患者精力充沛, 能积极调整心态, 参与社会娱乐活动, 提高生活幸福指数。所以, 生活质量评分是评价患者的生活状态, 通过该量表能反映出患者与其生存的目的、期望、标准等关系。本研究对60例UC患者术后的生活质量进行了分析, 结果表明, 护理干预后干预组生活质量得分均高于对照组($P<0.05$), 可见疾病对患者的生存质量有很大影响, 尤其是肠道症状和全身症状对生存质量有着重要作用。

中医心理和情志护理也有很大优势^[7-10], 情志护理是临床护理工作中的一个难点, 因患者性情差异较大, 心理变化复杂, 施护过程难度较大, 能有效辨证施护对术后恢复有着重要意义。饮食干预也有很大优势, 如高纤维饮食, 因为膳食纤维^[11]是人体不能代谢的复杂碳水化合物, 然而肠道中的微生物利用这些物质作为能量来源, 通过发酵产生包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAS)等中间代谢物, 如醋酸、丙酸等。SCFAS有利于促进机体自稳态, 并有全身抗炎作用。熊玲等^[12]研究表明, UC患者极易出现焦虑、紧张等消极情绪, 加重病情。情志护理和饮食护理在很大程度上降低了术后患者焦虑抑郁程度。研究表明^[13-15], IBD患者随着病情的严重表现出焦虑样行为, 而且这种行为和肠道微生物组成有很大关系, 通过高纤维饮食处理后会缓解焦虑症状。这项研究证实了脑-肠轴在疾病的病理和临床表现有密切关系。本结果表明, 干预后生活质量评分两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 干预组术后明显优于对照组($P<0.01$)。手术治疗重症UC患者后, 合理的饮食能明显改善腹泻、腹痛、脓血便等症状, 也进一步减轻贫血程度, 干预后干预组贫血程度明显好转, 主要以轻度为主, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究^[11]表明, 高纤维饮食能降低UC患者的发病率, 主要是高纤维饮食能改变肠道微生物的组成结构, 从而调整肠上

皮细胞的功能, 对降低和改善脓血便有重要作用。

总之, 护理干预能提高UC患者术后生活质量, 降低焦虑和抑郁程度, 减轻贫血程度。对于治疗UC有重要意义。

4 参考文献

- 1 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- 2 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]
- 3 Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 296470 [PMID: 24348149 DOI: 10.1155/2013/296470]
- 4 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- 5 Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, Buie WD, Dunn GD, Ko CY, Fleshner PR, Stahl TJ, Kim DG, Bastawrous AL, Perry WB, Cataldo PA, Rafferty JF, Ellis CN, Rakinic J, Gregorczyk S, Shellito PC, Kilkenny JW, Ternent CA, Koltun W, Tjandra JJ, Orsay CP, Whiteford MH, Penzer JR. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1997-2009 [PMID: 16258712 DOI: 10.1097/DCR.000000000000030]
- 6 周璐, 陆星华. 炎症性肠病病人的健康相关生存质量. *中华内科杂志* 2004; 43: 392-394
- 7 席玉红, 党中勤, 李严生. 中医综合疗法联合辨证施护治疗溃疡性结肠炎60例观察. *医药导报* 2014; 20: 110-112
- 8 黎军, 许珊珊. 临床中医护理路径在溃疡性结肠炎患者中的应用. *护理学报* 2013; 20: 60-61
- 9 季姗姗, 喜新, 黄俭, 赵亚. 中医护理干预对慢性结肠炎伴抑郁焦虑症患者的影响. *贵阳中医学院学报* 2012; 34: 171-172
- 10 陈兆辉. 中医护理干预对溃疡性结肠炎治疗效果的影响. *齐鲁护理杂志* 2012; 14: 19-20
- 11 Silveira AL, Ferreira AV, de Oliveira MC, Rachid MA, da Cunha Sousa LF1, Dos Santos Martins F, Gomes-Santos AC, Vieira AT, Teixeira MM. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr* 2015 Oct 12. [Epub ahead of print] [PMID: 26458966]
- 12 熊玲, 王芬. 中医情志护理对慢性溃疡性结肠炎患者的心理状态和症状积分的影响. *辽宁中医杂志* 2015; 42: 1337-1339
- 13 李冰冰, 韩洪秋, 刘刚. 溃疡性结肠炎病人术后生活质量及其影响因素研究. *中国实用外科杂志* 2015;

■名词解释

情志护理: 通过语言、表情、姿势、态度、行为及气质等来影响和改善患者的情绪, 解除其顾虑和烦恼, 提高抗病信心的方法。

■同行评价

文章总体选题新颖, 思路清楚, 结构合理规范, 有一定的学术价值。

- 34: 441-443
- 14 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
- 15 Loonen HJ, Grootenhuys MA, Last BF, Koopman HM, Derkx HH. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002; 91: 348-354 [PMID: 12022311]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

●消息●

《世界华人消化杂志》正文要求

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

小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震

冯琴, 湖北省广水市第一人民医院放射科 湖北省广水市 432700

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科 湖北省武汉市 430030

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81271529; 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB298.

作者贡献分布: 此课题由李震与胡道予设计; 研究过程由冯琴、李琼及胡瑶操作完成; 数据分析由冯琴、李琼及王秋霞完成; 本论文写作由冯琴与李震完成。

通讯作者: 李震, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, zhenli@hust.edu.cn
电话: 027-83663738

收稿日期: 2016-04-05

修回日期: 2016-04-23

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT

Qin Feng, Qiong Li, Yao Hu, Qiu-Xia Wang, Dao-Yu Hu, Zhen Li

Qin Feng, Department of Radiology, Guangshui First People's Hospital, Guangshui 432700, Hubei Province, China

Qin Feng, Qiong Li, Yao Hu, Qiu-Xia Wang, Dao-Yu Hu, Zhen Li, Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271529; the Hubei Provincial Natural Science Foundation of China, No. 2014CFB298.

Correspondence to: Zhen Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhenli@hust.edu.cn

Received: 2016-04-05

Revised: 2016-04-23

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To retrospectively assess the diagnostic value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT in evaluating small liver metastases (<3 cm) from colorectal cancer.

METHODS: Nine hundred and fifteen consecutive patients with liver lesions were recruited, and 140 of them were confirmed to have metastatic liver cancer. All the patients underwent double-phase [arterial phase (AP) and portal venous phase (PVP)] spectral CT scans and the best single energy images were obtained at the workstation. Fifteen different sources of small metastatic liver lesions (<3 cm) were analyzed, and the diagnosis rate was compared between the best single energy images and traditional images. The final study group included 41 patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Iodine concentrations and CT values of normal liver parenchyma and metastatic lesions were derived from iodine-based material-decomposition CT or conventional CT images. The differences in iodine concentration and CT values between the AP and PVP were recorded and the lesion-to-normal liver parenchyma

背景资料

结直肠癌肝转移是临床上常见的疾病, 对于<3 cm的肝转移性肿瘤, 传统CT容易发生漏诊和误诊。能谱CT具有的单能量成像、碘定量和能谱曲线等多个参数, 能为诊断提供新的手段, 可能在一定程度上提高微小的结直肠癌肝转移灶的检出率, 对其定性评估有一定的临床价值。

同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科

■ 研究前沿

本文通过能谱CT碘的定量分析对<3 cm的结直肠癌转移病灶的研究, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率和病灶的检出率。由于GSI中感兴趣区受主观因素选择, 其CT值、碘值及能谱曲线的斜率变化很大, 所以今后需要扩大样本量, 辅助以能谱CT其他参数共同研究探讨结论。

differences were calculated. The paired *t*-test was employed to compare CT value and iodine concentrations between AP and PVP. Two readers qualitatively assessed lesion types on the basis of conventional CT characteristics. The two-sample *t*-test was performed to compare the iodine concentrations and CT values changes between AP and PVP in normal liver parenchyma and metastatic lesions (central and marginal).

RESULTS: Compared with traditional CT hybrid energy images, the detection rate of small metastases was much higher by spectral CT images (Wilcoxon signed-rank test $Z = 3.306$, $P = 0.001$). In the AP, comparing the marginal with the central parts of the lesions, the CT values increased by 37.65% while the iodine value increased by 65.95%, and there was a significant difference between them ($P < 0.001$). Comparing normal liver tissues with the marginal parts of the lesions, the CT values increased by 22.99% while the iodine value increased by 17.96%, and there was no significant difference between them ($P = 0.225$). In the PVP, comparing the marginal with the central parts of the lesions, the CT values increased by 32.13% while the iodine value increased by 40.01%, and the difference was significant ($P < 0.001$). Comparing normal liver tissues with the marginal parts of the lesions, the CT values increased by 34.47% while the iodine value increased by 40.92%, and the difference was significant ($P = 0.033$).

CONCLUSION: Quantitative CT iodine value analysis may be able to improve the detection rate of small lesions, and it can display the enhancement features of colorectal cancer liver metastases. This technique may help to improve the diagnostic accuracy of small metastatic lesions.

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

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastasis; Spectral imaging CT; Iodine base value

Feng Q, Li Q, Hu Y, Wang QX, Hu DY, Li Z. Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2421-2428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2421.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2421>

摘要

目的: 探讨宝石能谱CT碘定量量化分析在结直肠癌肝脏小转移(<3 cm)中的临床价值。

方法: 所有915例肝占位患者采用宝石能谱CT行双期增强扫描, 140例诊断为肝转移。在工作站上重建为最佳单能量图像, 分析<3 cm的转移性肝肿瘤的病灶检出率。对其中41例结直肠癌的106个病灶进行回顾性分析, 分别在CT图和碘基图上测量病灶中心、病灶边缘、正常肝组织的动脉期和静脉期的CT值和碘基值。比较分析病灶边缘、病灶中心及正常肝组织的CT值和碘基值的差异, 探讨能谱CT碘定量量化分析的临床价值。

结果: 对于小转移瘤的病灶检出率上, 最佳单能量图像优于传统CT混合能量图像($Z = 3.306$, $P = 0.001$)。动脉期病灶边缘部分较中心部分CT值升高37.65%, 而碘值升高65.95%, 差异具有显著地统计学意义($P < 0.001$)。正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高22.99%, 而碘值升高17.96%, 无明显统计学意义($P = 0.225$)。静脉期病灶边缘部分较中心部分CT值升高32.13%, 而碘值升高40.01%, 具有显著地统计学差异($P < 0.001$)。正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高34.47%, 而碘值升高40.92%, 差异具有显著地统计学意义($P < 0.001$)。

结论: 能谱CT的碘定量分析可能有利于提高小病灶的检出率, 有助于显示结直肠癌转移性肝肿瘤强化特征, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率。

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

关键词: 结直肠癌; 转移性肝肿瘤; 能谱CT; 碘基值

核心提示: 通过能谱CT碘的定量分析对微小结直肠癌转移病灶的特点分析, 能谱CT碘的定量分析能在很大程度上直观和全面体现结直肠癌转移性肝肿瘤强化特征, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率和病灶的检出率。

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震. 小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2421-2428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2421.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2421>

0 引言

结直肠癌肝转移是肝脏最常见的转移性肿瘤之一, 对于转移灶的定性及定量的评估对于病变的分期和疗效评估具有重要的临床价值^[1,2]. CT是目前临床上常用的诊断手段, 对于较大的典型肝转移诊断一般多无问题^[3-5]. 对于小转移瘤的发现和鉴别目前临床上尚有一定的困难, 有文献报道对于小转移瘤的敏感性只有68%^[6,7]. 因此, 提高CT对小转移瘤的诊断和鉴别能力具有重要的临床意义.

CT能谱技术的出现为肝转移的诊断和鉴别提供了新的手段和可能^[6-8]. 有研究^[9,10]表明, 能谱CT可以提高肿瘤病灶的检出率, 单能量图像和碘基图上的病灶显示率高于普通增强CT混合能量图像. 而碘基值和能谱曲线能够为肿瘤的诊断提供更多的参数和依据, 例如有研究表明碘定量分析有利于区别纵膈、颈部、前列腺等肿瘤的良好恶性^[11-14]以及鉴别肝占位和其他良性病变^[15], 还有应用于甲状腺与病理对照、肺栓塞的评估及胃癌的分期^[16,17]等. 但是, 目前碘基值和能谱曲线对于<3 cm的肝转移瘤的研究目前尚未见报道. 本研究选择结直肠癌肝转移患者, 进行能谱CT扫描, 探讨单能量图像、碘基值和能谱曲线对结直肠癌肝转移的诊断价值, 并与常规CT扫描结果相比较, 探讨宝石能谱CT在结直肠癌肝转移小转移瘤中的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-02/2013-12在华中科技大学同济医学院附属同济医院行能谱CT(Discovery CT 750HD, GE Healthcare, Milwaukee, USA)行肝脏双期增强检查的患者, 这些患者中具有<3 cm的肝占位结节者915例, 其中140例确诊为肝转移性肿瘤, 最终通过手术穿刺病理或者随访证实41例为结直肠癌肝转移(其中男21例, 女20例, 年龄范围在36-72岁, 平均年龄为55.8岁), 共106个病灶. 该研究获得了医院伦理委员会的批准和患者的知情同意. 患者的构成状况如图1.

1.2 方法

1.2.1 CT检查: 所有患者均在宝石能谱CT行上腹部CT扫描, 先行常规上腹部平扫, 增强扫描采用能谱扫描模式(GSI), 螺旋扫描速度0.6 s/r, 螺距为0.983, 探测器宽度为0.625 mm×64, 电

压为高低能量(140 kVp和80 kVp)瞬时高速切换, 管电流约为600 mA. 增强扫描为双期动态扫描, 对比剂为碘普胺(370 mgI/mL), 对比剂剂量范围为90-120 mL(每kg体质量使用剂量1.5 mL), 注射流率为3-4 mL/s, 采用高压注射器肘静脉注射. 动脉期扫描开始时间采用腹腔干水平腹主动脉内CT值监测(Smart Prep技术)触发扫描, 监测阈值为100 HU, 达到阈值后延迟8 s开始扫描, 门静脉期扫描开始时间为动脉期结束后30 s. 所有患者都行能谱平扫双期增强扫描^[6,7], 将层厚为1.25 mm、层距为1.25 mm的动脉期和门静脉期的图像应用GSI viewer分析软件进行处理, 从扫描的能谱成像中可以重建出最佳单能量图像, 应用能谱分析软件进行分析.

1.2.2 图像分析及测量: 图像分析与测量均在工作站ADW 4.6上完成. 通过GSI viewer软件获得GSI能谱参数, 并自动重建出最佳单能量图像, 由两位影像医生(CT诊断经验分别为15年和8年)分别独立测量转移病灶数目, 并与混合能量图像比较, 两位医生意见不一致时协商解决. 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶中心和边缘、相对正常肝组织的CT值和碘基值, 比较他们之间的差异, 测量时ROI避开血管、钙化、坏死区域所有数据在同一层面不同位置均测量3次, 取平均值.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行处理. 采用Wilcoxon带符号秩检验比较单能量图像和混合能量对小转移灶的检出率. 采用配对样本 t 检验比较单能量图像和混合能量图像对病灶和肝脏之间CT值、碘基值以及病灶的中心部分和边缘部分的CT值和碘基值及其变化百分比的差异. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 单能量图像对于病灶数目的检测价值 表1中14种不同来源的<3 cm的转移性肝肿瘤患者, 传统CT混合能量和最佳单能量显示小病灶分别为330个和425个, 两个经Wilcoxon带符号秩检验($Z = 3.306$, $P = 0.001$), 两者具有显著的统计学意义(表1).

2.2 转移病灶中心和边缘的CT值和碘基值 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶中心和边缘的CT值和碘基值(图2, 3), 比

■ 相关报道

Lv等深入研究了能谱CT碘基值和能谱曲线对肝癌与肝血管瘤的鉴别意义, 同时分析了小肝癌的能谱CT特点. Yu等重点关注了肝癌和肝脏结节样增生的能谱CT特点, 肝癌的CT碘基值和能谱曲线的诊断与鉴别诊断的意义. 这些研究对于肝肿瘤的诊断与鉴别具有重要临床价值.

■ 创新点

本研究创新性的采用能谱CT碘的定量分析结肠直肠癌肝转移的特点, 发现该方法的诊断的意义优于传统CT, 有利于提高病灶的检出率, 同时更能准确全面反映病灶的情况, 有利于提高对微小转移性肝肿瘤诊断的准确性, 降低漏诊误诊率。

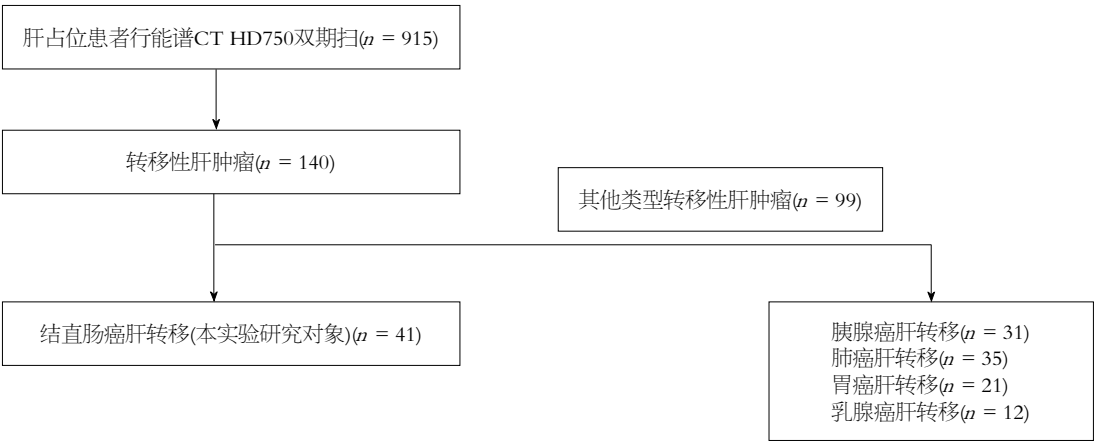


图 1 患者的构成状况.

表 1 各种不同来源肝转移性肿瘤混合能量及最佳单能量病灶个数(个)的比较

病种	混合能量显示病灶个数	最佳单能量显示病灶个数
胰腺癌肝转移	62	73
胃癌肝转移	46	58
肺癌肝转移	63	82
乳腺癌肝转移	27	35
肝癌肝内转移	19	24
食管癌肝转移	10	15
宫颈癌肝转移	3	6
鼻咽癌肝转移	1	4
卵巢癌肝转移	6	12
膀胱癌肝转移	0	2
肾癌肝转移	2	3
恶性黑色素瘤肝转移	0	1
十二指肠腺癌肝转移	2	3
蝶窦癌肝转移	0	1
共计	330	425
Z值	3.306	
P值	0.001	

较碘基值和CT值在检测肿瘤结节强化百分比的差异(表2): 动脉期边缘CT值较肿瘤中心高37.65%, 碘基值高65.95, $t = 3.936$, $P = 0.000$, 碘基值升高的百分比明显高于CT值升高的百分比, 差异有统计学意义; 静脉期边缘CT值较肿瘤中心高32.13%, 碘基值高40.01%, $t = 5.553$, $P = 0.000$, 同样碘基值升高的百分比明显高于CT值升高的百分比.

2.3 转移病灶边缘相对正常肝组织的CT值和碘基值 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶边缘相对正常肝组织的CT值和碘基值(图2, 3), 比较他们之间的变化值的百分比间的差异(表2): 动脉期肝组织CT值较肿

瘤边缘高22.99%, 碘基值高17.96%, $t = 1.144$, $P = 0.225$, 差异没有明显统计学意义. 静脉期肝组织CT值较肿瘤边缘高34.47%, 碘基值高40.92%, $t = 2.161$, $P = 0.033$, 差异有明显统计学意义.

2.4 小转移瘤的能谱曲线特点 能谱曲线图的下降趋势的特点代表病灶的性质. 以图4为例, 其主要的特点是, 3E中显示动脉期病灶中心为低平曲线(红色), 病灶边缘为稍高的平直曲线(蓝色), 正常肝组织为较好的“抬头”样弧形曲线(粉色), 差别明显. 图3F为能谱柱状分布图, 显示动脉期病灶中心(红色), 病灶边缘(蓝色)和正常肝组织(粉色)的组织分布图差异明显.

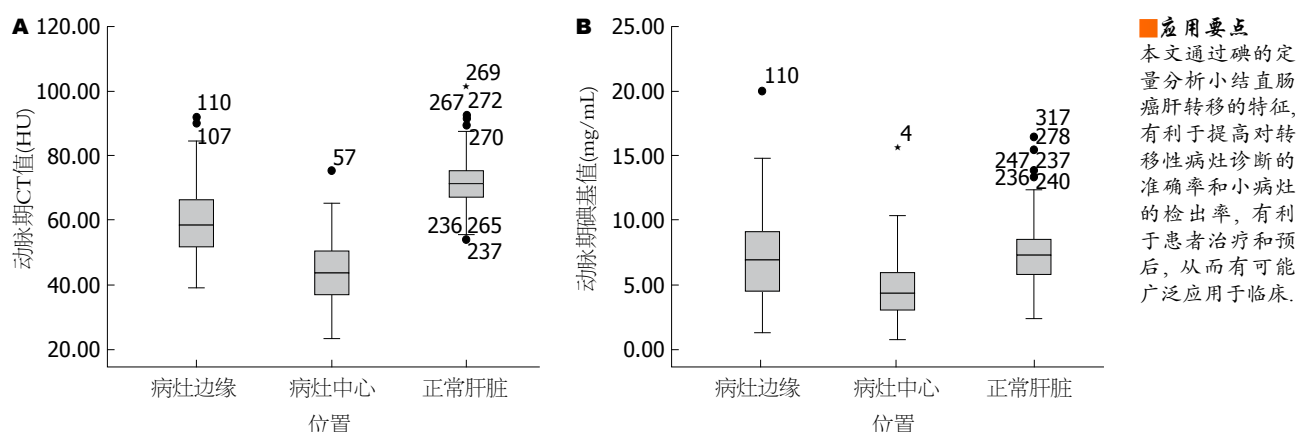


图 2 结直肠癌肝脏小转移动脉期的不同部位CT值和碘基值比较箱型图. A: 动脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织间CT值, 分别为 $44.30 \text{ HU} \pm 9.90 \text{ HU}$ 、 $59.70 \text{ HU} \pm 11.10 \text{ HU}$ 和 $71.57 \text{ HU} \pm 8.05 \text{ HU}$; B: 动脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织碘值, 分别为 $4.75 \text{ mg/mL} \pm 2.39 \text{ mg/mL}$ 、 $7.21 \text{ mg/mL} \pm 3.41 \text{ mg/mL}$ 和 $7.45 \text{ mg/mL} \pm 2.74 \text{ mg/mL}$ 。

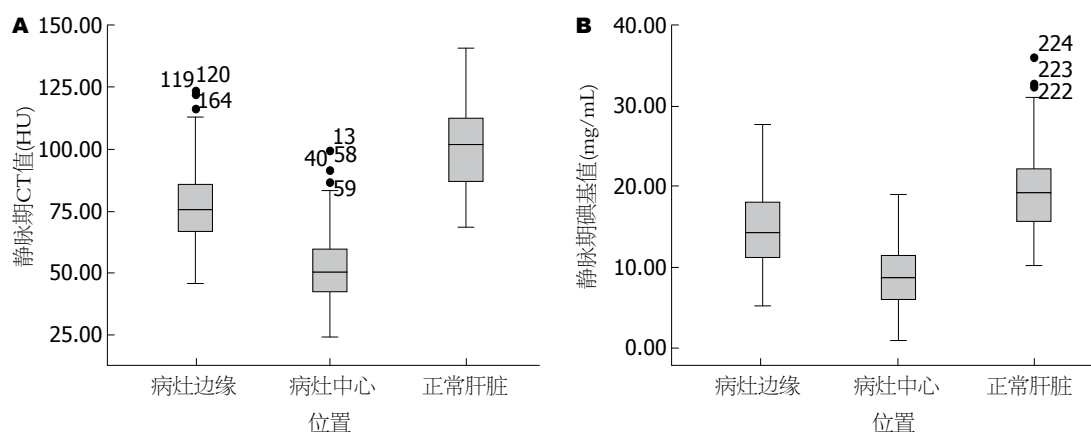


图 3 结直肠癌肝脏小转移静脉期的CT值和碘基值比较箱型图. A: 静脉期肿瘤中心、肿瘤边缘CT值分别为 $51.85 \text{ HU} \pm 14.68 \text{ HU}$ 、 $76.48 \text{ HU} \pm 16.05 \text{ HU}$ 和 $100.66 \text{ HU} \pm 15.59 \text{ HU}$; B: 静脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织碘值分别为 $8.71 \text{ mg/mL} \pm 3.80 \text{ mg/mL}$ 、 $14.66 \text{ mg/mL} \pm 4.76 \text{ mg/mL}$ 和 $19.59 \text{ mg/mL} \pm 5.26 \text{ mg/mL}$ 。

3 讨论

本文研究结果发现, 在181例 $<3 \text{ cm}$ 转移瘤的患者中, 混合能量和最佳单能量图像对肝脏小转移灶的检出率比较发现, 传统CT混合能量和最佳单能量显示小病灶分别为330个、425个($Z = 3.306$, $P = 0.001$)(表1), 可见在最佳单能量图像的肿瘤检出率高于常规混合能量图像. 这与前人的研究的结果相类似^[10,11]. 这一现象可能是因为常规混合能量图像由于“硬化伪影”和“CT值漂移”的影响, 导致其CT值的不准确性的缘故. 也可能的因为最佳单能量图像能优化图像质量, 有利于小病灶的检出的缘故^[9,17]. 能谱CT成像对于肝小转移灶的诊断可能较常规CT增强具有更大的优势。

对于较大的典型的结直肠癌肝转移, 表现为典型的“牛眼征”或者“靶征”, 诊断多无

困难. 但是, 小的转移癌常常缺乏这些典型征象, CT强化的边缘不明显, 或者病灶中心密度稍低, 与囊肿或者其他肝结节鉴别困难^[18]. 本研究力图采用量化分析的方式, 定量研究CT值和碘基值在病灶边缘和中心区域的变化, 分析病变特点, 对动静脉期病灶边缘、病灶中心和正常肝组织间的CT值和碘基值之间的差异进行比较, 探讨小结直肠癌转移灶的病变变化特点。

本研究对碘基值和CT值在检测肿瘤结节强化率的差异比较发现, 在 $<3 \text{ cm}$ 的转移瘤中, 从表2中可以看出, 病灶边缘部分与病灶中心部分相比, 强化更加明显均升高, 这与前人的研究结果相同^[2,9]. 但是本研究发现不论是动脉期还是静脉期, 中心对边缘的碘基值升高的百分比要明显高于CT值升高的百分比(均 $P < 0.001$), 碘

名词解释

能谱CT: 就是利用物质在不同X射线能量下产生的不同的吸收系数, 来提供比常规CT更多的影像信息的CT成像技术; 单能量图像: 能谱CT扫描时, 获得的单个千伏值的X线图像信息得到的图像(例如100 kV的单个能量的X线获得的图像); 碘基值: 能谱CT的碘基分布图上获得的局部碘含量测量值。

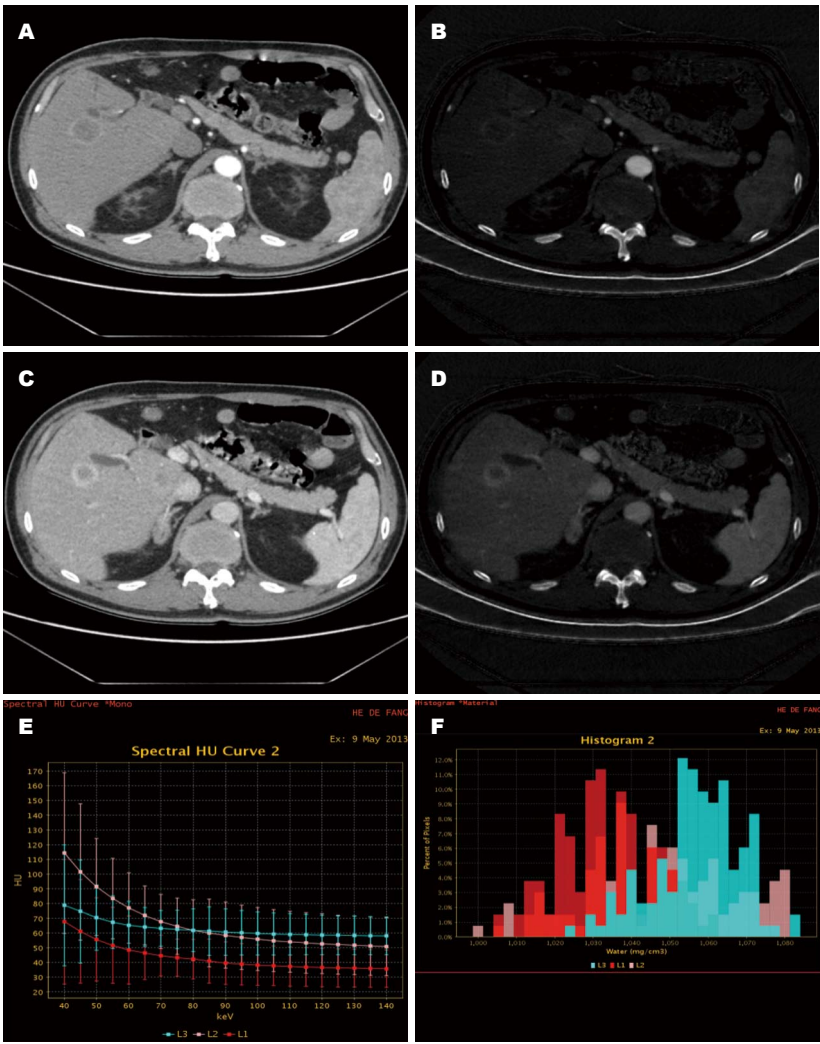


图 4 直肠癌肝转移患者, 男, 61岁, 腹痛. A: 常规CT图, 动脉期病灶中心、边缘和正常肝组织的CT值分别为: 49.34 HU、64.7 HU、68.02 HU; B: 碘基图显示动脉期病灶中心、边缘部分和正常肝组织的碘值分别为4.83 mg/mL、7.24 mg/mL、14.62 mg/mL; C: 静脉期病灶中心、边缘和正常肝组织的CT值分别为: 56.94 HU、81.52 HU、94.78 HU; D: 碘基图显示静脉期期肿瘤中心、边缘部分和正常肝组织的碘值分别为8.98 mg/mL、14.79 mg/mL和18.24 mg/mL; E: 能谱曲线图可见动脉期病灶中心为低平曲线(红色), 病灶边缘为稍高的平直曲线(蓝色), 正常肝组织为较好的“抬头”样弧形曲线(粉色), 差别明显; F: 为能谱柱状分布图, 显示动脉期病灶中心(红色), 病灶边缘(蓝色)和正常肝组织(粉色)的组织分布图差异明显。

表 2 结直肠癌肝脏小转移(<3 cm)肿瘤病灶中心、病灶边缘及正常肝组织间动脉期的CT值和碘基值之间的差异百分比比较 (%)

项目	CT值差异百分比	碘基值差异百分比	t值	P值
动脉期病灶中心 vs 边缘	37.65	65.95	3.936	0.000
动脉期病灶边缘 vs 肝组织	22.99	17.96	1.144	0.255
静脉期病灶中心 vs 边缘	32.13	40.01	5.553	0.000
静脉期病灶边缘 vs 肝组织	34.47	40.92	2.161	0.033

基值可能对小的转移性肿瘤强化变化的显示更好。虽然动脉期正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高22.99%, 而碘值升高17.96%, 无明显统计学意义($P = 0.225$), 但是静脉期两者间还是

具有显著的统计学差异($t = 2.161, P = 0.033$)(表2)。这表明碘基值对于肿瘤边缘和正常肝组织的变化显示还是有一定的意义。

碘基值对于转移的效果更好的原因可能

是: CT值反映的是局部体素范围内所有物质的平均密度值, 且受到多种技术的影响. 而碘基值反应的是局部组织的实际碘含量, 就是代表了增强的物质吸收, 碘浓度可能能够更好的直接反应病灶的强化特征. 碘浓度越高, 就吸收的越多, 从而增强的就越明显^[19,20]. 由于不典型的转移性肝肿瘤, 以常规组织密度差异来检测病灶可能较为困难, 从而导致肝脏的小转移灶的强化方式的显示上, 碘基值的定量分析差异性较CT值更大, 对于病变的增强变化可能更加敏感. 碘基值的定量分析可能更能精确体现组织强化特征的差异, 具有更显著的临床意义, 能够给临床提供更多的帮助.

本研究的不足之处是: (1)病例数较少, 没有对不同类型的病例的肝转移性肿瘤的能谱特点分别进行分析, 且不是前瞻性研究; (2)没有深入利用能谱其他分析工具, 例如能谱曲线、散点图、立方图等深入分析总结其特点; (3)由于病灶较小, 手工测量上可能造成能谱结果测量的误差; (4)由于GSI中感兴趣区的受主观因素选择, 其CT值、碘值及能谱曲线的斜率变化很大; (5)增强时, 根据患者增强的情况, 不同的单能量水平的最佳CNR也不同, 导致测量图像的选择也受影响. 今后我们加大样本, 增加转移性肝肿瘤的病理类型, 通过分析比较, 总结经验, 提高对转移性肝肿瘤性质的诊断准确率, 给临床带来有价值的参考信息.

本文的意义和结果是: GSI碘的定量分析在结直肠癌肝小转移的诊断的意义优于传统CT, 一方面增加了转移性病灶与正常肝组织之间的对比度, 优化了图像质量, 碘基图的变化传统CT明显, 有利于提高病灶的检出率; 另一方面, 病灶的强化特征在碘基图上量化显示较常规CT有优越性, 更能准确全面反映病灶的情况, 同时显示病灶的解剖和血供信息, 有利于提高对微小转移性肝肿瘤诊断的准确性, 降低漏诊误诊率.

4 参考文献

- Devun F, Biau J, Huerre M, Croset A, Sun JS, Denys A, Dutreix M. Colorectal cancer metastasis: the DNA repair inhibitor Dbait increases sensitivity to hyperthermia and improves efficacy of radiofrequency ablation. *Radiology* 2014; 270: 736-746 [PMID: 24475822 DOI: 10.1148/radiol.13130805]
- Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor

- AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16964-16975 [PMID: 25493009 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964]
- Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G, Cavallo Marincola B, Marotta E, Di Mare L, Catalano C, Passariello R. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 690-696 [PMID: 22082538 DOI: 10.1097/RCT.0b013e318230d905]
- Padman S, Padbury R, Beeke C, Karapetis CS, Bishnoi S, Townsend AR, Maddern G, Price TJ. Liver only metastatic disease in patients with metastatic colorectal cancer: impact of surgery and chemotherapy. *Acta Oncol* 2013; 52: 1699-1706 [PMID: 24102180 DOI: 10.3109/0284186X.2013.831473]
- O'Donnell C, Hislop-Jambrich J, Woodford N, Baker M. Demonstration of liver metastases on postmortem whole body CT angiography following inadvertent systemic venous infusion of the contrast medium. *Int J Legal Med* 2012; 126: 311-314 [PMID: 22270048 DOI: 10.1007/s00414-012-0669-7]
- Lv P, Lin XZ, Chen K, Gao J. Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2012; 22: 2117-2124 [PMID: 22618521 DOI: 10.1007/s00330-012-2485-3]
- Lv P, Lin XZ, Li J, Li W, Chen K. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. *Radiology* 2011; 259: 720-729 [PMID: 21357524 DOI: 10.1148/radiol.11101425]
- 周悦, 王明月, 高剑波, 董军强, 许瀚, 侯平. 宝石CT能谱成像及灌注成像评价兔VX2肝癌抗血管生成的治疗疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4726-4733
- 王贵生, 高建华, 赵帅. 能谱CT对提高肝占位性结节检出率的应用价值. *中国医学计算机成像杂志* 2013; 19: 43-46
- Zhang XF, Lu Q, Wu LM, Zou AH, Hua XL, Xu JR. Quantitative iodine-based material decomposition images with spectral CT imaging for differentiating prostatic carcinoma from benign prostatic hyperplasia. *Acad Radiol* 2013; 20: 947-956 [PMID: 23830601 DOI: 10.1016/j.acra.2013.02.011]
- Lee SH, Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Hong YJ, Choi BW. Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: an initial experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 2043-2049 [PMID: 23820175 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.040]
- Srinivasan A, Parker RA, Manjunathan A, Ibrahim M, Shah GV, Mukherji SK. Differentiation of benign and malignant neck pathologies: preliminary experience using spectral computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 666-672 [PMID: 24045238 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182976365]

同行评价

本文通过宝石能谱CT双期扫描915例结直肠癌患者进行定量分析, 样本量大, 课题设计合理, 结果可信, 有较好的科学性和可重复性. 在一定程度上提高了结直肠癌肝脏微小转移的检出率, 具有很好的临床实用性.

- 13 Ahmed S, Johnson PT, Hruban R, Fishman EK. Metastatic disease to the pancreas: pathologic spectrum and CT patterns. *Abdom Imaging* 2013; 38: 144-153 [PMID: 22349804 DOI: 10.1007/s00261-012-9856-8]
- 14 Yu Y, He N, Sun K, Lin X, Yan F, Chen K. Differentiating hepatocellular carcinoma from angiomyolipoma of the liver with CT spectral imaging: a preliminary study. *Clin Radiol* 2013; 68: e491-e497 [PMID: 23702491 DOI: 10.1016/j.crad.2013.03.027]
- 15 Wu HW, Cheng JJ, Li JY, Yin Y, Hua J, Xu JR. Pulmonary embolism detection and characterization through quantitative iodine-based material decomposition images with spectral computed tomography imaging. *Invest Radiol* 2012; 47: 85-91 [PMID: 22107805 DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823441a1]
- 16 Pan Z, Pang L, Ding B, Yan C, Zhang H, Du L, Wang B, Song Q, Chen K, Yan F. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging. *PLoS One* 2013; 8: e53651 [PMID: 23424614 DOI: 10.1371/journal.pone.0053651]
- 17 Yu Y, Lin X, Chen K, Chai W, Hu S, Tang R, Zhang J, Cao L, Yan F. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver: differentiation with CT spectral imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 1660-1668 [PMID: 23306709 DOI: 10.1007/s00330-012-2747-0]
- 18 Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, van de Jagt EJ, Span MM, Wiggers T. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 928-934 [PMID: 19502858 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318194f923]
- 19 Li M, Zheng X, Li J, Yang Y, Lu C, Xu H, Yu B, Xiao L, Zhang G, Hua Y. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings. *Invest Radiol* 2012; 47: 58-64 [PMID: 21788907 DOI: 10.1097/RLI.0b013e318229fef3]
- 20 Zhang Y, Cheng J, Hua X, Yu M, Xu C, Zhang F, Xu J, Wu H. Can Spectral CT Imaging Improve the Differentiation between Malignant and Benign Solitary Pulmonary Nodules? *PLoS One* 2016; 11: e0147537 [PMID: 26840459 DOI: 10.1371/journal.pone.0147537]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立

赵洪刚, 焦妍, 张遵城

赵洪刚, 焦妍, 张遵城, 天津医科大学第二医院核医学科
 天津市 300211

赵洪刚, 副主任技师, 主要从事肿瘤的实验室诊断研究。

作者贡献分布: 此课题由焦妍设计; 研究过程由赵洪刚操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由张遵城提供; 数据分析由焦妍完成; 本论文写作由赵洪刚、焦妍及张遵城完成。

通讯作者: 张遵城, 教授, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院核医学科. zhangzuncheng@sina.com
 电话: 022-88329303

收稿日期: 2016-03-10
 修回日期: 2016-04-25
 接受日期: 2016-05-03
 在线出版日期: 2016-05-28

Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang,
 Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of
 Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zun-Cheng Zhang, Professor,
 Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital
 of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi
 District, Tianjin 300211, China. zhangzuncheng@sina.com

Received: 2016-03-10
 Revised: 2016-04-25
 Accepted: 2016-05-03
 Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To identify the reference range of

carcinoembryonic antigen (CEA), α -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in patients on maintenance hemodialysis.

METHODS: A total of 397 patients (203 males and 194 females) on maintenance hemodialysis were recruited at the Second Hospital of Tianjin Medical University between January 2014 and February 2016. Meanwhile, 272 healthy adult volunteers (139 males and 133 females) were included in a control group. Serum levels of CEA, CA199 and AFP were detected by chemiluminescence assay. Serum level of CA72-4 was detected by electrochemiluminescence assay. The reference ranges of CEA, CA199, AFP and CA72-4 were evaluated by Wilcoxon Mann-Whitney test and Chi-squared test.

RESULTS: Serum levels of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). Positive rates of the above three markers were also higher in patients on maintenance hemodialysis compared to the normal control group. Serum AFP levels did not differ significantly between patients on maintenance hemodialysis and the control group. The 95th percentile for CEA, CA199 and CA72-4 was identified to be 8.1 ng/mL, 135.8 U/mL and 11.2 ng/mL, respectively.

CONCLUSION: We identified the 95th percentile values of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis,

背景资料

国内外多项研究提到, 维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。

同行评议者

田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科

■ 研发前沿

据文献分析, 影响维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度的因素较多, 导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值。

which were higher than those of the control group.

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

Key Words: Maintenance hemodialysis; α -fetoprotein; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 72-4

Zhao HG, Jiao Y, Zhang ZC. Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2429>

摘要

目的: 确定维持性血液透析透患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物的特殊人群参考值范围。

方法: 选择天津医科大学第二医院2014-01/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 健康查体者272例, 男139例, 女133例, 采用化学发光法检测CEA、AFP、CA199, 采用电化学发光法检测CA72-4, 建立维持性血液透析患者消化道肿瘤标志物的特殊人群参考值。

结果: 维持性透析患者肿瘤标志物CEA、CA199、CA72-4检测值和阳性率均高于正常对照组。AFP的检测值和正常人群无统计学差异。维持性血液透析患者95分位检测值分别为: CEA 8.1 ng/mL、CA199 135.8 U/mL、CA72-4 11.2 ng/mL。

结论: 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考范围如下: CEA \leq 8.1 ng/mL, CA199 \leq 135.8 U/mL、CA72-4 \leq 11.2 ng/mL, 均高于正常人群参考值范围。

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

关键词: 维持性血液透析; 甲胎蛋白; 糖类抗原199; 糖类抗原72-4

核心提示: 维持性血液透析患者应用肿瘤标志

物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 根据本研究结果, 维持性血液透析患者糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限。

赵洪刚, 焦妍, 张遵城. 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2429>

0 引言

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物已经广泛应用于临床进行肿瘤早期诊断、疗效观察和复发监测。国内外多项研究提到^[1-6], 终末期肾病维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。本研究希望建立维持性透析患者这一特殊人群消化系相关肿瘤标志物的参考值, 提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津医科大学第二医院2014-06/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 年龄57.5岁 \pm 11.4岁, 所有患者均采用每周3次, 每次4 h的透析方案。综合营养评估法(Subjective Global Assessment, SGA)评估无重度营养不良(C级), 经体检、胸片、痰涂片、部分患者经计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查、排除炎症、肿瘤占位症状, 无吸烟史, 经随访证实无慢性肝病、结核及其他消化道疾病病史。所有患者采用费森尤斯4008S血液透析机, 尼普洛130G或150G三醋酸纤维素膜, 低分子肝素抗凝。正常对照组选取天津医科大学第二医院2015年健康查体者272例, 男139例, 女133例, 年龄54.1岁 \pm 15.1岁, 两组间性别年龄无统计学差异。维持性血液透析患者肌酐(creatinine, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值

■ 相关报道

Tong等报道指出在临床工作中, 在解读维持性血液透析患者的肿瘤标志物时, 应综合考虑肾功能和营养状态可能造成的影响, 以避免对于维持性血透患者肿瘤标志物假阳性的误判。

分别为 $818.6 \mu\text{mol/L} \pm 98.4 \mu\text{mol/L}$ 和 $18.4 \text{ mmol/L} \pm 3.7 \text{ mmol/L}$, 正常对照组肌酐(crea, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值分别为 $63.5 \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$ 和 $4.6 \text{ mmol/L} \pm 2.1 \text{ mmol/L}$, 本实验室所使用的正常参考值分别为: Cr: $58-110 \mu\text{mol/L}$, BUN: $2.86-8.20 \text{ mmol/L}$. 所有入选的维持性血液透析患者和正常对照组的肝功能指标均在正常参考范围内.

1.2 方法 透析当日清晨空腹抽取肘静脉血, 3000 r/min 离心 10 min , 血清 4 h 内上机检测, CEA、AFP、CA199使用Abbott ARCHITECT i2000全自动化学发光检测仪进行检测, 采用Abbott公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. CA72-4用ROCHE cobas E411全自动电化学发光检测仪进行检测, 采用ROCHE公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. 以上厂家出品试剂盒均具备合格证书, 有质量保证. 正常人群参考范围如下: CEA $\leq 5.0 \text{ ng/mL}$ 、AFP $\leq 10.9 \text{ ng/mL}$ 、CA199 $\leq 37 \text{ U/mL}$ 、CA72-4 $\leq 6.9 \text{ U/mL}$.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件, 正态性检验采用Shapiro-Wilk法, $P < 0.05$ 表明资料不符合正态分布. 检验肿瘤标志物数据用中位数(25分位, 75分位)表示, 数据比较采用Wilcoxon Mann-Whitney秩和检验, 阳性率的比较采用卡方检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 采用百分位数法计算各项肿瘤标志物的参考范围, 以 $< 95\%$ 分位点为 95% 参考范围.

2 结果

2.1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果 如表1可知, Shapiro-Wilk法检测结果显示各项肿瘤标志物检测结果均为非正态分布, 维持性透析组和正常对照组秩和检验 P 值均 < 0.05 , 两组间差异有统计学意义, 维持性透析患者肿瘤标志物检测值高于正常对照组.

2.2 维持性透析组和正常对照组阳性率 两组患者CEA, CA199, CA72-4的阳性率比较, P 值均 < 0.05 , 阳性率差异有统计学意义(表2).

2.3 各项肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 CEA、CA199、CA72-4的95分位分别为 8.1 ng/mL 、 135.8 U/mL 、 11.2 ng/mL , 据此确定维持性血透患者肺癌肿瘤标志物参考范围如下: CEA $\leq 8.1 \text{ ng/mL}$, CA199 $\leq 135.8 \text{ U/}$

mL , CA72-4 $\leq 11.2 \text{ ng/mL}$ (表3).

3 讨论

有文献指出^[7], 联合使用CEA、CA199、CA72-4诊断胃癌具有较好的灵敏度和特异性. CA199在胰腺肿瘤筛查、诊断、预后判断和术后检测中都起重要作用^[8]. CEA为腺癌、尤其是结直肠癌的诊断标志物^[1]. AFP为诊断原发性肝癌的公认标志物^[9]. CA72-4对胃癌的诊断具有特异性^[10]. 这些肿瘤标志物在消化道恶性肿瘤的诊断和治疗过程中都起到非常重要的作用. 维持性血液透析患者由于体内炎症状态的影响, 或是免疫抑制剂的使用, 发生恶性肿瘤的风险增高^[11], 肿瘤标志物在此类人群的应用需求较高, 但据文献分析, 维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度可能受到以下三方面的影响^[2,11,12]: (1)肾小球滤过率降低可导致大多数肿瘤标志物的排泄受损; (2)终末期肾病的慢性炎症状态会影响血浆和尿中的某些肿瘤标志物水平; (3)蛋白尿可能影响体内蛋白质的代谢及排泄, 而很多肿瘤标志物本质就是蛋白质^[3]. 三者单一或共同作用导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值.

CA199是分子量为 72.2 kDa 的肿瘤相关抗原, 最初发现于结肠癌和胰腺癌的患者. 根据文献报道^[13], 胆管或肝脏的良性疾病CA199也会轻度升高, 本研究选取病例时排除了患有胆结石、肝炎、胰腺炎病史的患者. 现有研究对于维持性血液透析患者CA199浓度是否升高存在不一致的结果^[11], 推测是由于选取研究样本肾功能减低的程度不一致, 造成结果的不同. 本研究结果认为维持性血液透析患者CA199浓度高于正常人, 95分位患者测定值为 135.8 U/mL , 是正常值范围的3倍以上, 75分位患者测定浓度接近正常人群参考值, 如果维持性血液透析患者使用正常人的参考值范围会造成接近 25% 的假阳性, 大大影响该检测项目的使用价值.

CA72-4是分子量 $> 106 \text{ kDa}$ 的黏液糖蛋白抗原, 是诊断胃癌的可靠指标, 特异性达 $95\%-100\%$ ^[14]. 本研究结果说明维持性血液透析患者CA72-4浓度高于正常人, 397例患者的中位数为 6.4 U/mL , 接近半数超过正常人群参考

■创新盘点

国内外多篇文章均得出维持性血液透析患者肿瘤标志物存在假性增高, 但仅本文建立了维持性透析患者这一特殊人群消化系统相关肿瘤标志物的参考值, 可以提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性.

■应用要点

临床医师可以根据本文建立的参考值来判断是否对患者进行深入检查来判断是否存在恶性肿瘤.

■ 名词解释

维持性血液透析: 是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命, 是延长尿毒症患者生命的过渡方法。

表 1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果

标志物	正常对照组 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$	维持性透析组 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$	Z值	P值
CEA(ng/mL)	1.47(0.97, 1.88)	3.32(2.31, 5.08)	-12.4	0.00
CA199(U/mL)	7.27(4.69, 12.83)	14.36(6.37, 32.79)	-5.0	0.00
AFP(ng/mL)	2.11(1.50, 1.83)	3.08(2.07, 5.76)	-0.3	0.72
CA72-4(U/mL)	3.57(1.03, 1.73)	6.40(1.97, 8.90)	-4.9	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; AFP: 甲胎蛋白; CA72-4: 糖类抗原72-4。

表 2 维持性透析组和正常对照组阳性率

标志物	正常对照组%(阳性数/总数)	维持性透析组%(阳性数/总数)	χ^2 值	P值
CEA	2.2(6/272)	40.1(159/397)	124.420	0.00
CA199	1.8(5/272)	21.4(85/397)	53.110	0.00
CA72-4	0.7(2/272)	43.1(171/397)	216.776	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4。

表 3 肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 ($n = 397$)

项目	中位数	百分位数法		
		P_{25}	P_{75}	P_{95}
CEA(ng/mL)	3.32	2.31	5.08	8.1
CA199(U/mL)	14.36	6.37	32.79	135.8
CA72-4(U/mL)	6.40	1.97	8.90	11.2

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4。

值上限, 严重影响该标志物的使用价值。有研究认为维持性血液透析患者CA72-4浓度不高于正常人, 推测是由于标本例数较少(23例)造成的偏差^[5]。

CEA是一种分子量为180 kDa的糖蛋白, 广泛应用于肿瘤的诊断、随访和疗效观察^[15]。本研究认为维持性血液透析患者CEA浓度高于正常人群, 与文献[16]结论相同。

AFP是分子量为64-70 kDa的糖蛋白, 对诊断原发性肝癌有重要参考价值。本研究在选取病例时排除了肝炎、肝硬化的患者, 选用肝功能正常的患者, 以排除良性肝脏疾病导致的肿瘤标志物升高。最终我们得出结论维持性血液透析患者AFP浓度与正常人群差异无统计学意义, 与文献[16]结论一致, 无需建立特殊人群参考值。

本研究所选患者均进行低通量透析, 能够

通过分子量<5000的分子, 上述肿瘤标志物分子量均高于5000, 理论上无法通过透析膜, 推测本研究所选取的患者体内肿瘤标志物浓度不受透析影响。

由此可见, CA199、CEA、CA72-4使用正常人群参考值都会造成大量的假阳性, 影响该项目的使用价值, 干扰临床医师判断。所以根据本研究结果, 维持性血液透析患者CA199、CEA、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限。本研究所采用检测方法为电化学发光法和化学发光法, 为目前三级甲等医院所使用的主流检测方法, 且检测稳定, 重复性好, 批间差小, 有比较广泛的参考意义。

总之, 临床医师在解读维持性血液透析这一特殊人群肿瘤标志物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 更加有效的帮助临床医师进行正确诊断, 减少误判。每个医疗机构的检验中心也应建立本实验室的特殊人群参考值以更好的服务临床。

4 参考文献

- 1 Tong HL, Dong ZN, Wen XY, Gao J, Wang B, Tian YP. Impact of chronic kidney disease on serum tumor markers concentrations. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 274-279 [PMID: 23324276]
- 2 Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R. Increased plasma concentrations of tumour markers in the

- absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1605-1620 [PMID: 21892908 DOI: 10.1515/CCLM.2011.694]
- 3 Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, Makri A, Goulioti A, Stavropoulos T, Stamatiou K. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 50-53 [PMID: 20061692]
 - 4 Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 661-667 [PMID: 17852811 DOI: 10.1080/00365510701282326]
 - 5 陈辉乐, 金领微, 毛朝鸣. 肾功能及血透对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *山东医药* 2007; 47: 552-554
 - 6 俞小芳, 徐夏莲, 叶志斌, 吴兆龙. 肾功能及血液透析对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *上海医学* 2007; 30: 81-85
 - 7 Jing JX, Wang Y, Xu XQ, Sun T, Tian BG, Du LL, Zhao XW, Han CZ. Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10267-10272 [PMID: 25556459 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10267]
 - 8 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.1002/ijc.20037]
 - 9 王刚. 肿瘤标志物CEA、AFP、CA50、CA19-9和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. 大连: 大连医科大学, 2012
 - 10 王梦啸, 孙洁, 周云. CEA、AFP、CA50和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. *中国实验诊断学* 2015; 19: 1352-1354.
 - 11 Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 647541 [PMID: 24689048 DOI: 10.1155/2014/647541]
 - 12 Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1121-1128 [PMID: 21511834 DOI: 10.2215/CJN.09011010]
 - 13 Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, van Oijen MG, Aerts R, Sweep FC, Nevens F, Drenth JP. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver Int* 2009; 29: 1389-1395 [PMID: 19515221 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02055.x]
 - 14 刘汐盈. 测定血清CA72-4、CA19-9、CEA水平在胃癌诊治中的价值和应用. 长春: 吉林大学, 2010
 - 15 李岩. 胃癌肿瘤标志物及临床意义. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 11-15
 - 16 张家明, 王文, 姚孝明, 施建丰. 肝硬化患者血清AFP、TNF- α 、IL-6、IL-10检测的临床意义. *放射免疫学杂志* 2007; 20: 221-223

同行评价

本文比较了正常人群和维持性血透患者的消化系统肿瘤指标的差异, 并给出了维持性血透患者的具体参考值范围, 有一定的临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢 铭

■背景资料

腹股沟疝是普通外科的常见病多发病, 虽然手术种类多, 但任何一种方法都未能完全地防止疝复发, 在临床上复发疝仍然很多。无张力疝修补的原理是加强腹壁薄弱点, 提高抗张力强度, 从而达到治愈的目的。

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563003

王麦建, 主治医师, 主要从事腹外疝、胃肠道肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 王麦建与杨燕妮对此文所作贡献均等; 此报告由王麦建、陈正权、杨雪峰及谢铭设计; 手术过程由王麦建、陈正权及杨雪峰完成; 患者详细资料的收集由杨燕妮完成; 资料统计由王麦建与谢铭完成; 本论文写作由王麦建、杨燕妮、陈正权、杨雪峰及谢铭完成。

通讯作者: 谢铭, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院胃肠外科。
xiaomaijian200178@163.com

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-25
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases

Mai-Jian Wang, Yan-Ni Yang, Zheng-Quan Chen, Xue-Feng Yang, Ming Xie

Mai-Jian Wang, Yan-Ni Yang, Zheng-Quan Chen, Xue-Feng Yang, Ming Xie, Department of Gastrointestinal Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ming Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. xiaomaijian200178@163.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-25
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To analyze the causes of recurrence

after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia from the perspective of operation.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 37 patients with recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia from January 2011 to December 2015. The hospitals that first operation was conducted were not restricted.

RESULTS: All patients underwent hernia ring filling tension-free repair again at our hospital. Reoperation revealed that the reasons of recurrence included patch curling, patch migration, too large stitch, as well as too big hernia ring.

CONCLUSION: Properly fixed patch, suitable stitch, and repairing abdominal transverse fascia can effectively reduce the recurrence of hernia.

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

Key Words: Inguinal hernia; Tension-free repair; Recurrence

Wang MJ, Yang YN, Chen ZQ, Yang XF, Xie M. Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2434-2437 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2434>

摘要

目的: 从手术操作角度找寻腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发的原因。

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

方法: 回顾性分析2011-01/2015-12腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发37例患者。所选取的患者均为环充填式无张力修补术后, 第一次手术地点不分本院及外院, 性别、年龄、手术时间均无差别统计。

结果: 针对这37例患者, 遵义医学院附属医院均给与二次手术, 再次手术的方式为环充填式无张力修补术。经过再次手术中证实, 复发的原因与上次手术过程中补片卷曲、补片移位、针距过大以及疝环口过大等相关。

结论: 妥善固定补片、合适的针距、修补腹横筋膜可有效降低疝的复发。

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

关键词: 腹股沟疝; 无张力疝修补; 复发

核心提示: 腹股沟疝的最大特点为容易复发, 本文主要针对疝环充填式术后复发的患者, 根据第二次手术中的发现从手术操作的角度总结并分析其复发的原因。

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭. 腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2434-2437 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2434>

0 引言

腹股沟疝是普通外科的常见病多发病, 随着医学技术的发展, 腹股沟疝的修补方法依次出现有张力的疝修补术、开放无张力的疝修补术及腹腔镜下的无张力的疝修补术^[1]。虽然手术种类多, 但任何一种方法都未能完全地防止疝复发, 在临床上复发疝仍然很多。腹股沟疝的最大特点为容易复发^[2], 即使使用无张力修补术, 仍不能完全阻止腹股沟疝的复发。无张力疝修补的原理是加强腹壁薄弱点, 提高抗张力强度, 从而达到治愈目的^[3]。由于疝环充填式无张力疝修补术采用了疝环充填和腹股沟管后壁修补的双重加固方式(图1A), 因此是一种更加符合人体解剖结构的无张力修补术。他从生理学和生物力学的角度来解决外科问题^[4], 因此在无张力修补的方法中疝环充填式最为普及^[5], 本文主要针对疝环充填式术后复发的患者, 共收集了37例, 在遵义医学院附属医院

再次进行手术, 根据第二次手术中的发现从手术操作的角度总结并分析其复发的原因, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 遵义医学院附属医院自2011-01/2015-12共收治腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发疝37例, 其中外院术后复发者28例, 本院术后复发者9例。本次分析仅针对腹股沟疝无张力修补术后患者, 对于传统疝修补、股疝以及急诊嵌顿疝手术后复发者不包含在内, 均选取疝环充填式无张力修补术进行分析。在这37例患者中, 最年轻者21岁, 最长者84岁。男性24例, 女性13例。复发时间术后即刻复发者4例, 术后1年以内复发者8例, 术后2年复发者10例, 术后3年复发者9例, >3年者6例。再次手术后, 术中证实斜疝25例, 直疝10例, 直疝和斜疝共存者2例。真性复发疝有28例, 再发疝有9例。

1.2 方法 这37例患者于遵义医学院附属医院再次进行手术, 手术方式仍为无张力修补术, 其中有25例为疝环充填式无张力修补术, 在手术过程中进行探查上次手术方式、补片和网塞的位置等。另外的12例患者进行了腹腔镜经腹腹膜外张力修补术(transabdominal preperitoneal prosthetic, TAPP)。观察网塞与疝囊的关系, 并且总结第一次手术后复发的原因。

2 结果

手术中发现补片严重卷曲者有9例, 其中由内向外卷曲者有2例, 有外向内卷曲者有4例, 由下向上卷曲者有1例, 补片卷成一团者2例。补片移位者有11例, 均呈不同程度的半卷曲形态。复发的疝囊从网塞旁突出然后经耻骨结节外侧间隙突出者有6例, 原因为耻骨结节固定处与腹股沟韧带最远端固定处缝线针距过大。疝环口过大者有5例, 包括2例直疝、斜疝共存者。有6例手术中未发现补片。

3 讨论

无张力疝修补术概念是美国医师Lichtenstein首先于1986年提出的。修补以人工生物材料作为补片用以加强腹股沟管的后壁。1997年以来, 无张力疝修补术在我国逐步得到推广应用; 1998年报道了3000多例无张力疝修补术的疗效, 结果表明术后复发率<1%^[6], 与传统疝修补相比复发率明显降低。可以说, 无张力修补

■同行评价

本文从手术操作角度找寻腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发的原因, 发现补片卷曲、针距过大、疝环口过大为复发主要原因, 并总结妥善固定补片、合适的针距、修补腹横筋膜可有效降低疝的复发。有一定的临床意义。

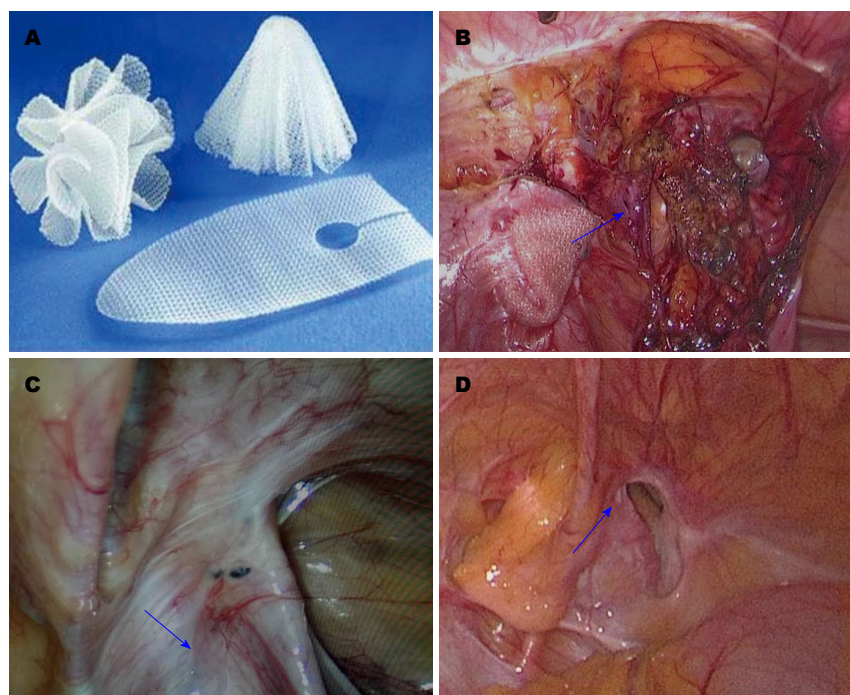


图1 补片相关图片.
A: 修补片和网塞; B: 卷曲的补片(箭头所示处); C: 耻骨结节未见固定痕迹(箭头所示处); D: 未固定的补片(箭头所示处).

是疝手术的一次伟大的革命, 其中疝环充填式无张力修补术运用最为广泛. 但是仍然有将近1%的患者复发, 复发疝再次手术不仅增加了手术难度, 也增加了患者的痛苦和经济负担. 李江海等^[7]对23例复发疝进行分析后认为其复发与手术操作有关. 彭成友^[8]通过对121例腹股沟疝患者手术后认为手术医师技术的熟练程度和治疗技巧在预防疝修补术后复发中意义重大.

补片的放置与缝合不够平整和严密是复发的重要原因^[9]. 从我们的第二次手术中可以发现, 补片移位和补片卷曲(图1B)所占比例最高, 二者占54%, 在这其中第一次手术于遵义医学院附属医院者有5例. 补片卷曲和移位的原因因为第一次手术时补片固定欠佳或未铺平整, 手术中我们发现, 有3例患者未发现补片与耻骨结节固定的缝合痕迹(图1C), 有4例患者用不可吸收丝线固定, 针距过大, 固定不良(图1D). 目前, 遵义医学院附属医院常规补片固定方法为先不可吸收丝线进行三角形固定, 分别为耻骨结节、腹股沟韧带中点、联合肌腱中点. 然后用2-0可吸收线间断缝合, 将补片均匀缝合于腹股沟韧带和联合肌腱上, 针距约1.0-1.5 cm, 先缝合腹股沟韧带侧, 后固定联合肌腱侧, 这样有利于补片铺平. 补片的平整性十分重要^[10], 因此我们在四周固定结束后, 在补片中心缝合数针, 将补片与腹横筋膜紧密贴合.

杨林栋等^[11]认为网塞与疝内环口间隙太大和网塞没有固定在疝环口周围坚韧致密的组织是诱发腹股沟疝复发的主要原因. 在手术中我们发现5例患者疝环口过大, 其中2例斜疝、1例直疝, 还有2例直疝与斜疝并存. 复发的疝囊经先网塞旁薄弱处突出, 再经过耻骨结节外侧间隙突出. 李丹等^[12]认为疝环口过大或疝环网塞过小可导致术后疝复发, 因此对于疝环口过大、巨大疝的患者, 在遵义医学院附属医院, 在置入网塞时先进行疝囊成型, 疝囊离断后远端旷置或切除远端疝囊, 将大疝囊变为小疝囊, 长度约3 cm, 将成型的疝囊底与网塞尖部缝合一针进行固定, 再用4#丝线缝合腹横筋膜1-2针, 缩小内环口至3 cm以内, 然后再将网塞置入疝环内, 我们认为网塞也要间断缝合于腹横筋膜和弓状缘上进行固定一周, 针距约0.5 cm.

对于无张力修补, 部分人认为无必要修补腹横筋膜, 我们认为对于腹股沟管后壁薄弱、巨大疝者即使进行无张力修补, 最好亦修补腹横筋膜, 将腹横筋膜间断折叠缝合数针, 既能达到缩小疝环口的作用, 又能将腹股沟管后壁张力适当增高, 为下一步补片铺放平整打下基础.

从理论上讲补片和网塞在位, 特别是补片, 起到直接阻挡腹膜突出的作用, 进行无张力修补后复发的几率极低. 但是在手术中我们发现仍然有4例复发直疝直接从耻骨结节外侧间隙

突出, 其原因为耻骨结节固定处固定线与腹股沟韧带最远端固定线之间的针距过大, 其原因可能为精索远端未充分游离, 未完全覆盖薄弱的腹股沟后壁, 出现将补片置于精索远端之外, 担心缝合过紧会导致精索血管卡压。我们认为, 在固定补片之前应充分游离耻骨结节, 补片尖端位置达到耻骨结节下^[13]1-2 cm为宜, 精索远端需游离充分, 将精索周结缔组织, 特别是与腹横筋膜之间的结缔组织充分游离, 精索与腹横筋膜之间有一到数支血管吻合支, 可给予离断, 将精索彻底游离并提起, 然后再置入补片, 进行固定。

37例患者于遵义医学院附属医院再次进行手术, 手术方式仍为无张力修补术^[14], 其中有25例为疝环充填式无张力修补术, 在这25例中有18例取出上次残留的补片。另外的12例患者进行了TAPP, 术后随访至今, 未见复发。

腹股沟疝的复发有很多因素, 不能片面的认定为手术操作不规范, 本次报道的37例中有高龄患者, 也有部分患者有便秘、肺气肿、慢性支气管炎等病史, 这些因素也可能导致疝的复发。

腹股沟复发疝因原有的生理解剖结构已经破坏, 局部缺损严重故而再次手术难度大且复发率更高。有报道^[15]其再复发率为2.2%-33.1%, 且复发率与手术次数呈正相关^[16], 所以我们必须高度重视每一位疝患者, 在手术时一定注意手术方式及手术技巧, 尽量减少复发, 减轻患者的痛苦。

4 参考文献

- 1 刘飞德, 李基业, 姚胜. 脱细胞真皮基质修补腹股沟疝. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 4743-4746
- 2 李鹏胜, 王汉宁, 向国安. 脐襻在成人腹股沟疝腹腔镜修补术中应用的临床研究. 中国内镜杂志 2012; 18: 154-156
- 3 黎介寿, 吴孟超, 黄志强. 腹股沟疝修补术. 手术学全集-普通外科手术学. 北京: 人民军医出版社, 2012: 107-109
- 4 彭勃, 尚宏清, 白月奎. 疝环充填式无张力修补术在腹股沟复发斜疝治疗中的应用. 中华临床医师杂志 2012; 6: 8057
- 5 杜晓辉, 郑伟. 疝环充填式疝修补术在腹股沟疝中的应用. 解放军医学杂志 2001; 26: 931
- 6 肖乾虎, 张跃天. 无张力疝修补术后复发与患者相关因素的分析. 临床外科杂志 2006; 14: 693-694
- 7 李江海, 王京立, 华玉明. 无张力疝修补术后复发23例分析. 交通医学 2014; 28: 381-383
- 8 彭成友. 预防疝气修补术后复发的临床体会. 吉林医学 2014; 35: 7406-7407
- 9 张凯, 陈刚, 郑黎明. 网塞修补术与Lichtenstein无张力修补术治疗腹股沟复发疝的临床观察. 中华疝和腹壁外科杂志 2015; 4: 23-25
- 10 田强. 无张力疝修补术治疗腹股沟复发疝27例随访分析. 中国实用医药 2011; 6: 120-121
- 11 杨林栋, 杨玉龙. 腹股沟疝无张力修补术后复发的原因及再处理分析. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 35-36
- 12 李丹, 孙宏伟. 疝环充填式无张力疝修补术治疗复发性腹股沟疝36例. 人民军医 2015; 58: 681-682
- 13 赵云青. Kugel疝修补术在腹股沟疝无张力修补术后复发再手术中的应用. 医学伦理与实践 2015; 6: 719-720
- 14 周太成, 陈双, 周军. 无张力疝修补术后腹股沟疝复发原因及再手术探讨. 临床外科杂志 2006; 14: 707
- 15 唐健雄. 疝修补术后复发的手术治疗. 中国实用外科杂志 2002; 22: 205-207
- 16 陈双, 朱亮明, 傅玉如. 成人腹股沟区腹横筋膜胶原含量变化与腹股沟疝发病及复发的关系. 外科理论与实践 2002; 7: 423-425

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲

■背景资料

上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是炎性肌纤维母细胞肿瘤的罕见特殊亚型, 迄今国内外文献报道不足20例, 可能与该病新近报道、对其认识不足有关。

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲, 福建医科大学福总临床医学院病理科 福建省福州市 350025

曲利娟, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由曲利娟设计; 研究过程由曲利娟、张惠斌、葛小霞及王旭洲操作完成; 数据整理分析由曲利娟与高杰完成; 本论文写作由曲利娟完成。

通讯作者: 曲利娟, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。
qljuan6516@sina.com.cn
电话: 0591-83717703

收稿日期: 2016-04-13
修回日期: 2016-04-27
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang, Department of Pathology, Clinical Medical School, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Li-Juan Qu, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital

of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. qljuan6516@sina.com.cn

Received: 2016-04-13
Revised: 2016-04-27
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-05-28

Abstract

Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS) is a rare subtype of inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), and its clinicopathologic characteristics, immune phenotypes and molecular genetics are particular. Here we report a case of intra-abdominal EIMS. A male patient, aged 46 years, was admitted due to recurrent pain and distension in the abdomen for more than 10 days. Grossly, a nodular mass measuring 17 cm × 12 cm × 8 cm was observed, and it was grayish yellow and solid, had a fish-like cut surface, and tended to be well circumscribed with medium consistency. Microscopically, round to epithelioid cells were scattered in a mucinous and neutrophil-predominant inflammatory background, and the tumor cells had vacuolated nuclei, prominent nucleoli, and amphophilic or eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemically, the tumor cells showed typical nuclear membrane staining for ALK, diffuse and strong cytoplasmic staining for CD30 and Vimentin. Split signals were detected by FISH using break-apart probes to ALK. The aggressive biological behavior of EIMS increases the risk of recurrence and metastasis, and thus the prognosis is poor. Surgical resection is the main treatment for EIMS, with radiation

■同行评议者

耿明, 主任医师, 中国人民解放军南京军区总医院医技楼10楼病理科

therapy or chemotherapy as a postoperative adjunct.

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

Key Words: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma; Inflammatory myofibroblastic tumor; ALK; Diagnosis; Prognosis

Qu LJ, Zhang HB, Gao J, Ge XX, Wang XZ. Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2438-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2438.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2438>

摘要

上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是炎性肌纤维母细胞肿瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)的罕见特殊亚型, 其临床病理特征、免疫表型及分子遗传学均有特殊性。本文报道1例腹腔EIMS, 患者男性, 46岁, 因反复腹痛腹胀10余天入院。肉眼: 肿物结节状不规则, 大小17 cm×12 cm×8 cm, 切面灰白灰黄色, 实性, 鱼肉样, 质中, 包膜似完整。镜下: 以中性粒细胞为主的炎症性黏液样背景中圆形至上皮样细胞散在分布, 肿瘤细胞泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性或嗜酸性。免疫组织化学: 肿瘤细胞ALK特征性核膜阳性, CD30、Vimentin胞质弥漫强阳性; Fish检测ALK基因信号分离。EIMS生物学行为侵袭性强, 肿瘤易快速复发转移, 预后很差, 临床主要治疗方法为手术切除辅以放、化疗。

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

关键词: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤; 炎性肌纤维母细胞肿瘤; ALK; 诊断; 预后

核心提示: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma)是炎性肌纤维母细胞肿瘤的罕见特殊亚型, 其临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有特殊性, 且生物学行为更具侵袭性, 肿瘤易快速复发、甚至发生转移, 预后很差。迄今国内外文献报道不足20例, 可能与该病新近报道、对其认识不足有关。

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲. 腹腔上皮样炎

性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2438-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2438.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2438>

0 引言

炎性肌纤维母细胞肿瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)是一种好发于儿童和青年的低度恶性潜能的中间型间叶性肿瘤, 部分病例可局部复发但几乎不发生远处转移, 炎性黏液样变及玻璃样变的间质中梭形肿瘤细胞浸润是经典IMT的特征性病理学改变^[1,2]。上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是IMT的特殊亚型, 2011年由Mariño-Enríquez等^[3]首先报道。与经典IMT相比, EIMS的临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有其特殊性, 且生物学行为更具侵袭性, 肿瘤易快速复发、甚至发生转移, 预后很差。EIMS较罕见, 迄今国内外文献报道不足20例^[3-9], 可能与该病新近报道、对其认识不足有关。本文报道1例腹腔内EIMS, 并结合文献进行复习。

1 病例报告

男性患者, 46岁, 因反复腹痛腹胀10余天入院。无明显诱因出现中上腹闷胀痛, 疼痛呈阵发性, 无放射痛, 无恶心、呕吐、腹泻、发热、黄疸等。查体: 腹部饱满, 腹肌稍紧, 中上腹部轻度压痛, 无反跳痛, 右侧季肋区可触及一约15 cm×10 cm×10 cm包块, 质稍硬, 界不清, 活动度尚可, 直肠指检无异常。实验室检查: 癌胚抗原125(cancer antigen 125, CA125): 178.30 U/mL, 血尿粪常规、生化全套正常。腹部彩超示: 腹盆腔内实性占位, 其周边腹水少量。腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示: 中下腹占位, 考虑间叶源性恶性肿瘤。全麻下行“腹腔肿物切除+黏连松解术”, 术中探查: 肿物位于大网膜, 大小17 cm×12 cm×10 cm, 实性不规则, 包膜较完整, 与盆壁略有黏连, 未与肠管黏连。

手术标本经40 g/L中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, 行常

■ 研究前沿

与经典炎性肌纤维母细胞肿瘤相比, EIMS的临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有其特殊性, 生物学行为更具侵袭性, 肿瘤易快速复发、甚至发生转移, 预后很差。

■ 相关报道

2011年由Mariño-Enriquez等首先报道, 因肿瘤细胞呈明显的上皮样、细胞异型性显著, 生物学行为更具侵袭性、预后更差而命名。EIMS好发于青年男性, 肿瘤几乎只发生于腹腔内大网膜、肠系膜等, 最近有报道发生于胸膜腔内的EIMS。

规HE染色及免疫组织化学染色, 光镜观察。免疫组织化学染色: 采用EliVision两步法, 实验步骤参照试剂盒说明书, DAB显色。一抗选用ALK、CD30、Vimentin、CKpan、HHF35、SMA、Desmin、CD68、CD34、CD117、Dog-1、HMB45、S-100、calretinin、CD21、CD35、D2-40、CD3、CD20、LCA、Ki-67等, 所用抗体和EliVision试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。荧光原位杂交检测*ALK*基因: Fish试剂盒及LSI *ALK*双色分离探针购自美国雅培公司, 具体实验步骤按照试剂盒说明书进行。结果判断: 细胞核内红、绿分离信号及单一红色信号均为阳性; 红、绿融合信号和单一绿色信号为阴性。

巨检: 送检为大网膜及肿物, 总体积30 cm×22 cm×10 cm, 肿物附于大网膜上, 结节状不规则, 大小17 cm×12 cm×8 cm, 切面灰白灰黄色, 实性, 鱼肉样, 质中, 包膜似完整。光镜检查: 低倍镜下见炎症细胞背景中瘤细胞松散排列, 细胞密度不高(图1A)。高倍镜见肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞组成, 部分瘤细胞呈圆形、多边形(图1B); 瘤细胞核大、卵圆形或圆形, 泡状核, 核仁明显, 可见核分裂像; 胞质丰富、偏侧, 嗜双色性或嗜酸性(图1C), 部分瘤细胞胞质突起似神经元细胞(图1D)。有的区域瘤细胞排列稍密集, 细胞境界不清, 呈“R-S样”或多核巨细胞(图1E); 仔细寻找局灶总是能看见梭形或短梭形瘤细胞呈束状排列(图1F)。绝大部分肿瘤间质明显水肿及黏液样变性, 少数区域间质玻璃样变; 间质可见大量炎症细胞浸润, 以中性粒细胞为主, 伴有少量淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞。免疫组织化学: 肿瘤细胞弥漫表达Vimentin、ALK及CD30, 其中ALK特征性核膜阳性(图2A), CD30(图2B)及Vimentin胞质弥漫阳性; 肿瘤细胞局灶表达Desmin, 表达部位聚集于核旁胞质(图2C); CD68、HHF35、SMA弱阳性, Ki-67增殖指数30%。肿瘤细胞不表达CKpan、CD34、CD117、Dog-1、HMB45、S-100、calretinin、D2-40、CD21、CD35、CD3、CD20及LCA等。荧光原位杂交: Fish检测结果显示, 计数100个细胞, 其中超过40%瘤细胞核内红、绿分离信号(图2D), 表明有*ALK*基因的重排。

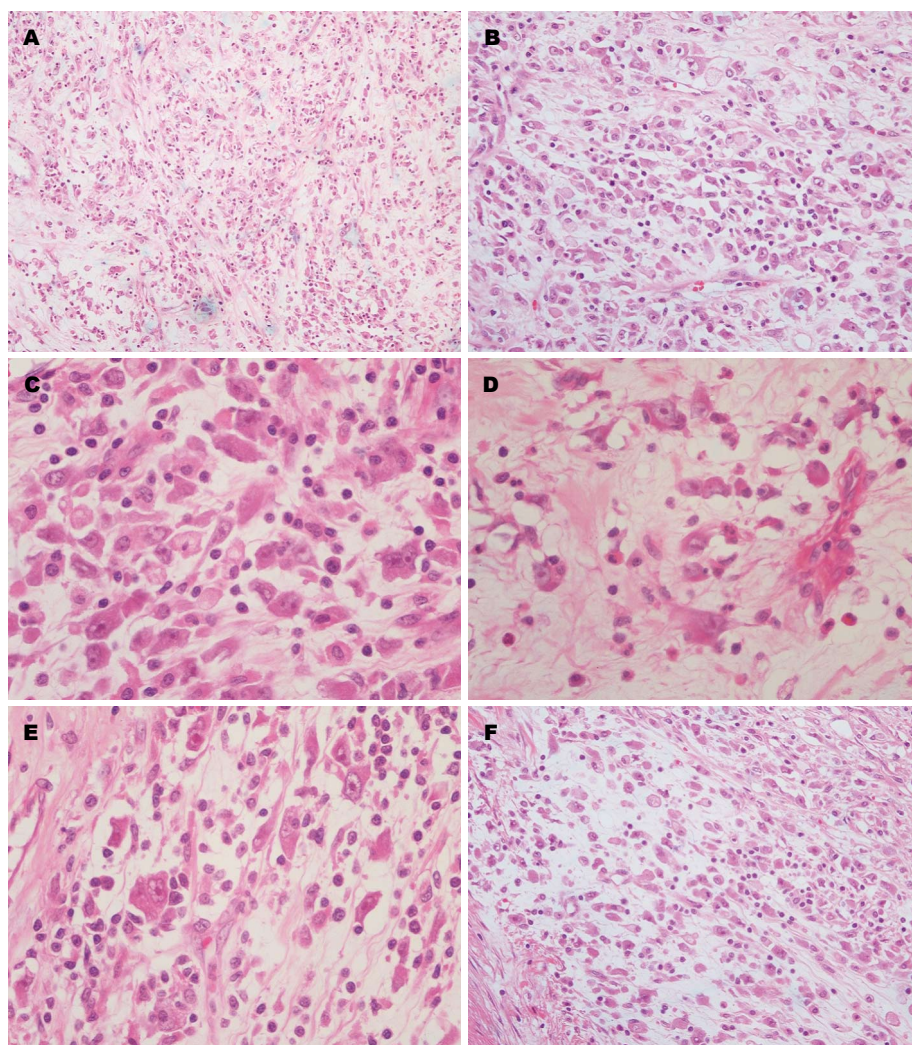
病理诊断: 腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤。术后随访6 mo无瘤生存。

2 讨论

IMT是胶原、炎细胞和细胞学常显示肌纤维母细胞分化的温和的混合性梭形细胞肿瘤, 是“炎性假瘤”大类中的一个中间型亚群。过去认为该病是一种反应性炎性增生性病变, 命名也较混乱, 如炎性假瘤、浆细胞肉芽肿、假肉瘤样肌纤维母细胞增生等, 后经分子遗传学证实IMT系一种真性肿瘤^[10-12]。IMT好发于儿童及青少年, 发生部位常见于腹腔内大网膜、肠系膜、腹膜后及肺; 临床生物学行为较为惰性, 预后较好, 偶见复发和转移。新近报道的发生于腹腔内的EIMS是IMT特殊亚型, 因肿瘤细胞呈上皮样、生物学行为更具侵袭性、预后更差而命名的^[3]。

2.1 临床特点 EIMS很罕见, 迄今文献报道不足20例, 男性多见, 发病年龄从7 mo-63岁, 中位年龄39岁; 几乎只发生于腹腔内(大网膜、肠系膜、腹膜等)^[4-6], 偶见于胸膜腔内^[7]。因肿物较大, 平均直径15 cm, 故临床常表现腹痛、腹胀、肠梗阻, 甚至腹水等。

2.2 病理学特征 在大体、组织学、免疫表型上, EIMS有其特征性改变。大体上: 肿瘤巨大, 呈结节状, 局部质地较韧, 常伴有明显黏液样变区域。组织学上有以下特点^[3-9]: (1)低倍镜下表现肿瘤低细胞密度, 炎症细胞背景中瘤细胞松散排列; (2)高倍镜见肿瘤细胞形态多样, 主要由圆形到上皮样细胞组成, 泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性, 核分裂象常见; (3)可以见到少量梭形细胞成分; (4)常伴有大量黏液样间质; (5)炎症细胞以中性粒细胞为主, 伴有少量淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞。此外, 有时瘤细胞排列密集, 细胞境界不清, 可呈“R-S样”或多核巨细胞; 有时瘤细胞胞质突起似神经元细胞, 有时可见瘤细胞胞质内吞噬的中性粒细胞。部分病例间质显著黏液样变性, 但仔细寻找总是能找到经典型IMT的梭形细胞束状排列区域。EIMS免疫表型极具特征性: 肿瘤细胞弥漫表达ALK, 绝大多数病例表达模式位于核膜上, 有时核旁胞质阳性^[12]; CD30及Vimentin胞质弥漫阳性; Desmin总是核旁胞质强阳性, 尽管只有小部分瘤细胞表达。



创新点

本文对1例腹腔内EIMS进行临床病理特征、免疫表型、分子遗传学检测及观察,并结合文献进行复习。EIMS镜下以中性粒细胞为主的炎症性黏液样背景中圆形至上皮样细胞松散分布,肿瘤细胞泡状核,核仁明显,胞质嗜双色性;免疫表型ALK特征性核膜阳性,CD30胞质阳性,Desmin核旁胞质局灶强阳性;Fish示ALK基因信号分离。

图 1 EIMS组织学表现. A: 炎症性黏液样背景中瘤细胞松散排列, 细胞密度低(HE × 40); B: 肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞组成(HE × 100); C: 瘤细胞核大、泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性(HE × 400); D: 瘤细胞胞质突起似神经元细胞(HE × 400); E: 瘤细胞呈“R-S样”(HE × 400); F: 局灶梭形细胞束状排列(HE × 100). EIMS: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤。

2.3 分子遗传学特征 研究^[11]表明, EIMS具有特征性*RANBP2-ALK*基因融合。ALK即间变性淋巴瘤激酶是一种跨膜酪氨酸激酶, 最早是在间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)中发现, 他是一种特征性易位t(2;5)(*NPM-ALK*)所产生的融合蛋白的一部分^[13]。在正常组织中, ALK表达仅限于中枢神经系统^[14]。在肿瘤组织中ALK表达也并不多见, 除了部分淋巴瘤^[15,16], 40%-60%的IMT可出现*ALK*基因重排^[6,8,9,17,18]。另外, 横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、尤文肉瘤、未分化肉瘤等间叶性肿瘤也可表达ALK蛋白^[15,16]。ALK可与多种基因融合形成不同的染色体重排, 并且依据融合蛋白部位的不同, 其阳性表达模式亦不相同。*RANBP2-ALK*基因表达产物是

定位于核膜的大分子蛋白, 因此ALK在EIMS中阳性定位于核膜。在ALCL和经典型IMT中, *ALK*基因可与*TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*NPM*、*1 RANBP2*、*CARS*和*11AT1C12*等多种基因融合, 而呈现胞质细颗粒状、胞膜/胞质、胞膜下堆积及胞核和/或胞质等不同的阳性表达模式^[18-22]。

2.4 诊断 本例男性患者, 大网膜结节样巨大肿物; 镜下以中性粒细胞为主的炎症性水肿黏液样背景中圆形至上皮样细胞松散分布, 肿瘤细胞泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性或嗜酸性; 免疫组织化学示ALK核膜、CD30胞质弥漫强阳性, Desmin核旁胞质局灶强阳性; Fish示*ALK*基因信号分离。以上临床病理特征与文献报道^[11,12]相符, 最后诊断EIMS。

应用要点

大部分炎性肌纤维母细胞肿瘤可检测到 *ALK* 基因重排, 具有多种不同的融合基因类型, 包括 *TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*NPM*、*RANBP2*、*CARS* 和 *IIATIC12* 等。依据融合部位不同, *ALK* 阳性表达模式亦不相同。EIMS 中融合基因为 *RANBP2-ALK*, 其蛋白表达产物是定位于核膜的大分子蛋白, 因此 *ALK* 在 EIMS 中阳性定位于核膜。

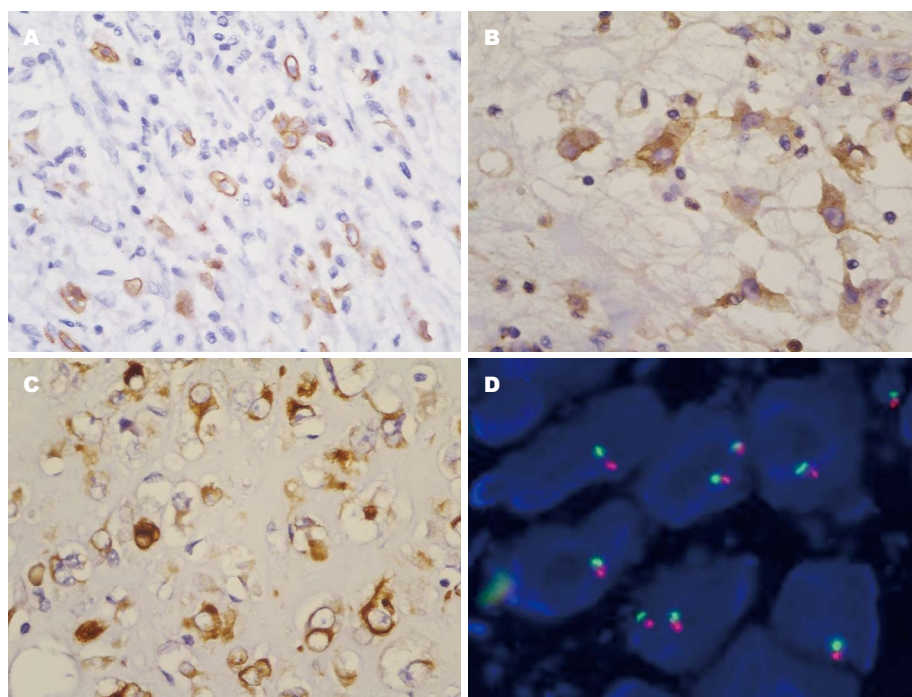


图 2 EIMS免疫组织化学(EliVision法)及FISH(荧光原位杂交)结果。A: 瘤细胞ALK特征性核膜阳性(EliVision × 200); B: 瘤细胞CD30胞质阳性(EliVision × 400); C: 部分瘤细胞Desmin核旁胞质阳性(EliVision × 400); D: *ALK* 基因信号分离。EIMS: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤。

2.5 鉴别诊断 EIMS需要与以下肿瘤进行鉴别^[23-25]。(1)ALK阳性ALCL: 特别是肉瘤样型ALCL镜下炎症性黏液样背景中上皮样瘤细胞松散分布, 且免疫组织化学ALK及CD30阳性, 很难与EIMS鉴别。但后者ALK呈胞核和/或胞质颗粒状、胞膜和胞质等表达模式, 不会出现核膜阳性的表达模式; 而EIMS*RANBP2-ALK*基因融合及表达Desmin均可以与ALCL相鉴别;(2)黏液炎症性纤维母细胞肉瘤(myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, AMIFS): 炎症性黏液样背景中散在大而异型的肌纤维母细胞, 形态学不易与前者鉴别, 虽然AMIFS好发肢端, 但已有腹腔内AMIFS的病例报道, 免疫组织化学不表达ALK及CD30有助于鉴别;(3)滤泡树突细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma, FDSC): 少数病例瘤细胞呈上皮样、间质富于黏液样变性、炎症细胞浸润, 但表达CD21、CD23或CD35, 而不表达ALK、CD30及Desmin可以鉴别;(4)炎性上皮样平滑肌肉瘤: 平滑肌肉瘤的一种罕见亚型, 肿瘤细胞有时呈圆形或上皮样, 间质以淋巴细胞为主, 偶尔为中性粒细胞, 可以发生黏液样变, 表达Desmin、SMA等肌源性标志物, 尽管有的病例表达ALK, 但不会出现核膜阳

性的表达模式, 且CD30阴性;(5)胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST): 尽管炎症性黏液样背景的上皮样GIST很罕见, 但腹腔内间叶性肿瘤首先要排除GIST, 免疫组织化学CD117、CD34、Dog-1可以鉴别;(6)横纹肌肉瘤: 尽管也表达ALK及Desmin, 但无EIMS的ALK核膜表达模式, 且其肿瘤细胞形态较为一致, 间质罕见炎症性黏液样背景;(7)黏液样型纤维肉瘤及低级别纤维黏液样肉瘤: 常发生四肢皮下, 低倍镜下呈细胞稀少的黏液样、纤维样区域相互移行过渡的多结节样结构, 但肿瘤细胞形态温和, 通常为梭形或星形, 不表达ALK、Desmin及CD30。

2.6 治疗及预后 EIMS的治疗方法主要是手术切除后辅以放、化疗^[6,17,26]。最近有文献报道^[27]一些患者术后接受实验性ALK抑制剂化疗, 获得了较长的生存期。经典型IMT生物学行为呈低度恶性潜能, 与IMT相比, EIMS侵袭性及恶性度较高, 预后很差, 肿瘤常快速进展, 易复发, 可以发生远处转移, 迄今已报告的病例中63%死于该病^[3]。

3 参考文献

- 1 Palaskar S, Koshti S, Maralingannavar M, Bartake

- A. Inflammatory myofibroblastic tumor. *Contemp Clin Dent* 2011; 2: 274-277 [PMID: 22346151 DOI: 10.4103/0976-237X.91787]
- 2 Leuschner I. [Inflammatory myofibroblastic tumor]. *Pathologie* 2010; 31: 106-108 [PMID: 20063099 DOI: 10.1007/s00292-009-1262-9]
- 3 Mariño-Enríquez A, Wang WL, Roy A, Lopez-Terrada D, Lazar AJ, Fletcher CD, Coffin CM, Hornick JL. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 135-144 [PMID: 21164297 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318200cfd5]
- 4 Sarmiento DE, Clevenger JA, Masters GA, Bauer TL, Nam BT. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a case report. *J Thorac Dis* 2015; 7: E513-E516 [PMID: 26623133 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.55]
- 5 Wu H, Meng YH, Lu P, Ning HY, Hong L, Kang XL, Duan MG. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma in abdominal cavity: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4213-4219 [PMID: 26097614]
- 6 Liu Q, Kan Y, Zhao Y, He H, Kong L. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma treated with ALK inhibitor: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15328-15332 [PMID: 26823889]
- 7 Kozu Y, Isaka M, Ohde Y, Takeuchi K, Nakajima T. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma arising in the pleural cavity. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 191-194 [PMID: 23345154 DOI: 10.1007/s11748-013-0204-x]
- 8 Kimbara S, Takeda K, Fukushima H, Inoue T, Okada H, Shibata Y, Katsushima U, Tsuya A, Tokunaga S, Daga H, Okuno T, Inoue T. A case report of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with RANBP2-ALK fusion gene treated with the ALK inhibitor, crizotinib. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 868-871 [PMID: 25028698 DOI: 10.1093/jjco/hyu069]
- 9 Lee JC, Wu JM, Liao JY, Huang HY, Lo CY, Jan IS, Hornick JL, Qian X. Cytopathologic features of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with correlation of histopathology, immunohistochemistry, and molecular cytogenetic analysis. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 495-504 [PMID: 26139079 DOI: 10.1002/cncy.21558]
- 10 Hirsch MS, Dal Cin P, Fletcher CD. ALK expression in pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the genitourinary tract. *Histopathology* 2006; 48: 569-578 [PMID: 16623783 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02376.x]
- 11 Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1609-1614 [PMID: 15577680 DOI: 10.1097/00000478-200412000-00009]
- 12 Freeman A, Geddes N, Munson P, Joseph J, Ramani P, Sandison A, Fisher C, Parkinson MC. Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory

- myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinicopathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2004; 17: 765-771 [PMID: 15105807 DOI: 10.1038/modpathol.3800078]
- 13 Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer K, Shapiro DN, Look AT, Saltman DL. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1995; 267: 316-317 [PMID: 7824924 DOI: 10.1126/science.267.5196.316-b]
- 14 Pulford K, Lamant L, Espinos E, Jiang Q, Xue L, Turturro F, Delsol G, Morris SW. The emerging normal and disease-related roles of anaplastic lymphoma kinase. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2939-2953 [PMID: 15583856 DOI: 10.1007/s00018-004-4275-9]
- 15 Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, Perkins SL, Tripp S, Pickering D, Daines C, Coffin CM. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 931-938 [PMID: 12218210 DOI: 10.1097/01.MP.0000026615.04130.1F]
- 16 Li XQ, Hisaoka M, Shi DR, Zhu XZ, Hashimoto H. Expression of anaplastic lymphoma kinase in soft tissue tumors: an immunohistochemical and molecular study of 249 cases. *Hum Pathol* 2004; 35: 711-721 [PMID: 15188137 DOI: 10.1016/j.humpath.2003.12.004]
- 17 Fujiya M, Kohgo Y. ALK inhibition for the treatment of refractory epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Intern Med* 2014; 53: 2177-2178 [PMID: 25274227 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.3038]
- 18 Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM, Hill DA. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1364-1371 [PMID: 11684952 DOI: 10.1097/00000478-200111000-00003]
- 19 Bridge JA, Kanamori M, Ma Z, Pickering D, Hill DA, Lydiatt W, Lui MY, Colleoni GW, Antonescu CR, Ladanyi M, Morris SW. Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol* 2001; 159: 411-415 [PMID: 11485898 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61711-7]
- 20 Kinoshita Y, Tajiri T, Ieiri S, Nagata K, Taguchi T, Suita S, Yamazaki K, Yoshino I, Maehara Y, Kohashi K, Yamamoto H, Oda Y, Tsuneyoshi M. A case of an inflammatory myofibroblastic tumor in the lung which expressed TPM3-ALK gene fusion. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 595-599 [PMID: 17063337 DOI: 10.1007/s00383-006-1821-6]
- 21 杨菁, 赵晓曦, 金铃, 段彦龙, 黄爽, 张梦, 张蕊, 周春菊, 张永红. 间变性大细胞淋巴瘤患者骨髓及外周血 NPM-ALK 融合基因表达与预后的关系. *中华血液学杂志* 2013; 34: 700-703
- 22 Ma Z, Hill DA, Collins MH, Morris SW, Sumegi J, Zhou M, Zuppan C, Bridge JA. Fusion of ALK to the Ran-binding protein 2 (RANBP2) gene in inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 98-105 [PMID: 12661011]

■名词解释

ALK: 即间变性淋巴瘤激酶是一种跨膜酪氨酸激酶, 最早是在间变性大细胞淋巴瘤中发现, 它是一种特征性易位 t(2;5)(NPM-ALK) 所产生的融合蛋白的一部分。在正常组织中 ALK 表达仅限于中枢神经系统。在肿瘤组织中除了部分淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞肿瘤外, 一些软组织肿瘤如横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、尤文肉瘤、未分化肉瘤等间叶性肿瘤也可表达 ALK 蛋白。

■同行评价

本文通过对1例腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤的临床病理学特征、免疫组织化学及分子遗传学特征的分析,并结合文献,较系统的对上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤进行介绍和讨论。设计合理,思路清晰,语言流畅。

- DOI: 10.1002/gcc.10177]
- 23 Minoo P, Wang HY. ALK-immunoreactive neoplasms. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 397-410 [PMID: 22808292]
- 24 Alaggio R, Coffin CM, Dall'igna P, Bisogno G, Olivotto A, Di Venosa B, Fassina A. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15: 254-258 [PMID: 22372507 DOI: 10.2350/11-09-1090-CR.1]
- 25 Grogg KL, Macon WR, Kurtin PJ, Nascimento AG. A survey of clusterin and fascin expression in sarcomas and spindle cell neoplasms: strong clusterin immunostaining is highly specific for follicular dendritic cell tumor. *Mod Pathol* 2005; 18: 260-266 [PMID: 15467709 DOI: 10.1038/modpathol.3800294]
- 26 Kurihara-Hosokawa K, Kawasaki I, Tamai A, Yoshida Y, Yakushiji Y, Ueno H, Fukumoto M, Fukushima H, Inoue T, Hosoi M. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma responsive to surgery and an ALK inhibitor in a patient with panhypopituitarism. *Intern Med* 2014; 53: 2211-2214 [PMID: 25274232 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2546]
- 27 Zhou J, Jiang G, Zhang D, Zhang L, Xu J, Li S, Li W, Ma Y, Zhao A, Zhao Z. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with recurrence after extensive resection: significant clinicopathologic characteristics of a rare aggressive soft tissue neoplasm. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5803-5807 [PMID: 26191301]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apasl2016.org/>
- 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://aemg.unige.ch/>
- 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com/>
- 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.ncgicc.com/>
- 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages.org/>
- 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.com.cn/>
- 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ascrs.org/>
- 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>
- 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>
- 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.esgar.org/>
- 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://eaes.info/>
- 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>
- 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: <http://www.isucrs.org/>
- 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.aihcc.com>
- 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: <http://www.esmo.org/>
- 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ueg.eu/>
- 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

韩安家 教授 主任医师
中山大学附属第一医院病理科

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

季光 教授 主任医师
上海中医药大学脾胃病研究所

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

高道健 副教授 副主任医师
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

刘德良 教授 主任医师
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

潘光栋 主任医师
柳州市人民医院肝胆外科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属一院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

谢斌辉 主任医师
赣南医学院第一附属医院普外科

谢会忠 教授 主任医师
海南省农垦总医院消化科



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



ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 8 日 第 24 卷 第 16 期 (Volume 24 Number 16)



16/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

庾必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年6月8日 第24卷 第16期 (总第528期)

述评

- 2445 治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康

范一宏, 王诗怡

- 2454 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治

池肇春

基础研究

- 2463 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制

马陈皋

- 2470 内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤

临床研究

- 2478
- INPP4B*
- 基因在胃癌组织中的表达及意义

胡勤龙, 王红兵, 杨明

- 2485 慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉

文献综述

- 2492 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展

黄宇, 梁健

- 2498 EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖

- 2506 抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展

漆江红, 王玉平, 卢启明

- 2513 尿液抗幽门螺旋杆菌抗体检测的临床价值

蔡余利, 张开光

研究快报

- 2520 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1
- α
- 蛋白表达的影响

宋仕军, 李忠廉, 张西波

- 2525 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉

临床经验

- 2531 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性

陈莉丽, 卜平, 方晓华

- 2537 食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性

翁军玲, 田辉, 李鲁波

- 2543 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎

- 2547 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素和内皮素的影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

- 2552 胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征

崔志强

- 2556 整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌

- 2563 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放

- 2571 我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗

- 2577 循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响

周丽珍, 刘小媛

- 2582 腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响

李菊蕊

- 2587 结直肠息肉的临床及病理特征分析180例

王统华, 周喜汉

- 2592 早期大肠癌双镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩

病例报告

- 2597 十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例

夏会, 袁学敏, 姜开通

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2453 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2477 《世界华人消化杂志》栏目设置
2505 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2519 《世界华人消化杂志》正文要求
2530 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2536 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2562 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2591 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. 曾担任国际肝病研究与学术交流中心学术委员、英国剑桥国际传记中心(IBC)咨询委员会委员、美国传记研究所(ABI)顾问、加拿大现代医学研究会理事兼顾问、香港中华中医药学院客座教授、香港世界传统医学研究会国际学术顾问、香港中华名医协会理事、中华临床医学学会副理事长、中华名医协会理事、山东省消化学会委员、青岛市医学会理事. 担任中华临床内科杂志、今日世界医学杂志等12家杂志编委或顾问、第三届国际肝病学术会议组织委员. 获青岛市科技拔尖人才、青岛市卫生局技术拔尖人才、世界名医称号. 从事消化内科的教学、科研及临床工作近60年, 获国家、省、市科研成果奖12项, 主编医学专著26部, 发表论著、述评、综述等285篇, 在消化专业尤其在肝病研究与临床方面卓有成就, 在国内外享有一定声誉.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 16 June 8, 2016

EDITORIAL

- 2445 Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease

Fan YH, Wang SY

- 2454 Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection

Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 2463 Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved

Ma CG

- 2470 Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis

Xie RJ, Han B, Yang T, Yang Q

CLINICAL RESEARCH

- 2478 Significance of expression of *INPP4B* in gastric cancer

Hu QL, Wang HB, Yang M

- 2485 Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways

Ning WF, Wang F, Deng HJ, Chen HH

REVIEW

- 2492 Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp

Huang Y, Liang J

- 2498 Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer

Chen QY, Zhang LJ, Fan H, Yang J, Xu M, Peng Y

- 2506 Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer

Qi JH, Wang YP, Lu QM

- 2513 Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine

Cai YL, Zhang KG

RAPID COMMUNICATION

- 2520 Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 α protein in liver cells of rats with obstructive jaundice

Song SJ, Li ZL, Zhang XB

- 2525 Change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect

Zhou M, Wang DQ, Jiao GJ, Deng WY, Zhong ZH

CLINICAL PRACTICE

- 2531 Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease

Chen LL, Bu P, Fang XH

- 2537 Correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer

Weng JL, Tian H, Li LB

- 2543 Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis

Tang XH, Sun MZ, Sun H, Zhou CJ, Sun K, Wang YF, Xie YK

- 2547 Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis

Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD

- 2552 MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer

Cui ZQ

- 2556 Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis

Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Yang ZS, Zhang DZ, Zong L

- 2563 Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis

Yu A, Huang Q, Liu CH, Lin XS, Xie F

- 2571 Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China

Yang LB, Wang JH, Qiao L, Xie N, Bu X, Song YH, An M

- 2577 Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage

Zhou LZ, Liu XY

- 2582 Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section

Li JC

- 2587 Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases

Wang TH, Zhou XH

- 2592 Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer

Wang YH, Li SX, Li ZK, Wu YJ, Zhao CQ

CASE REPORT

- 2597 Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report

Xia H, Yuan XM, Jiang KT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 16 June 8, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 8, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康

范一宏, 王诗怡

范一宏, 王诗怡, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

范一宏, 副教授, 主任医师, 主要从事炎症性肠病的临床及基础研究.

基金项目: 浙江省部共建基金资助项目, No. WKJ-ZJ-1531; 浙江省医药卫生科技计划基金资助项目, No. 2015RCA021.

作者贡献分布: 本文由范一宏与王诗怡共同完成综述; 范一宏负责审核.

通讯作者: 范一宏, 副教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2016-02-29
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-28
在线出版日期: 2016-06-08

Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease

Yi-Hong Fan, Shi-Yi Wang

Yi-Hong Fan, Shi-Yi Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial & Ministry of Health Research Fund for Medical Sciences, No. WKJ-ZJ-1531; Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program, No. 2015RCA021.

Correspondence to: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2016-02-29

Revised: 2016-03-23
Accepted: 2016-03-28
Published online: 2016-06-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent and idiopathic intestinal disorder whose pathogenesis remains unclear. An increasing amount of evidence has shown that psychological factors are closely related to the progression and recurrence of IBD. Psychotherapy can be an important supplement therapy to traditional IBD treatment. In this article we will briefly review the advances in research of IBD-related psychological factors and the corresponding intervention approaches. Clinicians should strengthen their awareness of IBD-related psychological disorders and put emphasis on psychotherapy.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Psychological health; Psychotherapy

Fan YH, Wang SY. Art of therapy: Focus on psychological health among patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2445-2453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2445>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类反复发作的肠道慢性非特异性疾病, 其发病机制迄今未明, 越多的证据表

背景资料

流行病学调查显示, 在缓解期约有35%的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者合并有抑郁或焦虑状态, 而当疾病活动时, 则会有60%的患者合并有抑郁, 而高达80%的患者存在焦虑状态. 不良的心理状态不仅会影响生活质量, 更有文献认为压力或抑郁会加重患者肠道症状, 使IBD复发率增加.

同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研究前沿

心理治疗是IBD传统疗法的重要补充, 不仅可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果。心理治疗主要包括药物治疗和心理疗法两大类, 而后者可采用压力管理、心理动力学疗法、认知行为疗法和催眠等多种方式。

明精神心理因素与IBD的进展及复发有关, 心理治疗可能是IBD传统疗法的重要补充。本文就近年来IBD相关精神心理因素及治疗干预方式的研究进展进行简要综述, 提示临床医生加强识别IBD伴随的精神心理障碍, 重视精神心理治疗。

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

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 心理健康; 心理治疗

核心提示: 有相当一部分炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者合并有焦虑、抑郁等心理障碍, 心理治疗不但可以缓解精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果, 可预防过度医疗和IBD药物不必要的升级。

范一宏, 王诗怡. 治疗的艺术: 重视炎症性肠病患者的心理健康. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2445-2453 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2445.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2445>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类反复发作的肠道慢性非特异性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和未定型肠炎。其发病机制迄今未明, 可能与免疫、遗传、感染、精神因素等有关。虽然精神心理因素在本病发病中的作用尚存争议, 但已有证据表明精神心理因素与IBD的进展及复发有关。由于病情的反复性、致残性及不可预见性, 使IBD患者心理脆弱; 此外, 补充和替代医学的广泛运用及临床试验中安慰剂的阳性治疗结果^[1], 都进一步强调了IBD患者心理治疗的需求, 心理治疗可能是IBD传统疗法的重要补充。因此, 本文就IBD相关精神心理因素及治疗作一概述, 旨在进一步提高临床诊治效果。

1 IBD相关精神心理因素

IBD患者有着很多共同的心理特点^[2], 包括: 强迫行为、神经质、依赖、焦虑、不恰当的激进或愤怒、完美主义。但目前没有证据支持, 某一种人格特质可诱发IBD的假说^[3]。IBD症状的出现和加重可能与患者的精神心理因素有关, 但精神心理因素也可以是本病反复发作的

继发表现^[4], 两者可能互为因果。

流行病学调查显示^[5], 在缓解期约有35%合并有抑郁或焦虑状态, 而当疾病活动时, 则会有60%的患者合并有抑郁, 而高达80%的患者存在焦虑状态(在美国正常人群的普查中, 抑郁和焦虑的发生率约为7%和18%), 且IBD抑郁发生率随病程延长而升高^[6]。在另一项包含1663例IBD患者的研究中, 分别约有11%和41%的患者存在抑郁和焦虑, 影响心理状态的相关因素主要为疾病的活动和社会经济能力的丧失^[7]。其中抑郁相关因素包括年龄(年轻)、疾病复发、残疾、失业状态、丧失社会经济能力; 而焦虑相关因素有疾病严重、治疗依从性差、致残、失业状态、丧失社会经济能力等。另一项回顾性队列研究^[6]显示, 女性(HR = 1.3, 95%CI: 1.1-1.7)、疾病进展(HR = 1.4, 95%CI: 1.02-1.9)和病情活动(HR = 1.5, 95%CI: 1.1-2.0)是抑郁症的独立预测因子。所以, 相对于疾病分型, 疾病活动度才是影响心理健康结果的关键因素, 活动期IBD患者应积极评估焦虑和抑郁水平并给予适当干预^[8,9]。另有研究^[10]发现, 无论疾病缓解与否, 疲乏感会随着病程的延长而增加, 其中情感抑郁、幸福感以及睡眠质量与疲乏感独立相关。

而关于情绪对IBD的影响, 大部分研究认为压力或抑郁会使IBD恶化^[11], 更有研究发现重度抑郁可影响英夫利昔治疗CD的近期(诱导缓解)及远期疗效^[12]。而IBD患者的焦虑、抑郁情绪亦是影响健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)的独立因素, 并均与HRQOL呈负相关^[13]。持续处于焦虑、抑郁状态, 可能会加重患者的肠道症状, 减低疼痛的阈值, 从生理领域影响患者的健康相关生存质量; 同时焦虑、抑郁以及孤独感、情绪多变等情绪问题又会使患者不能正常地完成生活、工作和学习, 并同时会与亲戚、朋友逐渐疏远, 社交活动减少, 从社会领域方面影响患者的生存质量。心理因素与受损的HRQOL对IBD病程可能产生不良影响, 而心理健康的IBD患者可以长期处于缓解状态^[14]。

2 心理因素参与IBD的病理生理基础

IBD患者发生情绪障碍的病理生理学机制是多因素的, 结合大量文献分析, 精神心理因素可能通过改变脑-肠轴功能、增加内脏敏感性、促炎细胞因子等途径导致情绪障碍的发生。

2.1 脑-肠轴理论 研究表明, 心理-神经-内分泌免疫调节通过脑-肠轴在IBD发病中起着关键作用, 抑郁和应激可能是由IBD本身导致, 但也有可能在发病过程起到激发或者放大的作用。IBD患者自主神经系统、中枢神经系统、应激系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、消化道促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)系统和肠道反应(包括肠屏障、肠微生物和肠道的免疫反应)功能均存在不同程度的失调, 并且与IBD活动密切相关^[15]。动物模型表明, 处于应激状态时, CRF可直接作用于脑致胃肠道运动、分泌、肠道通透性及局部炎症反应发生变化^[16], 并与结肠炎的发生与复发相关^[17]。所以, 传出迷走神经的胆碱能抗炎通路, 通过TNF效应, 或将成为IBD的药物、营养或神经刺激的治疗靶点。

2.2 内脏高敏感 内脏高敏感亦参与了IBD相关性情绪障碍的发生^[18]。约有70%以上的IBD患者会出现腹痛症状, 慢性疼痛与抑郁症之间的联系, 类似于脑-肠轴, 是双相的。抑郁症本身可表现为慢性躯体疼痛, 而对于IBD患者来说, 疼痛亦是抑郁症发生的独立危险因素^[19]。对于慢性炎症性疾病, 如IBD、类风湿性关节炎, 可对感觉传入神经形成持续性的增敏作用^[18], 导致中枢神经疼痛处理过程发生改变, 继而导致下游情绪及认知过程的变化。

2.3 炎症与压力 值得一提的是, 近年来有越来越多的研究者聚焦于炎症与压力的关系, 目前认为促炎细胞因子为引起抑郁症最为关键的因素, 可引起大脑结构和功能的改变, 从而引发情绪障碍^[20,21]。将两者联系起来的证据主要基于以下3个方面: (1)约有三分之一重度抑郁患者表现为C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6等外周血炎症指标的升高, 即使是在不合并有躯体疾病的患者^[22,23]; (2)相比炎症指标正常的IBD患者, 伴有高水平急性反应物者具有更高的抑郁症发生率。另有Meta分析显示, 使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)治疗可使IL-1b和IL-6水平下降的同时改善抑郁症状^[24]; (3)采用细胞因子(如干扰素 α)治疗的患者具有更高罹患重度抑郁症的风险^[25]。可能的机制包括促炎因子对单胺类神经递质浓度直接的影响、下丘脑-垂体-肾上腺轴调节异

常、小胶质细胞激活、神经重塑功能受损以及大脑结构及功能的改变^[26]。

2.4 药物 IBD的药物疗法亦会引发情绪障碍, 有研究表明, 约有四分之一接受糖皮质激素治疗的患者有精神方面的不良反应^[27], 约有10%服用强的松剂量超过20 mg/d的患者3 mo内因躁狂症或抑郁症而住院治疗。在研究中, 精神症状为仅次于“满月脸”的不良反应, 其发生率与剂量呈正相关。随着生物制剂等激素替代药物的广泛使用, 因激素引起IBD患者精神症状的发生率已日趋减少, 但仍应引起足够的重视。

3 IBD的心理治疗

约有20%的IBD患者需要心理治疗^[28], 其方法可分为两大类, 即药物疗法和心理疗法。

3.1 药物疗法 目前认为SSRI(如西酞普兰、氟西汀、舍曲林)及五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 如文拉法辛对于治疗伴有焦虑及抑郁的IBD患者均是安全及有效的^[29], 可作为一线推荐药物。此外, SSRI/SNRI在控制情绪症状的同时还可减少疼痛, 肠易激及排便紧迫感, 从而改善生活质量^[30]。一项回顾性病例对照研究^[31]显示IBD患者在接受抗抑郁药物治疗1年后复发率减少, 这或许可以解释那些良好心理状态的患者具有更少的功能性胃肠道症状。此外, 在动物模型中抗抑郁药物已被证明可以改善可见的胃肠道炎症^[32,33], 由此推断抗抑郁药在协助心理健康的同时也可能直接减少肠道炎症。最近的一项调查显示, 约有80%的胃肠道专家会将抗抑郁药物作为辅助治疗, 特别是伴有疼痛及睡眠障碍的患者。值得注意的是, 精神病药物的临床疗效一般需2-4 wk才会显现, 不良反应不在少数并且有可能是确定的(如体重增加和性功能障碍), 终止治疗通常发生在第1周或第1个月, 应及时调整治疗药物以确保最佳的疗效及最小的不良反应。

3.2 心理疗法 心理疗法可分为以下四个方面: 压力管理、心理动力学疗法、认知行为疗法和催眠^[34], 下面将分别阐述。

3.2.1 压力管理: 压力管理也称压力干预, 是指采取一些方法来增强个体应对压力情境和/或事件, 以及由此引起的负性情绪的能力, 并针对由于压力而导致的个人身心不适的症状进行处理^[34]。由于压力可以影响症状, 而压力是

■相关报道

IBD患者自主神经系统、中枢神经系统、应激系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、消化道促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)系统和肠道反应(包括肠屏障、肠微生物和肠道的免疫反应)功能均存在不同程度的失调, 并且与IBD活动密切相关, Bonaz等对此作了系统性的总结。

■ 创新盘点

本文就近年来IBD相关精神心理因素及治疗干预方式的研究进展进行简要综述, 提示临床医生加强识别IBD伴随的精神心理障碍, 重视精神心理治疗。

普遍存在的, 故调节压力可能对IBD症状产生显著影响。压力管理被证明在改善IBD患者症状方面是有效的^[35,36], 表现为腹痛、腹胀、便秘等症状的减少。有报道称^[37], 持续6 wk, 75 min/wk的放松训练课程可有效改善IBD患者的腹痛频率和强度, 并可减少抗炎药物的使用。RCT研究^[38]显示压力管理能提高UC患者生活质量, 但并不改善疾病的病程以及减少疾病的复发率。最近的指南中提出压力管理或可改善IBD相关性疲劳, 然而目前证据尚不充分^[39]。

3.2.2 心理动力学疗法: 心理动力学疗法又称为精神分析疗法, 他是建立在弗洛伊德所创立的精神分析理论基础上的治疗方法。该理论认为, 很多疾病都与人的潜意识中的矛盾冲突有关, 如果把压抑在潜意识中的矛盾冲突、心理创伤和焦虑体验用内省的方法挖掘出来, 使之成为意识的东西并加以认知和疏导, 就达到了治疗目的。整个治疗过程即是反复交谈、解释、修通, 使患者对其症状的真正含义达到领悟, 学会面对现实, 以更成熟有效的方式处理冲突而避免引发躯体的一系列症状。

研究^[40]发现心理动力学治疗并不能改善患者的生活质量及焦虑和抑郁的程度, 而仅仅表现为适应性应对方式的减少。德国的一个研究团队得出相似的结论^[41,42], 指出心理动力学疗法仅能轻微地减少手术率及疾病的活动, 未能改善患者的社会心理学状态以及疾病的进程, 且这一微小的差异可能与样本的基线偏差相关^[41]。而进一步的亚组分析发现, 心理动力学疗法并非完全无效, 那些医疗资源高度使用者的住院天数及病假日显著减少^[43]。Oxelmark等^[44]描述一个由9个课程组成的干预系统, 采用患者教育讲座和由医务社会工作者/心理学家集体心理治疗两种方式交替进行, 虽然仅有短病程的IBD患者表现为生活方式的改善, 但该心理干预方式最大的价值体现在当个体处于一个患者群体中时可以从他人身上获得更多的力量及关于疾病的认知。

3.2.3 认知行为疗法: 认知行为治疗(cognitive-behavioral therapy, CBT)是认知与行为相结合的疗法, 其主要治疗策略是分析患者的信念与正常人的差距, 指出其不合理性, 督促患者改变想法和态度, 以理性代替非理性的观念, 在不断的教育中建立健康的认知模式, 同时改变不良的行为。Schwarz等^[45]对UC和CD患者进行

多重行为治疗干预研究, 干预包括IBD教育及认知应对策略应用, 未发现症状的改善, 但干预组主观感觉疾病压力以及抑郁焦虑的状态有明显减轻。在另一项回顾性病例分析研究中^[46], 研究者发现使用行为认知治疗和焦点解决短期治疗双重心理干预手段不仅可以提高患者的HRQOL, 还能降低疾病的复发率、减少类固醇和其他药物的使用量以及门诊的就诊人次。从总体角度来说, CBT更表现为对患者心理状态而非疾病的改善。Mussell等^[47]研究发现CBT可减少UC患者疾病相关的担忧和顾虑, 在女性人群中抑郁状态可以得到稳定的降低。此外, 还有研究显示CBT可改善患者的生活质量, 特别是对于那些伴有IBS样症状的患者^[48]以及UC患者^[38]。

3.2.4 催眠: 催眠疗法能使患者进入放松状态, 通过中枢机制改变肠道功能状态从而改善症状。一般认为, 催眠疗法对于提高患者的生活质量是有效的^[49], 亦有学者研究发现其还可减轻症状的严重程度^[50]及降低疾病的活动度^[51], 显著延长UC患者临床缓解时间^[52]。在另一项UC患者的研究^[53]中, 催眠疗法可减少全身和直肠黏膜炎症反应, 降低黏膜血流量、氧化应激以及TNF- α 、IL-6、IL-13水平。近年来, 肠道定向催眠疗法(gut-directed hypnotherapy, GHT)已被成功应用于治疗功能性胃肠病, 最近, 有系列案例报道^[54]显示其亦可改善IBD患者的肠道症状以及生活质量, 更有前瞻性研究^[55]进一步表明GHT似乎有免疫调节作用, 可明显延长UC患者的临床缓解期。与CBT相比, 催眠疗法似乎对于疾病症状的改善更为明显, 适用于心理状态尚可而IBS样症状较为明显的患者^[34]。

3.3 青少年IBD患者的心理治疗 IBD是慢性病, 影响人群多是青少年, 患者常因为突出的肠道症状不能正常的学习, 来自团体的社会支持较正常的人群为少, 同时需要更多的家庭照护支持。在此背景下, 患者更容易产生自卑和自我歧视。此外, 儿童及青少年的IBD患者病变往往更广泛, 预后也更差^[56]。基于青少年IBD心理治疗的特殊性, 故本节单独阐述。

一旦确诊为IBD, 应当对患儿的心理健康问题进行筛查, 这不仅影响到疾病的治疗, 还关乎其在学校的学习和生活质量^[57]。对患者进行社会心理评估可从抑郁筛查开始, 推荐应用PHQ-9量表进行评估, 操作简单且无需心理

■应用要点

本文旨在通过阐述精神心理因素与IBD的关系, 介绍目前常用的心理治疗方式, 提倡IBD生理和心理的综合治疗。

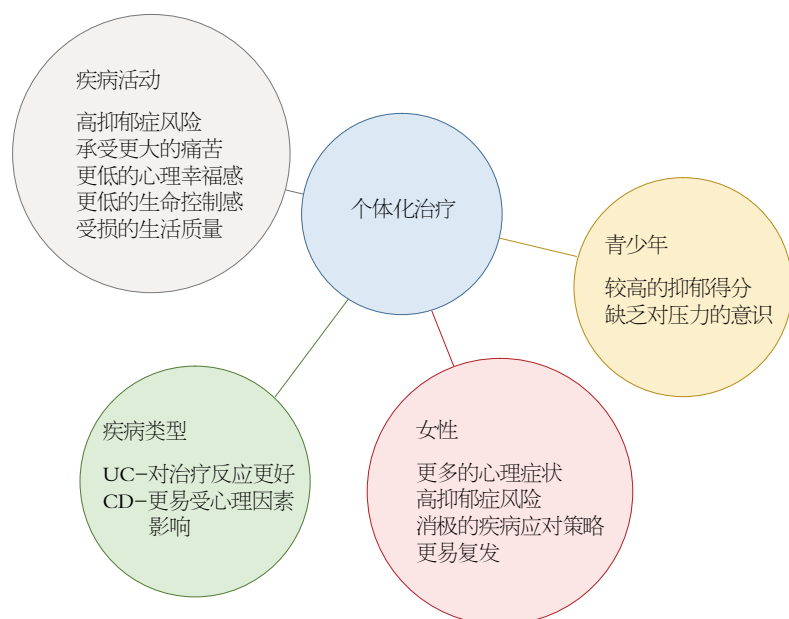


图1 IBD个体化心理治疗策略. IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病。

医生辅助^[58], 也可应用儿童抑郁量表(CDI, 7-17岁)、Beck抑郁自评量表(BDI, 18岁及以上)或MESSAGE量表^[59]。

系统评价显示, 青少年人群更可能从心理治疗中获益^[60], 在报道的文献中, 干预多数采用CBT方式, 旨在提高患者的疾病应对策略及进行认知重构。通常, 父母也需同时接受心理学教育。Szigethy等^[61]将初级和次级的控制强化训练(primary and secondary control enhancement therapy-physical illness, PASCET-PI)应用于青少年IBD患者, 该干预方式包括对患儿疾病的叙述、问题解决策略、放松技巧和自我催眠等, 旨在修正患者的负面认知。结果表明PASCET-PI可有效减少患者抑郁症状, 同时提升健康感知, 降低无助感及增强社交能力。而对于伴有中-重度炎症的青少年, 无论疾病活动与否, 相比于支持治疗CBT在统计学及临床上对躯体抑郁症状和潜在炎症有更显著的效果, 因此在该组人群中应优先考虑^[62]。

4 未来的研究方向

伴随着越来越多的证据涌现, 已初步显示心理治疗对IBD的病程起到积极作用, 在未来需要通过前瞻性对照试验得出更多的数据, 以明确心理治疗对IBD的作用。目前中国IBD患者心理治疗相关研究较少: 国人对心理治疗的反应是否与国外一致? 哪一类IBD患者最有可能从心理干预中获益? UC和CD患者在接受心理治

疗时是否应该区别对待? 心理干预的最佳治疗时间? 这些问题均还有待进一步的研究来解决。此外, 精神科药物, 包括抗抑郁剂的影响, 必须进一步评估; 药物治疗与心理治疗疗效的差异有待进一步比较。而在基础研究方面, 脑-肠轴具体作用机制及潜在的治疗靶点均值得我们深入探索。

5 结论

心理治疗不但可以减轻IBD患者焦虑、抑郁等精神症状, 同时对肠道和躯体症状兼具改善效果, 预防过度医疗和IBD药物不必要的升级, 是IBD传统疗法的重要补充, 具有相当大的发展前景。采用个体化治疗是非常有必要的^[63]: 处于疾病活动期的患者往往有着更低的心理幸福感及生活质量, 罹患抑郁症的风险增加; 与UC患者相比CD患者更易受心理因素影响; 女性通常采取消极的疾病应对策略, 更易发生抑郁症; 而青少年患者往往具有较高的抑郁得分, 并且缺乏对压力及心理问题的意识(图1)。

从心理干预方案的选择上来说^[34], 心理动力学疗法以及CBT, 似乎对于改善IBD相关焦虑和抑郁情绪更为有效。相比之下, 催眠疗法似乎更有利于身体症状和生活质量的提升。而压力管理更多的在于关注患者情绪的放松。此外, 疾病的不同阶段应采用不同的治疗方式^[64]。在IBD尚未完全确诊或诊断初期, 进行疾病宣教或朋辈心理辅导更为合适; 而随着疾病的进

■名词解释

修通: 指心理咨询师通过反复诠释的过程, 让患者以往潜意识中受到压抑的内在冲突浮现在意识层面, 使得患者能够对其心理困扰的原由获得充分的领悟。

展, 个体化使用压力管理、心理动力学疗法、CBT、催眠疗法或抗抑郁药物; 对于合并有严重抑郁或焦虑症的患者, 则应同时进行精神科的检查及治疗。

所以, 基于现今所提倡的生物-心理-社会医学模式, 对于IBD的诊治应当认识到疾病的生理和心理层面, 并提供一个以多学科协作团队为基础的平台使得医生与患者之间更好地交流^[65], 这就是IBD治疗的“艺术”, 这对于改善IBD患者症状、减少复发及改善生活质量均有着重要的临床意义。

6 参考文献

- Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
- McMahon AW, Schmitt P, Patterson JF, Rothman E. Personality differences between inflammatory bowel disease patients and their healthy siblings. *Psychosom Med* 1973; 35: 91-103 [PMID: 4145091 DOI: 10.1097/00006842-197303000-00001]
- Häuser W, Moser G, Klose P, Mikocka-Walus A. Psychosocial issues in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3663-3671 [PMID: 24707152 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3663]
- Leone D, Menichetti J, Fiorino G, Vegni E. State of the art: psychotherapeutic interventions targeting the psychological factors involved in IBD. *Curr Drug Targets* 2014; 15: 1020-1029 [PMID: 24975400 DOI: 10.2174/1389450115666140627151702]
- Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 111-117 [PMID: 25848313 DOI: 10.2147/ceg.s57982]
- Panara AJ, Yarur AJ, Rieders B, Proksell S, Deshpande AR, Abreu MT, Sussman DA. The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 802-810 [PMID: 24588323 DOI: 10.1111/apt.12669]
- Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF, Gendre JP. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2086-2091 [PMID: 22294486 DOI: 10.1002/ibd.22888]
- Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632 [PMID: 20848528 DOI: 10.1002/ibd.21346]
- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 752-762 [PMID: 26841224 DOI: 10.1097/mib.0000000000000620]
- Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1140-1146 [PMID: 23602816 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.031]
- Triantafyllidis JK, Merikas E, Gikas A. Psychological factors and stress in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 225-238 [PMID: 23445232 DOI: 10.1586/egh.13.4]
- Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101-110 [PMID: 16011668 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02535.x]
- Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66: 79-84 [PMID: 14747641 DOI: 10.1097/01.psy.0000106907.24881.f2]
- Tabibian A, Tabibian JH, Beckman LJ, Raffals LL, Papadakis KA, Kane SV. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1366-1374 [PMID: 25559754 DOI: 10.1007/s10620-014-3471-1]
- Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1: 137-142 [PMID: 15066020 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00490.x]
- Gué M, Bonbonne C, Fioramonti J, Moré J, Del Rio-Lachèze C, Coméra C, Buéno L. Stress-induced enhancement of colitis in rats: CRF and arginine vasopressin are not involved. *Am J Physiol* 1997; 272: G84-G91 [PMID: 9038880]
- Srinath AI, Goyal A, Zimmerman LA, Newara MC, Kirshner MA, McCarthy FN, Keljo D, Binion D, Bousvaros A, DeMaso DR, Youk A, Szigethy EM. Predictors of abdominal pain in depressed pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1329-1340 [PMID: 24983975 DOI: 10.1097/mib.0000000000000104]
- Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, Bousvaros A, Ducharme P, Szigethy E, Nurko S. The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 826-831 [PMID: 23407043 DOI: 10.1097/mib.0b013e3182802a0a]
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014; 140: 774-815 [PMID: 24417575 DOI: 10.1037/a0035302]
- Horst S, Chao A, Rosen M, Nohl A, Duley C, Wagnon JH, Beaulieu DB, Taylor W, Gaines L,

- Schwartz DA. Treatment with immunosuppressive therapy may improve depressive symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 465-470 [PMID: 25274158 DOI: 10.1007/s10620-014-3375-0]
- 22 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457 [PMID: 20015486 DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033]
 - 23 Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012; 139: 230-239 [PMID: 21872339 DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.003]
 - 24 Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452-2459 [PMID: 21796103 DOI: 10.1038/npp.2011.132]
 - 25 Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Levrero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Maes M. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001; 105: 45-55 [PMID: 11740974 DOI: 10.1016/S0165-1781(01)00315-8]
 - 26 Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 495-502 [PMID: 22423117 DOI: 10.1136/jnnp-2011-301779]
 - 27 Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007; 30: 861-881 [PMID: 17867724 DOI: 10.2165/0002018-200730100-00005]
 - 28 Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A, Dejaco C, Reinisch W, Vogelsang H, Machold K, Stamm T, Gangl A, Moser G. Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1273-1280 [PMID: 18393373 DOI: 10.1002/ibd.20462]
 - 29 Filipovic BR, Filipovic BF. Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3552-3563 [PMID: 24707138 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3552]
 - 30 Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 93 [PMID: 22816728 DOI: 10.1186/1471-230x-12-93]
 - 31 Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, Rampton DS. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1232-1239 [PMID: 22234954 DOI: 10.1002/ibd.21846]
 - 32 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/jci32849]
 - 33 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288. e1-e4 [PMID: 19272381 DOI: 10.4166/kjg.2010.55.4.273]
 - 34 Knowles SR, Monshat K, Castle DJ. The efficacy and methodological challenges of psychotherapy for adults with inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2704-2715 [PMID: 23846488 DOI: 10.1097/mib.0b013e318296ae5a]
 - 35 Smith GD, Watson R, Roger D, McRorie E, Hurst N, Luman W, Palmer KR. Impact of a nurse-led counselling service on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Adv Nurs* 2002; 38: 152-160 [PMID: 11940128 DOI: 10.1046/j.1365-2648.2002.02159.x]
 - 36 García-Vega E, Fernandez-Rodriguez C. A stress management programme for Crohn's disease. *Behav Res Ther* 2004; 42: 367-383 [PMID: 14998732 DOI: 10.1016/S0005-7967(03)00146-3]
 - 37 Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. *Pain* 1987; 29: 287-293 [PMID: 3302842 DOI: 10.1016/0304-3959(87)90043-1]
 - 38 Boye B, Lundin KE, Jantschek G, Leganger S, Mogleby K, Tangen T, Jantschek I, Pripp AH, Wojnusz S, Dahlstroem A, Rivenes AC, Benninghoven D, Hausken T, Roseth A, Kunzendorf S, Wilhelmsen I, Sharpe M, Blomhoff S, Malt UF, Jahnsen J. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1863-1873 [PMID: 21287660 DOI: 10.1002/ibd.21575]
 - 39 Kreijne JE, Lie MR, Vogelaar L, van der Woude CJ. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 105-111 [PMID: 26392414 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv168]
 - 40 Maunder RG, Esplen MJ. Supportive-expressive group psychotherapy for persons with inflammatory bowel disease. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 622-626 [PMID: 11582823 DOI: 10.1177/070674370104600706]
 - 41 Keller W, Pritsch M, Von Wietersheim J, Scheib P, Osborn W, Balck F, Dilg R, Schmelz-Schumacher E, Doppl W, Jantschek G, Deter HC. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res* 2004; 56: 687-696 [PMID: 15193965 DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00122-3]
 - 42 Deter HC, Keller W, von Wietersheim J, Jantschek G, Duchmann R, Zeitz M. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients

同行评价

本文就近年来IBD相关心理因素及治疗干预方式的研究进展进行综述,指出IBD患者存在伴随的精神心理障碍的风险,在临床工作中应重视并积极治疗.论述准确,条理清楚,文章结构思路清晰,对IBD相关的临床医生在临床工作有裨益.

- with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 745-752 [PMID: 17230495 DOI: 10.1002/ibd.20068]
- 43 Deter HC, von Wietersheim J, Jantschek G, Burgdorf F, Blum B, Keller W. High-utilizing Crohn's disease patients under psychosomatic therapy. *Biopsychosoc Med* 2008; 2: 18 [PMID: 18851749 DOI: 10.1186/1751-0759-2-18]
- 44 Oxelmark L, Magnusson A, Löfberg R, Hillerås P. Group-based intervention program in inflammatory bowel disease patients: effects on quality of life. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 182-190 [PMID: 17206698 DOI: 10.1002/ibd.20061]
- 45 Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1991; 29: 167-177 [PMID: 2021379 DOI: 10.1016/0005-7967(91)90045-5]
- 46 Wahed M, Corser M, Goodhand JR, Rampton DS. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 664-669 [PMID: 19774642 DOI: 10.1002/ibd.21098]
- 47 Mussell M, Böcker U, Nagel N, Olbrich R, Singer MV. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 755-762 [PMID: 12889563 DOI: 10.1080/00365520310003110]
- 48 Vogelaar L, Van't Spijker A, Vogelaar T, van Busschbach JJ, Visser MS, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Solution focused therapy: a promising new tool in the management of fatigue in Crohn's disease patients psychological interventions for the management of fatigue in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 585-591 [PMID: 22115379 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.06.001]
- 49 Keefer L, Kiebles JL, Kwiatek MA, Palsson O, Taft TH, Martinovich Z, Barrett TA. The potential role of a self-management intervention for ulcerative colitis: a brief report from the ulcerative colitis hypnotherapy trial. *Biol Res Nurs* 2012; 14: 71-77 [PMID: 21362636 DOI: 10.1177/1099800410397629]
- 50 Miller V, Whorwell PJ. Treatment of inflammatory bowel disease: a role for hypnotherapy? *Int J Clin Exp Hypn* 2008; 56: 306-317 [PMID: 18569141 DOI: 10.1080/00207140802041884]
- 51 Emami MH, Gholamrezaei A, Daneshgar H. Hypnotherapy as an adjuvant for the management of inflammatory bowel disease: a case report. *Am J Clin Hypn* 2009; 51: 255-262 [PMID: 19216210 DOI: 10.1080/00029157.2009.10401675]
- 52 Keefer L, Kiebles JL, Martinovich Z, Cohen E, Van Denburg A, Barrett TA. Behavioral interventions may prolong remission in patients with inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 2011; 49: 145-150 [PMID: 21256475 DOI: 10.1016/j.brat.2010.12.005]
- 53 Mawdsley JE, Jenkins DG, Macey MG, Langmead L, Rampton DS. The effect of hypnosis on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1460-1469 [PMID: 18510607 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01845.x]
- 54 Moser G. The role of hypnotherapy for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 601-606 [PMID: 24819701 DOI: 10.1586/17474124.2014.917955]
- 55 Keefer L, Taft TH, Kiebles JL, Martinovich Z, Barrett TA, Palsson OS. Gut-directed hypnotherapy significantly augments clinical remission in quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 761-771 [PMID: 23957526 DOI: 10.1111/apt.12449]
- 56 Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340-361 [PMID: 22773060 DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182662233]
- 57 Singh H, Nugent Z, Brownell M, Targownik LE, Roos LL, Bernstein CN. Academic Performance among Children with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *J Pediatr* 2015; 166: 1128-1133 [PMID: 25598305 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.010]
- 58 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606-613 [PMID: 11556941 DOI: 10.3928/0048-5713-20020901-06]
- 59 Mackner LM, Greenley RN, Szigethy E, Herzer M, Deer K, Hommel KA. Psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease: report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 449-458 [PMID: 23287808 DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182841263]
- 60 Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913 [PMID: 21328288 DOI: 10.1002/14651858.cd006913.pub2]
- 61 Szigethy E, Kenney E, Carpenter J, Hardy DM, Fairclough D, Bousvaros A, Keljo D, Weisz J, Beardslee WR, Noll R, DeMaso DR. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1290-1298 [PMID: 17885570 DOI: 10.1097/chi.0b013e3180f6341f]
- 62 Szigethy E, Youk AO, Gonzalez-Heydrich J, Bujoreanu SI, Weisz J, Fairclough D, Ducharme P, Jones N, Lotrich F, Keljo D, Srinath A, Bousvaros A, Kupfer D, DeMaso DR. Effect of 2 psychotherapies on depression and disease activity in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1321-1328 [PMID: 25822010 DOI: 10.1097/mib.0000000000000358]
- 63 Wahed M, Rampton DS. Psychological Stress and related mood disorders, and their therapeutic implications in IBD. *Inflammatory Bowel Disease Monitor* 2013; 13: 143-153
- 64 Mikocka-Walus AA, Turnbull D, Holtmann G, Andrews JM. An integrated model of care for

inflammatory bowel disease sufferers in Australia: development and the effects of its implementation. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1573-1581 [PMID: 22179943 DOI: 10.1002/ibd.22850]

65 Van de star T, Banan A. Role of psychosocial

factors on the course of inflammatory bowel disease and associated psychotherapeutic approaches. A fresh perspective and review. *Gastroenterol Hepatol Open Access* 2015; 2: 1-13 [DOI: 10.15406/ghoa.2015.02.00038]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治

池肇春

■背景资料

幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是一种传染病, 我国感染率较高。因此, 加强 *H. pylori* 细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务。

池肇春, 青岛大学医学院 山东省青岛市 266011

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠与肝病感染性疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科。c.z.chow@163.com

收稿日期: 2016-03-03

修回日期: 2016-03-17

接受日期: 2016-03-22

在线出版日期: 2016-06-08

Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2016-03-03

Revised: 2016-03-17

Accepted: 2016-03-22

Published online: 2016-06-08

pylori has been found to be closely associated not only with chronic gastric diseases but also with multiple system diseases. Advances in research of *H. pylori* infection has led to a better understanding of the pathogenicity of *H. pylori* and the prevention and treatment of related disease. In 2015, Professor Zou's team developed oral recombinant *H. pylori* vaccine, which is promising in the prevention of *H. pylori* infection. Japan aims to reduce the risk of *H. pylori* infection in the whole population in 2014 to reduce the incidence of gastric cancer, which has caused widespread concern. *H. pylori* infection is a kind of infectious disease, and the infection rate in China is about 56%. Therefore, it is of great clinical importance to strengthen the research on bacteriology and pathogenesis of *H. pylori*, improve the prevention and treatment related diseases, and seek antibacterial regimens with better efficacy and lower drug resistance.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Pathogenicity; Treatment options; Protective effect; Prevention

Chi ZC. Update on prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2454-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2454>

摘要

从1983年Marshall和Warren首次从胃黏膜中分离出幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 迄今已走过了33个年头, 现已

Abstract

From the first isolation of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) from the gastric mucosa by Marshall and Warren in 1983, 33 years have passed. *H.*

■同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院 肿瘤外科

确定*H. pylori*不仅仅与慢性胃病密切相关, 且与多个系统疾病相关. 随着对*H. pylori*感染广泛深入的研究, 对*H. pylori*致病性的认识、防治方法上均有显著的提高. 2015年邹全明教授团队重组*H. pylori*口服疫苗的开发, 为预防*H. pylori*感染显示出广阔的前景. 2014年日本旨在通过全人群根除*H. pylori*感染降低胃癌发病的计划, 引起广泛的关注. *H. pylori*感染是一种传染病, 我国人群感染率约56%, 因此, 加强*H. pylori*细菌学和发病机制的研究, 做好其防治, 寻求抗菌疗效高、耐药性低的治疗方案、提高感染患者的可及性是一项任重而道远的艰巨任务.

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

关键词: 幽门螺旋杆菌; 致病性; 治疗方案选择; 保护作用; 预防

核心提示: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种传染病, 除与消化系统疾病相关外, 还与多个系统疾病相关, 加强其防治仍是首要任务, 口服*H. pylori*重组疫苗已获成功, 消灭*H. pylori*感染将成为可能. 研究报告*H. pylori*在某些情况下对机体有保护作用, 其临床意义有待进一步作深入的研究.

池肇春. 站在新的高度, 做好幽门螺旋杆菌感染的防治. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2454–2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2454.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2454>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是全球最常见的慢性胃炎病因. *H. pylori*可引起胃黏膜损伤, 目前认为其在多种重要疾病包括十二指肠溃疡、胃溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关淋巴瘤等发挥重要作用^[1-4]. *H. pylori*胃炎是导致消化性溃疡及其并发症、胃癌的最重要危险因素^[3].

*H. pylori*是一种微需氧革兰阴性细菌, *H. pylori*感染是最常见的慢性感染之一, 他可通过人-人传播, 包括粪-口传播、口-口传播^[5]、胃-口传播和医源性传播, 也可通过水源与环境或动物源性传染给人^[6]. 一旦感染如不进行根除治疗可能导致终身感染. 迄今已共识*H. pylori*感染是一种传染病, 除了与慢性胃病相关外, 与人体多个系统疾病相关^[7].

8年前我们编著了《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》, 全面地阐述了*H. pylori*的病因学、流行病学、相关疾病的诊断、治疗和预防, 为全面认识*H. pylori*感染和防治起到了一定的推动作用. 时间的推移, 8年来人们对*H. pylori*感染的认识与致病性有很大提高, 也有不少关于发病机制、诊治方面的新成就和值得借鉴的经验体会, 提高了卫生部门、临床工作者对根除*H. pylori*感染的重视和必要性的认识. 有鉴于此, 我们有幸正在组织全国从事*H. pylori*工作的专家、学者编著《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗》第2版, 为逐步全面开展*H. pylori*感染的防治提供资料. 在这里就有关*H. pylori*感染的一些问题和最新进展进行综述, 提出一些不成熟的见解和认识供广大读者共飨.

1 *H. pylori*致病性及其相关疾病

1.1 *H. pylori*致病性 最少有半数的人群*H. pylori*定植在胃黏膜^[8], 偶而定植在其他部位, 如胆囊、肝、耳鼻喉、食管、肠、呼吸道、口腔、皮肤和脑等. *H. pylori*通过产生细胞毒素引起组织损伤. 主要有: (1)细胞毒素相关基因A(cytotoxin-A, *CagA*): *CagA*经Cag PAI(*Cag*致病岛)从细菌转运到宿主细胞中, 被磷酸化, 参与宿主细胞的信号传递及细胞骨架结构的重排. *Cdx-2*被认为是诱导肠型化生最重要的特异性转录因子, 而Claudin-2是细胞间紧密连接的重要成分. *CagA*可介导*Cdx-2*调控Claudin-2表达, 导致细胞紧密连接破坏并出现播散和高迁移的异常生物学行为, 直接影响细胞旁屏障渗透性, 与肿瘤、炎症、遗传疾病、病毒感染等多种疾病的发生密切相关^[9], 并可加速肿瘤的恶性演进; (2)空泡细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A, *VacA*): 主要与靶细胞结合, 使*VacA*毒素黏附到靶细胞, 使上皮细胞空泡变性; (3)*IceA*基因: 系与上皮细胞接触诱导表达的基因, 在*H. pylori*菌株转录水平调节腺嘌呤甲基转移酶基因表达, 通过DNA甲基化水平的变化来调节相关毒素基因的表达, 间接参与*H. pylori*的致病^[6]; (4)*BabA*和*SabA*: *H. pylori*编码两个可变的唾液酸结合黏连素表达. *BabA*与Lewis b ABO抗原(Lc^b)结合, 且存在于红细胞和某些上皮细胞. *BabA2*的表达是可变的, 其结合活性与CAag阳性株

■ 研发前沿

2015年邹全明教授团队颁布重组*H. pylori*口服疫苗开发成功, 为预防*H. pylori*感染带来希望, 消灭*H. pylori*成为可能. 在根除*H. pylori*上一致共识以含铋的四联疗法疗效最好. 近年又提倡加用益生菌治疗, 根除率提高, 是一种新的治疗模式, 值得进一步研究.

■ 相关报道

*H. pylori*根除治疗的时机应在病变萎缩之前。许多研究提示根除*H. pylori*, 可使萎缩病变逆转, 预防胃癌发生。目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群中, 根除*H. pylori*感染具有降低胃癌发病率的作用(OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95)。

存在有关^[10]。BabA介导与Le^b结合后导致双股DNA形成, 破坏宿主细胞, 且可能促进癌基因突变^[11]。BabA也增加*H. pylori* IV型分泌和细胞接触的能力, 引起强烈的炎症反应^[12]。SabA也是一种唾液酸结合黏连素, 可能累及癌变发生^[13]。此外, *H. pylori*调节宿主细胞存活。*H. pylori*通过丝氨酸-苏氨酸激酶, 3-磷酸肌醇依赖激酶(PDK-1)调节宿主细胞存活。*H. pylori*感染可影响细胞存活的信号途径, 包括细胞凋亡和增殖的信号途径, 当失控时是发生胃癌的危险因子。*H. pylori*降低PDK-1磷酸化, 而主激酶调节Akt磷酸化(如蛋白激酶B, PKB)其与细胞生存相关。*H. pylori*感染引起胃上皮细胞Akt磷酸化和降解改变。磷酸酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3Ks)信号参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节, 近年来发现, 1A型PI3K和其下游分子蛋白激酶(PKB或Akt)所组成的信号, 其活性异常不仅能导致细胞恶性转化, 而且与肿瘤细胞迁移、黏附、肿瘤血管生成以及细胞的降解等相关, 目前以PI3K-Akt信号通路关键分子为靶点的肿瘤治疗策略正在发展中^[14,15]。

1.2 *H. pylori*感染相关疾病 迄今为止, *H. pylori*感染遍及全身系统与器官, 直接参与或促进疾病的发生^[7,16-24]。尽管如此, 仍然以引起各种慢性胃病最为重要和常见。此可能与*H. pylori*主要定植在胃有关。现已共识*H. pylori*是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌的最危险、是重要的致病因子, 根除*H. pylori*可逆转萎缩性胃炎, 但不能逆转肠化, 可治愈消化性溃疡、预防胃癌的发生^[4,15,25,26]。

*H. pylori*感染导致的相关疾病: (1)慢性食管、胃肠疾病: 慢性*H. pylori*胃炎、消化性溃疡、功能性消化不良、胃-食管反流病、食管癌、胃癌、胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、结直肠癌; (2)*H. pylori*感染与肝胆疾病: 慢性胆囊炎与胆石病、胆囊肌腺病、胆囊癌、胰胆合流异常、肝细胞癌、肝病高氨血症、脂肪肝; (3)*H. pylori*感染与呼吸系统疾病: 慢性支气管炎、肺结核、支气管扩张、肺癌、慢阻肺、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; (4)*H. pylori*感染与耳鼻喉科疾病: 中耳炎、鼻息肉、扁桃体肥大与扁桃体炎、咽或喉癌; (5)*H. pylori*感

染与眼疾病: 开角青光眼、中央浆液性脉络膜视网膜病变; (6)*H. pylori*感染与心血管疾病: 动脉粥样硬化与冠心病、高血压病、心律失常: 心动过速、房颤、室颤; (7)*H. pylori*感染与血液系统疾病: 缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、白血病; (8)*H. pylori*感染与口腔疾病: 口腔炎、口腔溃疡、牙龈炎、虫牙; (9)*H. pylori*感染与皮肤病: 慢性荨麻疹、酒渣鼻、血管性水肿、其他皮肤病; (10)*H. pylori*感染与自身免疫疾病: 自身免疫性甲状腺炎、Grave/s病、系统硬化病、风湿病、自身免疫性肝炎; (11)*H. pylori*感染与内分泌及代谢疾病: 糖尿病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝; (12)*H. pylori*感染与神经系统疾病: 视神经脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、Alzheimer/s症、脑小血管病; (13)其他。

上述提出的*H. pylori*感染相关疾病除慢性胃病外, 多数尚缺乏系统的论证与研究, 因此需要全面系统的做深入研究, 揭开*H. pylori*与相关疾病的面纱, 以确定其临床意义, 并采取相应的防治措施。

2 根除*H. pylori*治疗

2.1 治疗的适应证 国内外曾先后多次提出治疗的适应证, 主要用于治疗慢性胃炎、慢性胃炎伴消化不良、胃癌术后、有胃癌家族史者、功能性消化不良、胃-食管反流病、缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等。经过近几年的研究, 对适应证已有新的认识。因感染后难以自行消失, 可终身具有传染性, 因此2014京都共识推荐对所有的*H. pylori*感染者进行根除治疗^[4]。感染*H. pylori*后多数人并无任何症状, 但事实上不论有无症状或有无并发症, 几乎均存在活动性胃炎的病理改变, 即胃黏膜有淋巴细胞、浆细胞浸润, 活动性胃炎时有嗜中性粒细胞浸润。既然如此, 进行抗*H. pylori*治疗是理在其中的了。问题是按50%人口感染计算, 我国近7亿人感染, 若进行根除治疗, 在经济上、人力上均带来巨大的压力。因此, 有人提出先易后难, 先在我国发达的东部地区开始。根除治疗的最佳时机为胃黏膜萎缩发生之前。根除*H. pylori*可降低胃癌风险, 而风险下降的程度取决于根除治疗时胃黏膜萎缩的程度和范围^[27], 目前国际上仅有6项根除*H. pylori*感染预防胃癌的随机、双盲干预研究, 在6695例干预人群

中, 根除 *H. pylori* 感染具有降低胃癌发病率的作用 (OR = 0.66, 95%CI: 0.46-0.95)。临床研究^[28]提出, 胃癌发病率相对风险降低34%。但根除 *H. pylori* 并不能完全消除胃癌风险, 如患者仍存在胃癌风险, 如黏膜萎缩则应进行内镜和组织学随访。随访人群还包括高龄的萎缩性胃炎患者、治疗前胃蛋白酶原 I <70 ng/mL 和胃蛋白酶原 I/II ≤3 ng/mL、有不典型增生和早癌风险的高危人群。2012年我国《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中共有12项适应证, 对于自然人群, 可通过 *H. pylori* 致病性、宿主本身的易感性、经济条件等因素通过量表评估, 进行个体化根除策略。

2.2 治疗方案的选择 迄今为止, 尚无一种单一的药物能根除 *H. pylori*, 因此提倡质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 与抗生素和铋剂联合应用。目前根除的方案有多种, 包括标准三联和四联、伴随治疗、序贯治疗、混合治疗等^[6,29,30]。应选择疗效高、不良反应少、不易产生耐药性的、依从性好的治疗方案, 开始均选用一线药物治疗。选用哪种治疗方案为好应根据不同国家或地区的 *H. pylori* 耐药率、药物可获得性、经济条件等全面考虑。近几年来由于甲硝唑、克拉霉素和喹诺酮类药物耐药率的逐年升高, 使标准三联或四联的根除率明显下降, 由开始的80%-90%下降至70%-75%。因此, 结合国情, 我国第四次共识推荐含铋剂的四联方案, 即铋剂+PPI+2种抗菌药物, 选用耐药率低的抗生素 (阿莫西林、呋喃唑酮、四环素), 疗程10/14 d^[31]。强效抑酸PPI为根除方案优选, 其主要作用是提高胃内pH, 破坏 *H. pylori* 生存环境, 加强抗生素的活性, 从而提高抗生素的疗效, 提高 *H. pylori* 的根除率。

含铋剂的四联疗法 (奥美拉唑、次碳酸铋钾或果胶铋、四环素、甲硝唑) 比三联疗法 (奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素) 根除率高, 分别为88%和68.6%^[32]。但在我国甲硝唑的耐药率高, 四环素药源困难, 因此, 在实际工作中应全面考虑。四联疗法比序贯治疗比较有效, 且方法简单, 序贯治疗的疗效在新近报告比早期报告的疗效降低, 方法复杂, 不主张常规推荐, 标准三联的疗效也在持续下降^[33]。标准三联治疗失败后甲硝唑耐药可用替硝唑0.5 g代替或呋喃唑酮0.1 g代替, 3次/d, 克拉霉素耐药者用喹诺酮类抗生素代替。二线治疗用左氧氟沙星

简单有效, 且比含铋剂的四联疗法更能耐受。四联治疗用PPI、铋剂、左氧氟沙星和阿莫西林根除率≥90%。如果不含铋剂的三联或四联治疗失败可用新一代喹诺酮如莫西沙星0.4 g, 1次/d或西他沙星 (Sitafloxacin) 对二线或三线挽救治疗有效。第4次经验主义的挽救治疗有人提出用利福布丁 (Ritabutin) 可能获益^[6,33]。由于地区的耐药率不同, 联合药物不同和细菌的致病性不同等众多因素的影响, 因而也出现根除率上的差异。不同药物的3联组合中, 一份随机分组报告以奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素治疗10 d疗效根除率最高, 意向治疗分析 (intention-to-treat analyses, ITT) 和试验治疗分析 (per-protocol analyses, PP) 分别为92%和93.9%^[34]。对一线无铋剂4联治疗失败后, 接受LBAE (左氧氟沙星0.5 g, 1次/d、枸橼酸铋钾220 mg, 2次/d, 阿莫西林1 g, 2次/d、埃索美拉唑20 mg, 2次/d, 应用14 d, 结果根除率ITT: 73.5%, PP: 78.5%, 疗效并不理想^[35]。

鉴于克拉霉素和甲硝唑耐药率不断增加, 使 *H. pylori* 根除率降低, 有人提出用大剂量PPI+阿莫西林的治疗方案。即埃索美拉唑40 mg, 3次/d, 阿莫西林1 g, 3次/d, 治疗10 d, 根除率87.5%, 认为是一个有效和安全的一线治疗方案, 延长治疗至14 d有望可提高疗效^[36]。

2.3 疗效和影响疗效的因素 在儿童 *H. pylori* 根除率序贯治疗高于三联治疗^[37], 含铋剂的标准三联或四联仍然是为多数患者应用的治疗方案, 总的趋势是根除率在逐年下降, 耐药率增高是其主要原因^[4,31-34,38]。在高耐药时代延长治疗 (14 d) 可升高5%标准三联的疗效, 用大剂量PPI和/或新一代PPIs rabeprazole和esomeprazole也可改善根除率。益生菌辅助治疗可改善治疗的耐受性和根除率^[39]。根据ITT对治疗方案的疗效评估分为5级, 即A级>95%, B级90%-94%, C级85%-90%, D级81%-84%, E级<80%, 理想的根除率应是D级以上。

有许多因素可影响 *H. pylori* 根除率。 *H. pylori* 耐药菌株的不断增加, 如前所述这是造成根除率下降的主要原因。当 *H. pylori* 对克拉霉素耐药, PPI三联疗法 *H. pylori* 根除率下降至30%; 当 *H. pylori* 对甲硝唑耐药时, 其对根除的影响较小。铋剂三联疗法或PPI三联疗法的根除率均从原来的80%-90%下降到60%-70%。克拉霉素耐药使克拉霉素+PPI+甲硝唑和克拉霉

应用要点

强调与扩大 *H. pylori* 致病性的认识, 明确 *H. pylori* 感染的重要意义。评价当前根除治疗现状, 介绍预防新成就与动向。

■名词解释

菌影: 是Ph1X174噬菌体裂解基因E在细菌中表达后形成的一种不含核酸、核糖体及其他组分的空细菌体。E基因表达过程中保留了细菌的完整形态及表面抗原成分和结构, 可有效诱导机体的体液免疫与细胞免疫应答。菌影可作为药物递送载体用于装载药物。

素+PPI+阿莫西林方案的有效率下降了35%和66%^[6]。另*H. pylori*成功治疗也取决于宿主基因因子, 如CYP2C19和白介素(interleukin, IL)-1B多态性, 可严重影响*H. pylori*根除率^[40,41]。病理组织改变的严重度可导致*H. pylori*根除失败, 其详细机制不明, 但*H. pylori*定植密度不是治疗失败的危险因子。*H. pylori*毒力因子与疗效也有关, 然而在这方面的研究报告不多。补充维生素C和E, 研究并未发现可提高*H. pylori*根除率^[42]。Kim等^[43]报告超过10年的研究, 发现女性和吸烟是根除治疗失败的因子。在消化性溃疡患者*H. pylori*根除治疗时, 研究指出, *H. pylori*根除与肾功能之间无关^[44]。

2.4 益生菌治疗 目前总的趋势是在标准根除*H. pylori*方案基础上, 添加益生菌治疗可以提高根除率。在几个研究报告某些益生菌显示抑制对抗*H. pylori*活性, 加之某些益生菌可减少抗生素治疗不良反应发生。前瞻性双盲安慰对照研究结果提出, 在标准*H. pylori*根除治疗方案中补充酵母菌是一个有效的添加治疗和最有可能增加根除率。益生菌株如酵母菌、伊罗乳杆菌和乳酸杆菌可降低胃肠道抗生素相关不良反应的发生^[45]。布拉酵母菌可减少人胃肠道的*H. pylori*定植, 但单用益生菌治疗并不能根除*H. pylori*^[46]。补充益生菌可减少由抗菌素引起的胃肠道细菌失衡和改变, 这个作用可限制抗生素耐药菌的生长, 从而改善根除*H. pylori*的成功率^[47]。

如前所述由于益生菌对*H. pylori*的作用不同结果其疗效也有所差异。乳酸菌对抗*H. pylori*抑制尿素酶活性、抑制*H. pylori*与人胃细胞的结合、抑制*H. pylori*引起IL-8的产生, 用乳酸菌后胃pH值也恢复到正常, 含乳酸菌的益生菌对根除*H. pylori*有效, 也可降低根除治疗的不良反应^[48,49]。戊糖片球菌抑制*H. pylori*对MKN-45胃癌细胞的黏连。长歧杆菌抑制尿素酶活性, 乳酸乳杆菌和粪肠球菌在MKN-45和AGS细胞内抑制*H. pylori*产生IL-8。这些益生菌抑制*H. pylori*活力, 虽然达不到抗菌治疗的程度, 但与标准抗*H. pylori*药物联用, 有助于降低胃炎的发生。为了提高根除率益生菌应于用抗生素前或后3 h口服^[48-50]。

Zhang等^[51]搜索PubMed、EMBASE、Ovid、Cochrane Libray和3个中文数据库, 从45个随机纳入6997例*H. pylori*感染患者, 治疗组

和对照组根除率分别为82.31% vs 72.08%, PP和ITT分析益生菌+标准三联的根除率增高, 而抗菌治疗的不良反应事件的发生率低, 治疗组和对照组分别为21.44% vs 36.27%, 特别是降低不良事件的范围在30%-54%之间, 但对依从性作用微小或无作用。另一份报告益生菌治疗组与安慰剂组根除率分别为87.38% vs 72.55%($P<0.001$)^[52]。Gong等^[53]报告的治疗组与对照组根除率分别为80.74% vs 72.26%。从上述数据显示, 益生菌可改善根除*H. pylori*三联疗效, 尤其对亚洲患者^[54]。

2014年推出卫悦可益生菌复合粉, 其含唾液乳杆菌、乳双歧杆菌、植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌, 具有修复胃黏膜、杀灭*H. pylori*、平衡胃酸分泌、重建胃黏膜免疫屏障等作用。单用本品, 每次1包, 2次/d。治疗30-60 d, 受损胃黏膜修复, 胃酸分泌达到原始平衡, *H. pylori*转阴, 值得进一步论证。

3 *H. pylori*预防

*H. pylori*呈全球性流行, 感染率之高, 发病人数之大, 给患者治疗带来巨大困难。因此显示出预防的重要性。已往口服疫苗的研究一直停留在动物试验阶段, 我国邹全明教授为首的研究团队, 经历了15年的艰苦努力, 最终开发出“口服重组*H. pylori*疫苗”并完成了III期临床试验, 研究论文发表在权威性杂志《柳叶刀》上^[55]。现疫苗已投入生产, 有望近几年即可投放市场, 供临床使用。这是迄今为止在国际上率先创立了“分子内佐剂亚单位黏膜疫苗”设计原理及其关键技术, 为黏膜感染病原体新型疫苗的研究提供了全新的思路和经验, III期临床试验5000余人, 进行双盲对照, 无*H. pylori*感染受试。疫苗安全性好, 无严重不良反应, 疫苗保护率高, 达到71.8%^[55]。

*H. pylori*载体疫苗的发展, 还有一段艰难的道路要走。目前多数的文献报告是在鼠模型中进行的。*H. pylori*尿素酶多表位抗原疫苗(CTB-UE, CUE), 可在许多细菌中如乳酸乳杆菌、霍乱弧菌、伤寒沙门菌、大肠杆菌等中高效表达, 具有较强的反应原性。用非基因修饰乳酸乳杆菌为基础的CUE显示在乳酸乳杆菌质粒表面免疫原性增加。这个质粒疫苗CUE-GEM引起血清和黏膜特异性抗体反应对抗*H. pylori*尿素酶, 证明有强大的免疫保护,

可消除*H. pylori*定植和减轻胃炎^[56]。采用壳聚糖-双核苷酸疫苗, 作为联合佐剂可增加CTB-UR的免疫原性, 是有希望的候选疫苗以对抗*H. pylori*感染^[57]。尿素酶为*H. pylori*主要的动力因子和定植因子, 尿素酶B亚型是一个优秀的疫苗候选抗原。用霍乱毒素B亚型和表位(尿素酶B321-339)称CtUBE, 用重组CtUBE免疫小鼠可产生特异性较高的抗体, 可有效抑制尿素酶活性, 因此, 为了控制*H. pylori*感染是一个有前途的候选疫苗^[58]。在鼠的研究指出, 用沙门菌传递编码子优化DNA构建可扩大保护作用。用减毒鼠伤寒沙门菌表达*H. pylori* CagA、UreB和UreB融合蛋白, 他表达融合蛋白CVU, 可见*H. pylori*定植显著减少, 这些保护作用与特异性CD₄⁺T细胞Th1型反应和血清IgG和黏膜SIgA抗体反应有关^[59,60]。

Balb/c鼠用BIB(CTB-UreI-UreB, *H. pylori*多表位抗原-尿素酶 I 亚单位-尿素酶B亚单位)口服免疫, 现已确定2个*H. pylori*抗原的尿素酶片段为UreI20-29, UreI98-107和UreB12-23, UreB229-251, UreB327-400, UreB515-561。研究^[61]发现用BIB免疫的小鼠其保护作用对抗*H. pylori*率高达83.3%, rIB+rCTB33.3%和rIB11.1%, 而单用rCTB(重组CTB)或PBS(磷酸缓冲盐溶液)则无保护作用。rCTB有很好的分子内/分子外免疫佐剂作用, 以分子内注射和口服使用rBIB(重组BIB)有免疫保护作用对抗*H. pylori*, 并以口服rBIB可发挥更好的免疫保护作用^[62]。

新近研究一种新的疫苗, 应用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(bacterial ghost, BG)的DNA疫苗来控制*H. pylori*感染。用减毒鼠伤寒沙门菌菌影(SL7207-BG)递送*H. pylori*外炎性蛋白基因(outer inflammatory protein gene, *oipA*)编码DNA疫苗。在免疫的C57BL/6小鼠有*H. pylori*定植减少, 对于控制*H. pylori*感染可能是一个有前途的候选疫苗^[63]。另外, 重组嗜乳酸杆菌表达*H. pylori* Hp0410对抗*H. pylori*感染可能是一个有效的、低费用、活菌疫苗^[64]。

4 结论

*H. pylori*呈全球性流行, 其流行率依国家或地区、种族、经济状况等因素有所不同。我国是一高流行国家, 其流行率高达56%。随着研究的深入, 认识的不断提高, 现已共识*H. pylori*是

胃癌发生的主要病因。现也共识不仅与胃病, 也与身体多个系统疾病的发病或与病情进展相关。2014年京都会议共识*H. pylori*感染是一种传染病, 并提出对所有*H. pylori*阳性的者均实行抗*H. pylori*治疗的新理念。在这个基础上不同国家根据自己的国情提出了各自的防治方案。*H. pylori*感染的根除治疗, 应根据不同国家和地区具体条件, 包括摸清原发耐药和继发耐药的情况, 掌握抗菌药物抗菌活性和不良反应等加以选用治疗方案, 以尽可能地提高根除率。目前, 抗*H. pylori*治疗由于耐药菌株增加等因素的影响, 根除率在不断下降, 因此不断总结, 随时调整治疗方案, 寻求有效抗菌素的开发, 一直是当务之急。PPI+抗菌素+益生菌治疗, 是新的根除治疗模式, 值得认真研究与评估。

重组*H. pylori*疫苗由国内邹全明教授团队通过15年艰苦研究获得成功。这是世界上首个*H. pylori*疫苗问世, 已通过III期临床试验, 疫苗保护率达72%, 已投入生产, 近年即可投放市场供临床应用。今后应进一步提高疫苗质量, 通过临床应用不断总结, 使疫苗保护率得到进一步提高。

5 参考文献

- 1 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60938-7]
- 2 Fock KM, Graham DY, Malfertheiner P. Helicobacter pylori research: historical insights and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 495-500 [PMID: 23752823 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.96]
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 4 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 5 Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 1-5 [PMID: 25167938 DOI: 10.1111/hel.12165]
- 6 池肇春, 元玉琴, 董全江, 司君利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 32-36, 81-114
- 7 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*

同行评价

本文立意明确, 有一定的新意, 内容全面详实, 对*H. pylori*防治有一定的指导意义。

- 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 8 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzi F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
- 9 Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: Helicobacter pylori and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11411-11427 [PMID: 26523106 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11411]
- 10 Lu H, Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 653-659 [PMID: 16220040 DOI: 10.1097/01.mog.0000181711.04529.d5]
- 11 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen Helicobacter pylori triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 12 Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, Borén T, Haas R, Sasakawa C, Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity. *J Biol Chem* 2011; 286: 25256-25264 [PMID: 21596743 DOI: 10.1074/jbc.M111.233601]
- 13 Yamaoka Y. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori SabA in the pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2: 174-181 [PMID: 19738347 DOI: 10.3855/jidc.259]
- 14 Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11654-11672 [PMID: 26556993 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11654]
- 15 King CC, Obonyo M. Helicobacter pylori modulates host cell survival regulation through the serine-threonine kinase, 3-phosphoinositide dependent kinase 1 (PDK-1). *BMC Microbiol* 2015; 15: 222 [PMID: 26487493 DOI: 10.1186/s12866-015-0543-0]
- 16 Hong SN, Lee SM, Kim JH, Lee TY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Cheon YK, Sung IK, Park HS, Shim CS. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: cross-sectional study and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2184-2194 [PMID: 22669208 DOI: 10.1007/s10620-012-2245-x]
- 17 Wang F, Sun MY, Shi SL, Lv ZS. Helicobacter pylori infection and normal colorectal mucosa-adenomatous polyp-adenocarcinoma sequence: a meta-analysis of 27 case-control studies. *Colorectal Dis* 2014; 16: 246-252 [PMID: 23692360 DOI: 10.1111/codi.12290]
- 18 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]
- 19 Bai X, Wang D, Fan Z, Han Y, Xu L, Zhang G, Lu S, Liu W, Li J, Wang H. Helicobacter pylori may cause otitis media with effusion: a pilot study. *B-ENT* 2012; 8: 261-264 [PMID: 23409554]
- 20 Jang SH, Lee H, Kim JS, Park HJ, Jeong SM, Lee SH, Kim HH, Park JH, Shin DW, Yun JM, Cho B, Kwon HM. Association between Helicobacter pylori Infection and Cerebral Small Vessel Disease. *Korean J Fam Med* 2015; 36: 227-232 [PMID: 26435813 DOI: 10.4082/kjfm.2015.36.5.227]
- 21 Ding YJ, Yan TL, Hu XL, Liu JH, Yu CH, Li YM, Wang QY. Association of Salivary Helicobacter pylori Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population. *Int J Med Sci* 2015; 12: 742-747 [PMID: 26392812 DOI: 10.7150/ijms.11050]
- 22 Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015; 40: 1-6 [PMID: 26383021 DOI: 10.1097/01.NPR.0000471366.32982.f2]
- 23 Bahadoran Z, Mirmiran P, Zarif-Yeaganeh M, Zojaji H, Azizi F. Helicobacter pylori Stool Antigen Levels and Serological Biomarkers of Gastric Inflammation are Associated with Cardio-Metabolic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30: 280-287 [PMID: 26435133 DOI: 10.3803/EnM.2015.30.3.280]
- 24 Peng YH, Chen CK, Su CH, Liao WC, Muo CH, Hsia TC, Sung FC, Lai CH, Kao CH. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease among patients with Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. *Clin Respir J* 2015 Sep 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26364850 DOI: 10.1111/crj.12382]
- 25 Yu Q, Zhang S, Li L, Xiong L, Chao K, Zhong B, Li Y, Wang H, Chen M. Enterohepatic Helicobacter Species as a Potential Causative Factor in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1773 [PMID: 26559250 DOI: 10.1097/MD000000000000901773]
- 26 Fatema J, Khan AH, Uddin MJ, Rahman MH, Saha M, Safwath SA, Alam MJ, Mamun MA. Chronic Gastritis and its Association with H. Pylori Infection. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 717-722 [PMID: 26620009]
- 27 Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1113-1124.e5 [PMID: 26836587 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028]
- 28 Libânio D, Azevedo LF. Analysis of the Cochrane Review: Helicobacter pylori Eradication for the Prevention of Gastric Neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 7: CD005583. *Acta Med Port* 2015; 28: 684-686 [PMID: 26849750 DOI: 10.20344/amp.7128]
- 29 Liou JM, Chen CC, Lee YC, Chang CY, Wu JY, Bair MJ, Lin JT, Chen MJ, Wu MS. Systematic review with meta-analysis: 10- or 14-day sequential therapy vs. 14-day triple therapy in the first line treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 470-481 [PMID: 26669729 DOI: 10.1111/apt.13495]
- 30 Hsu PI, Lin PC, Graham DY. Hybrid therapy for

- Helicobacter pylori* infection: A systemic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12954-12962 [PMID: 26668516 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12954]
- 31 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕华农, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焯, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国忠, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
 - 32 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.007]
 - 33 Gisbert JP. [*Helicobacter pylori*-associated diseases]. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38 Suppl 1: 39-48 [PMID: 26520195 DOI: 10.1016/S0210-5705(15)30018-2]
 - 34 Masjedizadeh A, Zaeemzadeh N, Mard SA, Vanani GS. Comparing the efficacy of four different protocols for eradicating of *Helicobacter pylori* infection in Ahvaz, southwest Iran. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 94-99 [PMID: 26557940 DOI: 10.5114/pg.2015.49001]
 - 35 Song Z, Zhou L, Zhang J, He L, Bai P, Xue Y. Levofloxacin, bismuth, amoxicillin and esomeprazole as second-line *Helicobacter pylori* therapy after failure of non-bismuth quadruple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 506-511 [PMID: 26847964 DOI: 10.1016/j.dld.2016.01.002]
 - 36 Zullo A, Ridola L, Francesco VD, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, Bellesia A, de Nucci G, Manes G. High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a proof of concept study. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 448-451 [PMID: 26423014]
 - 37 Huang Y, Zhan X. Sequential Therapy is Superior to Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Children: A Meta-Analysis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 307-315 [PMID: 26381545]
 - 38 Apostolopoulos P, Koumoutsos I, Ekmektzoglou K, Dogantzis P, Vlachou E, Kalantzis C, Tsibouris P, Alexandrakis G. Concomitant versus sequential therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a Greek randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 145-151 [PMID: 26435055 DOI: 10.3109/00365521.2015.1079646]
 - 39 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter Pylori* infection: optimization strategies in a high resistance era. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2307-2317 [PMID: 26330278 DOI: 10.1517/14656566.2015.1084503]
 - 40 Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 1637-1650 [PMID: 26245678 DOI: 10.1517/14728222.2015.1073261]
 - 41 Kalkan IH, Sapmaz F, Güliter S, Atasoy P. Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 329-334 [PMID: 26637331]
 - 42 Demirci H, Uygun İlikhan S, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, Köktürk F, Uygun A. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 456-460 [PMID: 26510082 DOI: 10.5152/tjg.2015.0233]
 - 43 Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Choi YJ, Cheon JH, Kwon HJ, Ku KH, Yoo CH, Kim JH, Lee GW, Song SE. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 801-807 [PMID: 26552455 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.801]
 - 44 Alimadadi M, Seyyedmajidi M, Amirkhanlou S, Hafezi AA, Homapour S, Vafaeimanesh J, Vakili MA. Impact of creatinine clearance on *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with peptic ulcer disease. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 427-432 [PMID: 26552348]
 - 45 Homan M, Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10644-10653 [PMID: 26457024 DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10644]
 - 46 Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces Boulardii* in *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran. *Iran J Pediatr* 2016; 26: e3768 [PMID: 26848376 DOI: 10.5812/ijp.37658]
 - 47 Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 165-174 [PMID: 26395781 DOI: 10.1111/hel.12270]
 - 48 Kim JE, Kim MS, Yoon YS, Chung MJ, Yum DY. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Microbiol* 2014; 52: 955-962 [PMID: 25277407 DOI: 10.1007/s12275-014-4355-y]
 - 49 Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 445-453 [PMID: 24274441 DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002]
 - 50 Tongtawee T, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Loyd RA, Matrakool L, Panpimanmas S. Improved *Helicobacter pylori* Eradication Rate of Tailored Triple Therapy by Adding *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* in Northeast Region of Thailand: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 518018 [PMID: 26167176 DOI: 10.1155/2015/518018]
 - 51 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
 - 52 Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e685 [PMID: 25929897 DOI: 10.1097/MD.0000000000000685]
 - 53 Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6530-6543 [PMID: 26131283]
- 54 Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ, Dai WQ, Wang F, Shen M, Cheng P, Zhang Y, Wang CF, Yang J, Li JJ, Lu J, Zhou YQ, Guo CY. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18013-18021 [PMID: 25548501 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013]
- 55 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
- 56 Liu W, Tan Z, Xue J, Luo W, Song H, Lv X, Zheng T, Xi T, Xing Y. Therapeutic efficacy of oral immunization with a non-genetically modified *Lactococcus lactis*-based vaccine CUE-GEM induces local immunity against *Helicobacter pylori* infection. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26846746]
- 57 Xing Y, Liu W, Li X, Guo L, Lv X, Xi T. Immunogenicity characterization of the multi-epitope vaccine CTB-UE with chitosan-CpG as combination adjuvants against *Helicobacter pylori*. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 269-274 [PMID: 25957472 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.130]
- 58 Guo L, Liu K, Zhao W, Li X, Li T, Tang F, Zhang R, Wu W, Xi T. Immunological features and efficacy of the reconstructed epitope vaccine CtUBE against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice model. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 2367-2378 [PMID: 23064457 DOI: 10.1007/s00253-012-4486-1]
- 59 Chen J, Lin M, Li N, Lin L, She F. Therapeutic vaccination with *Salmonella*-delivered codon-optimized outer inflammatory protein DNA vaccine enhances protection in *Helicobacter pylori* infected mice. *Vaccine* 2012; 30: 5310-5315 [PMID: 22749593 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.052]
- 60 Liu KY, Shi Y, Luo P, Yu S, Chen L, Zhao Z, Mao XH, Guo G, Wu C, Zou QM. Therapeutic efficacy of oral immunization with attenuated *Salmonella typhimurium* expressing *Helicobacter pylori* CagA, VacA and UreB fusion proteins in mice model. *Vaccine* 2011; 29: 6679-6685 [PMID: 21745524 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.099]
- 61 Yang J, Dai LX, Pan X, Wang H, Li B, Zhu J, Li MY, Shi XL, Wang BN. Protection against *Helicobacter pylori* infection in BALB/c mice by oral administration of multi-epitope vaccine of CTB-UreI-UreB. *Pathog Dis* 2015; 73: pii ftv026 [PMID: 25846576 DOI: 10.1093/femspd/ftv026]
- 62 Wang B, Pan X, Wang H, Zhou Y, Zhu J, Yang J, Li W. Immunological response of recombinant *H. pylori* multi-epitope vaccine with different vaccination strategies. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6559-6566 [PMID: 25400734]
- 63 Chen J, Li N, She F. *Helicobacter pylori* outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. *Vaccine* 2014; 32: 6054-6060 [PMID: 25236588 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.014]
- 64 Hongying F, Xianbo W, Fang Y, Yang B, Beiguo L. Oral immunization with recombinant *Lactobacillus acidophilus* expressing the adhesin Hp0410 of *Helicobacter pylori* induces mucosal and systemic immune responses. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 126-132 [PMID: 24285819 DOI: 10.1128/CVI.00434-13]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制

马陈皋

马陈皋, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

马陈皋, 主要从事胃癌的基础研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供及数据分析均由马陈皋完成.

通讯作者: 马陈皋, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第二临床医学院. machengao@126.com
电话: 0571-86613655

收稿日期: 2016-04-17

修回日期: 2016-05-06

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved

Chen-Gao Ma

Chen-Gao Ma, the 2nd Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Gao Ma, the 2nd Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. machengao@126.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of emodin on cell apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and to explore the related mechanisms.

METHODS: After SGC-7901 cells were treated with different concentrations of Emodin, cell apoptosis was determined by CCK-8 assay and TUNEL assay. The expression of Bcl-2, Bax, cleaved-Caspase3, cleaved-PARP, preCaspase3, and PARP was measured by Western blot. Mitochondrial membrane potential was examined by JC-1 staining and fluorescence microscopy.

RESULTS: The apoptotic rate of SGC-7901 cells was increased by emodin in a dose-dependent manner (survival rate 100.73% \pm 8.97% *vs* 45.27% \pm 3.75%, $P < 0.05$). Compared with the control group, treatment with emodin (60 μ mol/L) significantly increased Bax expression (1.98 \pm 0.12 *vs* 1.00 \pm 0.08, $P < 0.05$), Caspase3 (1.73 \pm 0.13 *vs* 0.98 \pm 0.06, $P < 0.05$) and PARP (2.29 \pm 0.17 *vs* 1.01 \pm 0.08, $P < 0.05$) activation, while decreased Bcl-2 expression (0.31 \pm 0.02 *vs* 1.01 \pm 0.06, $P < 0.05$), Bcl-2/Bax ratio (0.14 \pm 0.01 *vs* 1.02 \pm 0.13, $P < 0.05$) and mitochondrial membrane potential.

CONCLUSION: Emodin accelerates the apoptosis of SGC-7901 cells *via* the mitochondria-dependent pathway. Our results reveal a novel role for emodin in the treatment of gastric cancer.

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

Key Words: Emodin; SGC-7901 cells; Apoptosis; Mitochondria

Ma CG. Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

背景资料

大黄素(Emodin, EMO)属于蒽醌类衍生物,是药用植物大黄的主要药用成分单体,具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用.大黄素的应用主要集中于食管癌、肺癌和胰腺癌等的治疗,对胃癌的研究机制尚未深入.本文首次深入探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制.

同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

■ 研究前沿

细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子主要有Bax、Bcl-2, 及其下游一系列凋亡级联因子Caspase3、Caspase9以及PARP等, 是细胞凋亡的主要热点通路之一。

2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

摘要

目的: 探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制。

方法: 采用CCK-8法和Tunel染色法检测不同浓度大黄素处理后, SGC-7901细胞凋亡的变化; 免疫印迹法检测Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP的蛋白表达水平; JC-1染色荧光显微镜观察线粒体膜电位的变化。

结果: CCK-8法和Tunel染色法显示大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡(存活率 $100.73\% \pm 8.97\%$ vs $45.27\% \pm 3.75\%$, $P < 0.05$); 免疫印迹法显示给予 $60 \mu\text{mol/L}$ 大黄素处理后, 与空白对照组相比, 细胞中Bcl-2的蛋白表达显著降低(0.31 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06 , $P < 0.05$), 而Bax的表达显著增加(1.98 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$), 导致Bcl-2/Bax比值显著降低(0.14 ± 0.01 vs 1.02 ± 0.13 , $P < 0.05$); 再者, JC-1染色显示线粒体膜电位降低; 活性的cleaved-Caspase3(1.73 ± 0.13 vs 0.98 ± 0.06 , $P < 0.05$)、cleaved-PARP(2.29 ± 0.17 vs 1.01 ± 0.08 , $P < 0.05$)表达增加。

结论: 大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡, 其作用机制可能与线粒体途径凋亡有关。

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

关键词: 大黄素; 人胃癌细胞株SGC-7901; 凋亡; 线粒体

核心提示: 大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡。

马陈皋. 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

0 引言

胃癌的发生率在我国高发消化系统肿瘤中占第1位, 且呈逐年上升的趋势. 胃癌的诱因众多, 发病机制非常复杂^[1]. 研究^[1,2]表明, 机体在正常状态下, 胃黏膜上皮细胞的增殖和凋亡之间保持在一定的动态平衡, 这种动态平衡通常是由癌基因和抑癌基因的调控. 胃癌的发病机制主要是由于动态平衡的打破. 诱导肿瘤细胞凋亡是抗癌药物治疗肿瘤的重要机制之一, Bcl-2家族基因是哺乳动物细胞中调节凋亡最重要的调控基因之一, 对肿瘤的发生发展发挥中大的作用^[3-5]. 报道^[6]指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。

大黄素属于蒽醌类衍生物, 是药用植物大黄的主要药用成分单体, 具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用^[7-12]. 目前大黄素的应用主要集中于食管癌, 肺癌和胰腺癌等^[4-6], 对胃癌的研究机制尚未深入, 本实验主要针对不同浓度大黄素对胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响及其可能的作用机制进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株SGC-7901购自上海细胞所; 大黄素购自山西森弗生物有限公司, 纯度 $>98.0\%$; 胎牛血清, RPMI 1640培养基购自Gibco公司; CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; 线粒体分离试剂盒购自Thermo Fisher Scientific公司; Tunel染色试剂盒购自Roche公司; Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP抗体购自Santa Cruz公司, β -actin抗体均购自Cell Signaling Technology公司; 其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将SGC-7901细胞株培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 于 37°C 、 50 mL/L CO_2 恒温培养箱中孵育, 每天换液1次. 将大黄素溶于DMSO中, 使浓度分别为15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$. 设空白对照组, 细胞不给药处理; 溶剂对照组, 细胞中加入等体积的DMSO; 不同浓度(15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$)的

大黄素溶液处理组。

1.2.2 CCK-8法检测细胞存活率: 对处于对数期生长的SGC-7901细胞制成细胞悬液, 接种于48孔板中, 加入无血清培养液继续培养24 h。加药后将各组细胞放于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中孵育48 h后, 加入CCK-8溶液, 继续培养4-5 h, 采用酶联免疫检测仪450 nm处测量吸光度值, 实验重复3次。

1.2.3 TUNEL染色法检测细胞凋亡: 将各组细胞调节为 5×10^6 个/mL的单细胞悬液, 4%多聚甲醛固定, PBS洗涤, 细胞通透液4℃通透2 min, PBS洗涤2次, 加入TUNEL反应液(TdT+荧光素标记dUTP), 并于37℃湿盒中避光孵育60 min, 洗涤, 加入DAPI, 封片。荧光显微镜下以484 nm激发波长、535 nm发射波长观察绿色荧光凋亡细胞。

1.2.4 线粒体提取: 采用线粒体分离试剂盒并根据产品说明书提取细胞中的线粒体, 用10 mL冰预冷的PBS轻轻重悬细胞沉淀, 加入冰预冷试剂A, 匀浆10 s, 于4℃, 800 r/min离心5 min, 加入冰预冷试剂B, 800 r/min离心3 min, 冰上孵育4 min, 其中每隔1 min涡旋震荡1次, 加入冰预冷试剂C, 4℃, 800 r/min离心5 min。沉淀为线粒体部分。取上清液, 4℃, 10000 r/min离心5 min, 为胞浆部分。

1.2.5 免疫印迹法检测相关蛋白: 细胞给药培养48 h后, 弃去培养液, PBS洗涤2次, 提取少量细胞蛋白定量, 调整蛋白量。取适量裂解产物, 进行SDS-PAGE电泳分离, 完成电泳后将蛋白转移至PVDF膜上, 脱脂牛奶封闭1 h, 加入一抗孵育过夜, TBST洗涤3次; 加入相应二抗室温孵育1 h, TBST洗涤3次; 进行荧光显色。

1.2.6 线粒体跨膜电位检测: 线粒体跨膜电位检测按照跨膜电位检测试剂盒说明书操作。采用JC-1荧光染料指示剂检测线粒体膜电位的改变, 于在荧光显微镜下观察绿色荧光强度(激发波长: 485 nm; 发射波长: 535 nm)与红色荧光强度(激发波长: 550 nm; 发射波长: 600 nm)的比值, 实验重复3次。

统计学处理 应用SPSS15.0软件进行数据处理, 各组实验结果均以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大黄素对SGC-7901细胞存活率的影响 实

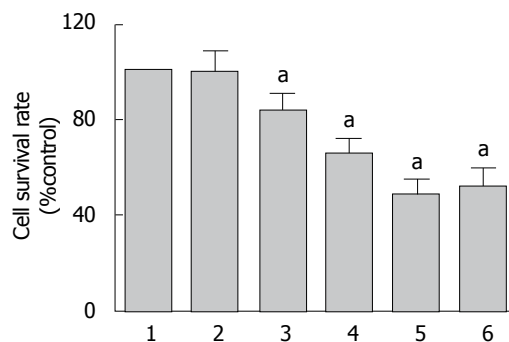


图1 不同浓度大黄素对细胞存活率的影响($n = 6$)。1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15 μmol/L 大黄素处理组; 4: 30 μmol/L 大黄素处理组; 5: 60 μmol/L 大黄素处理组; 6: 120 μmol/L 大黄素处理组。^a $P < 0.05$ vs 空白对照组。

■ 相关报道

有报道指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。但并没有进一步深入研究下游凋亡级联因子的变化。

验结果显示大黄素诱导SGC-7901细胞凋亡, 随着其浓度的增大, 细胞存活率降低, 呈浓度依赖关系。与空白对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异。60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞存活率的影响作用相近, 两组间无统计学差异(图1)。

2.2 TUNEL染色法检测细胞凋亡 与空白对照组相比, 给予15 μmol/L大黄素培养后的SGC-7901细胞已显示绿色荧光, 且随着浓度的增大而荧光愈发强烈, 提示大黄素呈浓度依赖性诱导SGC-7901细胞凋亡; 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)。同样, 60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞凋亡的作用相近, 两组间无统计学差异。故后续实验采用60 μmol/L的大黄素(图2)。

2.3 免疫印迹法检测Bcl-2和Bax蛋白表达的变化 结果显示, 与空白对照组相比, 给予60 μmol/L大黄素培养的SGC-7901细胞中Bax的蛋白表达明显增加, Bcl-2的蛋白表达明显减少, 导致Bcl-2/Bax比值显著减少, 具有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)(图3)。

2.4 线粒体膜电位变化 如图4所示, 荧光显微镜下显示空白对照组主要显示红色荧光, 给予60 μmol/L大黄素培养后细胞的绿色荧光增强, 红色荧光减弱, 从而导致绿色荧光与红色荧光比值显著增加, 与空白对照组相比具有统计学差异($P < 0.05$), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)。

2.5 大黄素对活性的Caspase3与PARP的影响 免疫印迹法结果显示, 与空白对照组相比, 给

创新亮点

本文首次研究大黄素通过改变线粒体膜电位,激活内源性线粒体通路,促进胃癌细胞的凋亡,为大肠素临床上用于治疗胃癌提供了一定的实验基础.

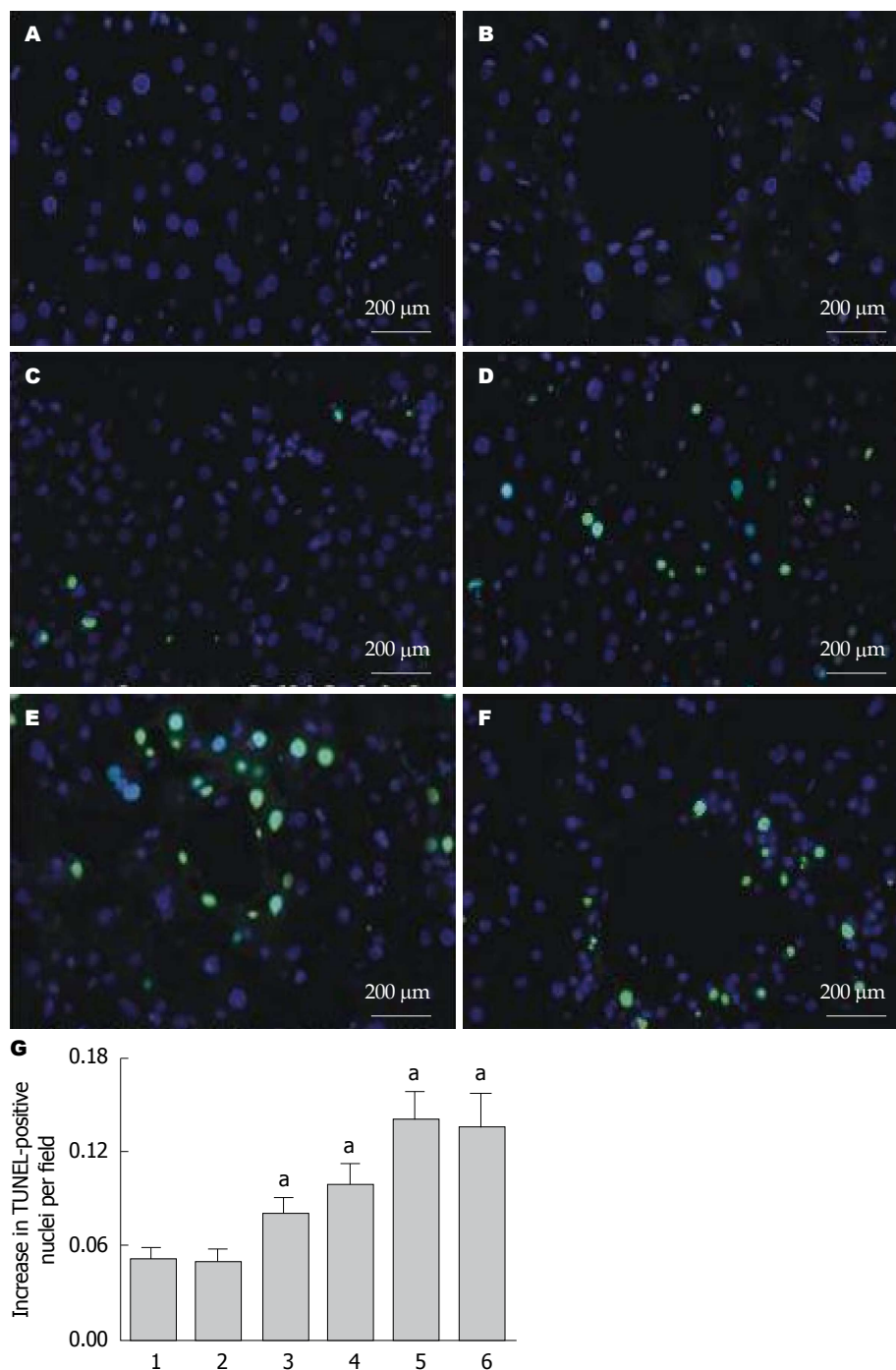


图2 TUNEL染色法检测大黄素对SGC-7901细胞凋亡的影响. A: 空白对照组(无绿色荧光)($\times 100$); B: 溶剂对照组(无绿色荧光)($\times 100$); C: 15 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有明显绿色荧光)($\times 100$); D: 30 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强烈绿色荧光)($\times 100$); E: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组($\times 100$); F: 120 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强绿色荧光)($\times 100$); G: 相对荧光强度. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 4: 30 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 5: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 6: 120 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组. * $P < 0.05$ vs 空白对照组.

予60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素培养后, SGC-7901细胞中活性的cleaved-Caspase3、PARP表达增加, 而preCaspase3、PARP表达减少, 从而增加了cleaved-Caspase3/preCaspase3、cleaved-PARP/ PARP比值, 由 1.02 ± 0.05 上升至 2.41 ± 0.17 , 与空白对照组相比具有统计学差异($P < 0.05$), 而

空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)(图5).

3 讨论

细胞凋亡与肿瘤的发生是密切相关的^[13-15], 有研究^[16-20]表明肿瘤的发生可能是由于细胞凋

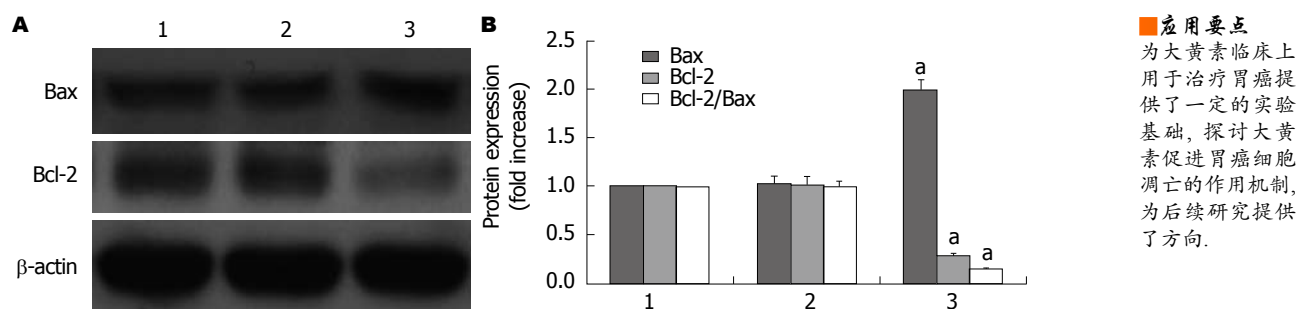


图 3 Bcl-2和Bax蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: 蛋白相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. ^a $P<0.05$ vs 空白对照组.

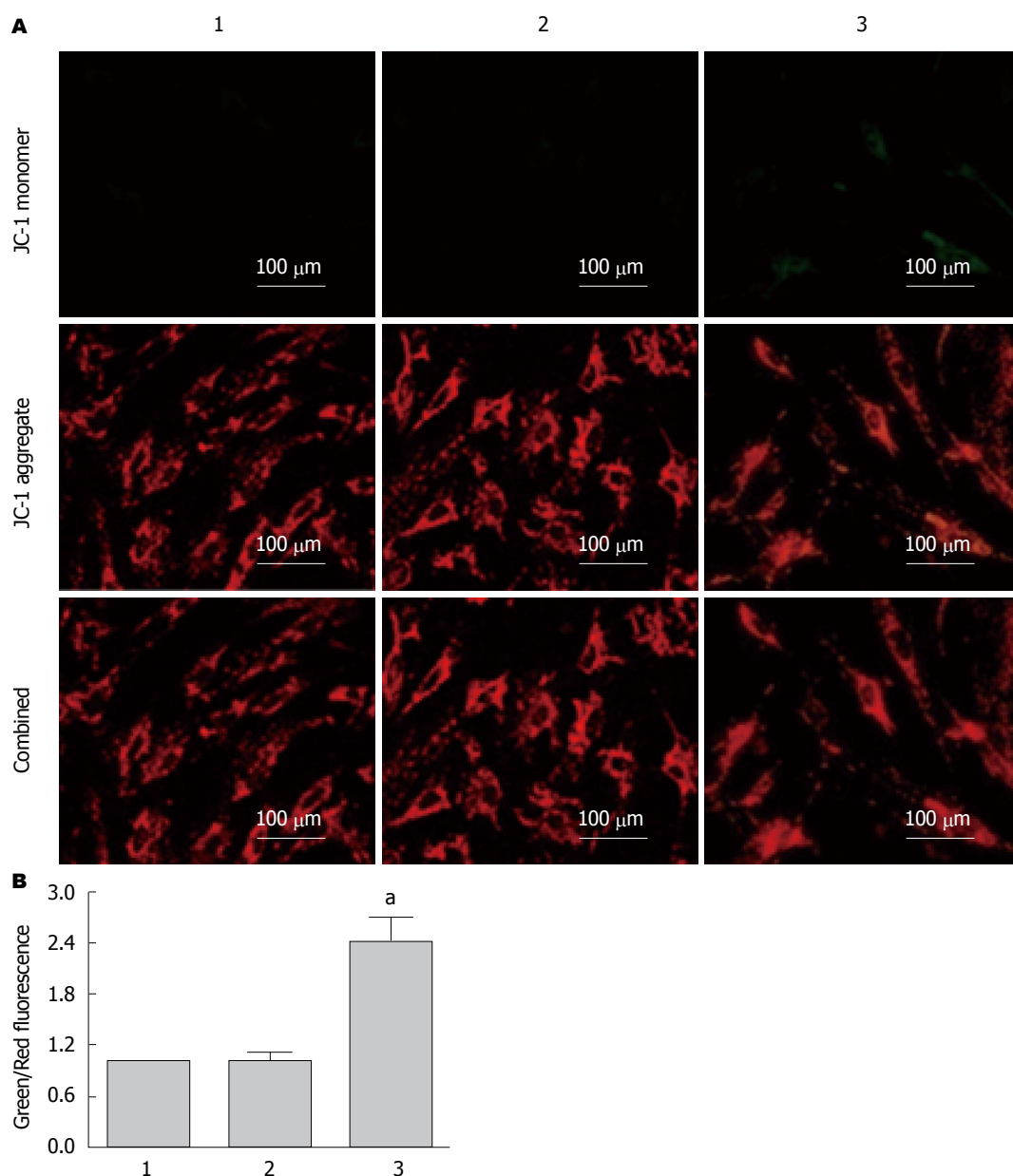


图 4 线粒体膜电位变化. A: 各组荧光表达情况($\times 200$); B: 荧光相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. ^a $P<0.05$ vs 空白对照组.

亡的通路受阻而产生. 已有研究^[21]表明大黄素通过诱导细胞凋亡的途径可抑制人卵巢癌

细胞增殖, 刘岸等^[22]研究发现大黄素同样以诱导细胞凋亡方式抑制人胰腺癌Panc-1细胞的

■名词解释

线粒体凋亡途径: 是细胞凋亡的主要途径之一, 是目前研究凋亡的热点. 各种凋亡刺激信号通过BH3(Bcl-2 homology domain 3)-only蛋白引起Bax(Bcl-2-associated protein X)蛋白移位到线粒体外膜并多聚化, 形成膜通道, 刺激线粒体释放细胞色素C(Cyt C)和Smac(second mitochondrial-derived activator of caspase), Cyt C通过Apaf-1因子的多聚化与Caspases9形成凋亡小体, 导致下游胱天蛋白酶的级联反应. 而凋亡蛋白抑制因子和Smac通过抑制和促进胱天蛋白酶的级联反应来调控细胞凋亡.

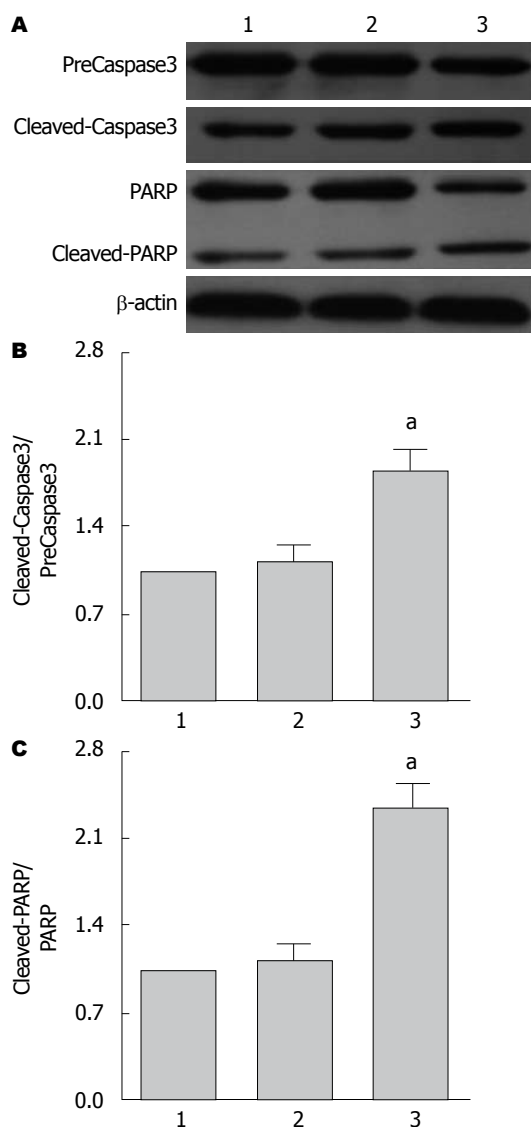


图5 PARP与Caspase3蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: Caspase3相对表达量; C: PARP相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素处理组. $^*P<0.05$ vs 空白对照组.

增殖. 本实验发现CCK-8法测定不同浓度大黄素培养24 h后, SGC-7901细胞的存活率随大黄素浓度的增加而降低, 提示大黄素具有诱导SGC-7901细胞凋亡的作用. 此外, TUNEL染色结果显示给药后细胞绿色荧光增强, 再次证明了大黄素对SGC-7901细胞的凋亡具有促进作用. 由于60 $\mu\text{mol/L}$ 和120 $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素对细胞的凋亡作用效果没有显著差异, 推测是由于大黄素到达了溶解的最大值, 故后续试验采用60 $\mu\text{mol/L}$ 进行下一步研究.

Bcl-2家族由抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w)和促凋亡蛋白(Bax、Bak、Bim等)组成, 共同构成一个紧密相互作用的控制细胞

凋亡的网络, 是细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子^[23-27]. Caspase3是Bcl-2的下游调控蛋白, 同时作为引起凋亡的始发因子, 近年研究表明, PARP是Caspase3的底物, Caspase3激活后, 改变构象, 然后与活化子结合而被激活形剪切体cleaved-Caspase3, 同时剪切PARP, 使总PARP减少, cleaved-PARP增加, 导致其失去正常功能, 最终使得核小体间DNA降解, 细胞发生凋亡性死亡^[28-30]. 本研究结果发现大黄素处理后细胞Bax呈高表达, Bcl-2呈低表达; 还发现Caspase3剪切体呈高表达的同时PARP剪切体也成呈高表达, 二者具有显著正相关性, 而未被激活的Caspase3、PARP均显著减少, 提示大黄素处理后的胃癌细胞中, Caspase3激活可灭活PARP的活性, 使PARP丧失功能, 导致内源性核酸酶活化, 形成DNA片段化, 加速细胞凋亡, 可抑制癌症的恶化. 总之, 推测大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡. 本实验为临床用于治疗胃癌提供了一定的实验基础.

4 参考文献

- Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2009; 63: 159-168 [PMID: 19502677]
- 廖毅, 邓媛, 傅建伟. 胃癌分子机制的研究进展. *中国肿瘤* 2014; 23: 58-62
- 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax比率与细胞“命运”. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 393-396
- 朱玉山, 卢铁元, 王蕊, 黄理, 马洪, 赵丽霞, 高平, 雷晓波, 倪碧云, 林家凌, 郝小江, 陈佳. Bcl-2家族蛋白调控线粒体膜通透性和细胞色素C释放的新机制. *生命科学* 2011; 23: 1076-1080
- Zhu Y, Li M, Wang X, Jin H, Liu S, Xu J, Chen Q. Caspase cleavage of cytochrome c1 disrupts mitochondrial function and enhances cytochrome c release. *Cell Res* 2012; 22: 127-141 [PMID: 21577235 DOI: 10.1038/cr.2011.82]
- 冼书林. 抗能量药物柠檬酸钠对胃癌细胞增殖的影响及其作用机制研究. 南宁: 广西医科大学, 2014
- 李永贵, 李强翔. 大黄素与心血管疾病. *中国老年学杂志* 2012; 24: 5615-5618
- 刘略, 高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展. *中国药理学通报* 2009; 25: 1552-1555
- 张喜平, 李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况. *中国药理学通报* 2003; 19: 851-854
- 关翠雯, 金晶, 朱少华, 王奕菲, 黄芝瑛. 大黄素诱导人肾上皮HK-2细胞凋亡及内质网应激的介导作用. *中草药* 2013; 44: 1621-1627

- 11 周磊, 云宝仪, 汪业菊, 谢明杰. 大黄素对金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制. 中国生物化学与分子生物学报 2011; 27: 1156-1160
- 12 孙桂斌, 张萌, 严方, 朱雅琪, 狄斌. 大黄素抗肿瘤活性剂相关机制研究进展. 药学进展 2013; 37: 248-256
- 13 Wang QJ, Cai XB, Liu MH, Hu H, Tan XJ, Jing XB. Apoptosis induced by emodin is associated with alterations of intracellular acidification and reactive oxygen species in EC-109 cells. *Biochem Cell Biol* 2010; 88: 767-774 [PMID: 20651850 DOI: 10.1139/O10-020]
- 14 Ko JC, Su YJ, Lin ST, Jhan JY, Ciou SC, Cheng CM, Lin YW. Suppression of ERCC1 and Rad51 expression through ERK1/2 inactivation is essential in emodin-mediated cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 655-664 [PMID: 19799875 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.024]
- 15 曾勇, 刘岸, 童洪飞, 邱麦轩, 林胜璋. 大黄素联合吉西他滨对体外人胰腺癌细胞株BxPC-3生长及凋亡的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 552-554
- 16 Litan A, Langhans SA. Cancer as a channelopathy: ion channels and pumps in tumor development and progression. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 86 [PMID: 25852478 DOI: 10.3389/fncel.2015.00086]
- 17 Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung KM, Shih PT, Fang YT, Woolley C, Young G, Lin HK. Boswellia sacra essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 129 [PMID: 22171782 DOI: 10.1186/1472-6882-11-129]
- 18 Xiao B, Liu C, Liu BT, Zhang X, Liu RR, Zhang XW. TTF1-NPs Induce ERS-Mediated Apoptosis and Inhibit Human Hepatoma Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Oncol Res* 2016; 23: 311-320 [PMID: 27131317 DOI: 10.3727/096504016X14567549091341]
- 19 Shen CJ, Chan TF, Chen CC, Hsu YC, Long CY, Lai CS. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon- β gene inhibit breast cancer cells via apoptosis. *Oncotarget* 2016 Apr 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27129156 DOI: 10.18632/oncotarget.8997]
- 20 Liu CT, Xin Y, Tong CY, Li B, Bao HL, Zhang CY, Wang XH. Production of interleukin-4 in CD133+ cervical cancer stem cells promotes resistance to apoptosis and initiates tumor growth. *Mol Med Rep* 2016; 13: 5068-5076 [PMID: 27121303 DOI: 10.3892/mmr.2016.5195]
- 21 Li J, Liu P, Mao H, Wanga A, Zhang X. Emodin sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis in vitro. *Oncol Rep* 2009; 21: 1605-1610 [PMID: 19424643]
- 22 刘岸, 邓姿峰, 胡金喜, 韩邵伟, 黄莉莉, 柯品好, 林胜璋. 大黄素对人胰腺癌Panc-1细胞增殖和凋亡的影响. 中草药 2011; 42: 756-759
- 23 许茸茸, 李应东. Bcl-2家族与线粒体凋亡通路相互作用研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2977-2979
- 24 张磊, 王京, 李文赞, 姚其正. Bcl-2家族蛋白小分子抑制剂的研究进展. 国外医药抗生素分册 2014; 35: 196-200
- 25 Zhu Y, Tchkonina T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, Pirtsckhalava T, Giorgadze N, Johnson KO, Giles CB, Wren JD, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Kirkland JL. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 2016; 15: 428-435 [PMID: 26711051 DOI: 10.1111/ace.12445]
- 26 de Brot S, Schade B, Croci M, Dettwiler M, Guscetti F. Sequence and partial functional analysis of canine Bcl-2 family proteins. *Res Vet Sci* 2016; 104: 126-135 [PMID: 26850551 DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.12.001]
- 27 Opferman JT. Attacking cancer's Achilles heel: antagonism of anti-apoptotic BCL-2 family members. *FEBS J* 2015 Aug 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26293580 DOI: 10.1111/febs.13472]
- 28 陈洪雷, 高俊, 梁素美, 刁路明, 邹祖玉. 人肺癌组织中caspase 3及其底物PARP蛋白的表达和意义. 武汉大学学报 2005; 26: 726-729
- 29 Baharara J, Ramezani T, Divsalar A, Mousavi M, Seyedarabi A. Induction of Apoptosis by Green Synthesized Gold Nanoparticles Through Activation of Caspase-3 and 9 in Human Cervical Cancer Cells. *Avicenna J Med Biotechnol* 2016; 8: 75-83 [PMID: 27141266]
- 30 Li WH, Wu HJ, Li YX, Pan HG, Meng T, Wang X. MicroRNA-143 promotes apoptosis of osteosarcoma cells by caspase-3 activation via targeting Bcl-2. *Biomed Pharmacother* 2016; 80: 8-15 [PMID: 27133034 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.03.001]

同行评价

本文观察不同浓度大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的作用, 并较深入地研究了其作用机制, 对胃癌的治疗研究具有重要的意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤

■背景资料

内质网应激时通过激活未折叠蛋白反应以保护细胞免受有害因素的损伤, 恢复细胞的功能; 但如果损伤过于严重, 或细胞内环境稳定不能及时恢复, 此时内质网应激则诱导细胞凋亡的发生。因此, 内质网应激可能与很多肝脏疾病的发生、发展密切相关。

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤, 贵州医科大学病理生理教研室
贵州省贵阳市 550004

谢汝佳, 副教授, 主要从事肝纤维化发病机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560105; 贵州省教育厅自然科学基金资助项目, No. 黔教合KY字[2014]269; 贵州省科技厅基金资助项目, No. 黔科合LH字[2014]7074。

作者贡献分布: 本研究设计、试剂提供由杨勤与谢汝佳共同完成; 研究内容由谢汝佳、韩冰及杨婷操作完成; 数据分析由谢汝佳与韩冰完成; 论文写作由谢汝佳完成。

通讯作者: 杨勤, 教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学病理生理教研室, qinyang@gmc.edu.cn

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-06
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-08

China, qinyang@gmc.edu.cn

Received: 2016-04-14

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To observe the change of activity of Caspase12, a key signaling molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, and to explore its role in the apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis.

METHODS: Wistar rats were randomly divided into a 4 wk control group, an 8 wk control group, a 4 wk hepatic fibrosis group and an 8 wk hepatic fibrosis group. Rats of hepatic fibrosis groups received subcutaneous injections of 40% CCl₄ twice a week at doses of 0.3 mL/100 g. Expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 genes in hepatic tissue was detected by RT-PCR. The expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was determined by Western blot. The apoptosis of hepatocytes was evaluated by TUNEL assay.

RESULTS: Expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 mRNAs in the 4 wk hepatic fibrosis group was significantly higher than that in the 4 wk control group. In the 8 wk hepatic fibrosis group, expression of GRP78, GRP94 and Caspase12 mRNAs was also elevated obviously. Western blot analysis revealed that expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was increased obviously in

Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis

Ru-Jia Xie, Bing Han, Ting Yang, Qin Yang

Ru-Jia Xie, Bing Han, Ting Yang, Qin Yang, Department of Pathophysiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560105; Natural Science Research Project of Education Department of Guizhou Province, No. [2014]269; Project of Science and Technology Department of Guizhou Province, No. [2014]7074.

Correspondence to: Qin Yang, Professor, Department of Pathophysiology, Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province,

■同行评议者

金博, 主任医师, 中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

the liver in the 4 wk hepatic group. Compared with the 8 wk control group, expression of GRP78, GRP94, procaspase12 and activated Caspase12 proteins was elevated obviously in the 8 wk hepatic group. The apoptosis of hepatocytes in the 4 wk and 8 wk hepatic fibrosis groups was significantly higher than that in the control groups.

CONCLUSION: Activation of Caspase12, a key signaling molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, may mediate the apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis.

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

Key Words: Caspase12; Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis; Hepatic fibrosis

Xie RJ, Han B, Yang T, Yang Q. Activation of Caspase12, a key molecule in endoplasmic reticulum stress related apoptosis pathway, induces apoptosis of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2470-2477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2470>

摘要

目的: 观察内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12活性变化, 探讨其在肝纤维化大鼠肝细胞凋亡中的可能作用。

方法: 将Wistar大鼠随机分为正常4 wk组、正常8 wk组、肝纤维化4 wk组和肝纤维化8 wk组。皮下注射40%CCl₄花生油溶液诱导肝纤维化形成, 剂量0.3 mL/100 g体重, 2次/wk。肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12基因水平的表达通过实时荧光定量PCR技术测定; GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达采用蛋白质免疫印迹法检测; 肝细胞凋亡通过TUNEL法测定。

结果: 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA表达显著高于正常4 wk组大鼠; 肝纤维化8 wk时, 肝组织中GRP78、GRP94、Caspase12 mRNA的表达较正常8 wk组显著增加。通过Western blot对各指标蛋白水平的检测发现, 肝纤维化4 wk时大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达较正常4 wk组大鼠显著增加; 肝纤维化8 wk时, 肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12、活

性Caspase12蛋白的表达仍保持高水平, 但与肝纤维化4 wk时比较无显著差异。细胞凋亡检测发现, 与正常组大鼠比较, 肝纤维化4 wk及8 wk组大鼠肝细胞凋亡均明显升高。

结论: 内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12活化可能介导了肝纤维化大鼠肝细胞凋亡的发生。

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

关键词: 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶12; 内质网应激; 细胞凋亡; 肝纤维化

核心提示: 内质网应激诱导的凋亡是近年来新发现的一种细胞凋亡途径。本文通过观察内质网应激凋亡通路中关键信号分子Caspase12的活性变化, 证实CCl₄诱导的肝纤维化过程中可通过激活Caspase12诱导细胞凋亡的发生, 从而促进肝细胞损伤及肝纤维化的发生。

谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤. 内质网应激凋亡通路中Caspase12激活介导的肝纤维化大鼠肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2470-2477 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2470.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2470>

0 引言

肝细胞是肝脏内唯一的实质细胞, 近年来关于肝细胞凋亡增加在肝纤维化发病机制中的作用受到了国内外研究人员的广泛关注^[1,2]。大量研究^[3,4]证实肝细胞凋亡过度是肝纤维化、肝硬化等病变形成的机制之一。因此, 深入阐明肝纤维化时肝细胞凋亡的分子机制对肝纤维化及肝硬化的防治具有十分重要的意义。目前已知肝细胞凋亡可由死亡受体途径、线粒体依赖的凋亡途径及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)等信号通路介导, 特别是ERS诱导的细胞凋亡是近年来发现的一种新的细胞凋亡途径^[5-7], 而关于ERS介导肝细胞凋亡的具体分子机制目前仍不十分清楚。本研究旨在通过观察大鼠肝纤维化形成过程中ERS凋亡通路中关键信号分子Caspase12的活性变化, 探讨其对肝细胞凋亡的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂Wistar大鼠由贵州医科大学实验动物中心提供[许可证号: SCXK-(黔)2002-0001];

■ 研究前沿

关于内质网应激介导肝细胞凋亡的分子机制目前仍不十分清楚, 尤其是内质网应激介导凋亡过程中关键信号分子Caspase12的活化机制尚未完全阐明。因此, 深入研究Caspase12活性变化及其机制可为进一步阐明肝纤维化的发生机制提供理论基础。

■ 创新盘点

本文研究证实了肝细胞在内质网应激状态下可能通过激活特定位于内质网外膜上的促凋亡分子Caspase12并进一步激活下游的Caspase3, 从而促进肝细胞凋亡的发生。

表 1 Caspase12、GRP78、GRP94及β-actin引物序列

引物名称		引物序列
Caspase 12	上游引物	5'-GAAGGAATCTGTGGGGTGAA-3'
	下游引物	5'-TCCCTTTGCTGTGGGATACC-3'
GRP78	上游引物	5'-TGGAATCTTCACCTCAGAGTG-3'
	下游引物	5'-ATATCCAAGGTGAACACACAC-3'
GRP94	上游引物	5'-ACTGTTGAGGAGCCCATGGAGG-3'
	下游引物	5'-GCTGAAGAGTCTCGCGGGAAAC-3'
β-actin	上游引物	5'-GAGAGGGAAATCGTGCCTGAC-3'
	下游引物	5'-CATCTGCTGGAAGGTGGACA-3'

Caspase12多克隆抗体购自英国Abcam公司; GRP78及GRP94多克隆抗体由美国Santa cruz公司提供; Bradford蛋白定量试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司; 原位末端标记法(TUNEL)检测试剂盒由武汉博士德公司提供; 增强化学发光试剂盒和PVDF膜购自美国Millipore公司; 吐温20、甘氨酸、三羟甲基氨基甲烷、过硫酸铵、十二烷基硫酸钠由美国Genview公司提供; 丙烯酰胺及甲叉双丙烯酰胺购自美国Amresco公司; TRIzol由美国Invitrogen公司提供; SYBR Green购自大连宝生物工程有限公司; PCR逆转录试剂盒由加拿大Fermentas公司提供; GRP78、GRP94、Caspase12及内参引物购自上海捷瑞生物工程有限公司, 引物序列如表1。

1.2 方法

1.2.1 肝纤维化大鼠模型复制: 选取体质量150-160 g的♂ Wistar大鼠32只, 按照随机数字表法分成正常4 wk、正常8 wk、肝纤维化4 wk和肝纤维化8 wk组, 每组各8只大鼠。参照本课题组前期的实验方法复制肝纤维化模型, 具体方法如下: 肝纤维化4 wk及8 wk组大鼠通过皮下注射40%CCl₄花生油溶液(剂量0.3 mL/100 g)诱导肝纤维化形成, 2次/wk, 分别注射4 wk和8 wk; 正常4 wk及8 wk组大鼠则通过皮下注射花生油(剂量0.3 mL/100 g), 2次/wk, 注射时间同样为4 wk和8 wk。于实验第4周末和第8周末采用乙醚麻醉后处死实验大鼠^[8]。

1.2.2 病理学检查: 取大鼠肝右叶组织浸泡于40 g/L中性甲醛溶液中固定48 h, 随后将肝组织进行石蜡包埋切片并进行Masson染色, 通过光学显微镜观察肝组织病理形态学改变。

1.2.3 GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA检测: 取100 mg肝组织, 加入1.0 mL TRIzol提取肝组

织总RNA。采用Fermentas逆转录试剂盒将提取的肝组织总RNA逆转录合成cDNA, 反应体系配制及反应条件严格按照试剂盒说明书进行操作。随后用逆转录合成的cDNA为模板进行实时荧光定量PCR检测, 在冰上配制PCR反应体系(25 μL), PCR反应条件如下: 95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 30 s, 第2、3步重复40个循环。以β-actin为内参, 用2^{-ΔΔC_t}法^[9]计算各组大鼠肝组织中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA的相对表达量。

1.2.4 GRP78、GRP94及Caspase12蛋白表达检测: 取200 mg肝组织, 加入1.0 mL细胞裂解液于冰上充分匀浆后, 将匀浆液置于离心机中进行离心(12000 r/min, 4 °C, 15 min)。离心结束后将上清液分装于0.5 mL Epp管中, 置于-80 °C低温冰箱保存, 并采用Bradford蛋白定量试剂盒对上清液中的蛋白进行定量。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质, 随后将聚丙烯酰胺凝胶中的蛋白质转移至PVDF膜上。PVDF膜在封闭缓冲液中封闭1 h, 随后与一抗稀释液(Caspase12稀释倍数为1: 1000, GRP78、GRP94稀释倍数为1: 500)4 °C振荡孵育过夜。次日早上将PVDF膜取出, 用洗膜缓冲液冲洗掉膜上多余的一抗, 随后将PVDF膜与二抗稀释液(1: 2000)在室温下孵育1 h。用洗膜缓冲液冲洗掉膜上多余的二抗, 然后将ECL化学发光试剂均匀的滴加在PVDF膜上进行化学发光。

1.2.5 肝细胞凋亡检测: 采用TUNEL法检测肝细胞凋亡, 具体方法如下: 肝组织石蜡切片经脱腊水化后用蛋白酶K 37 °C消化10 min; 滴加标记液37 °C孵育2 h, 随后封闭液室温封闭30 min; 封闭完后生物素化抗地高辛抗体37 °C孵育30 min; 滴加荧光素+过氧化物

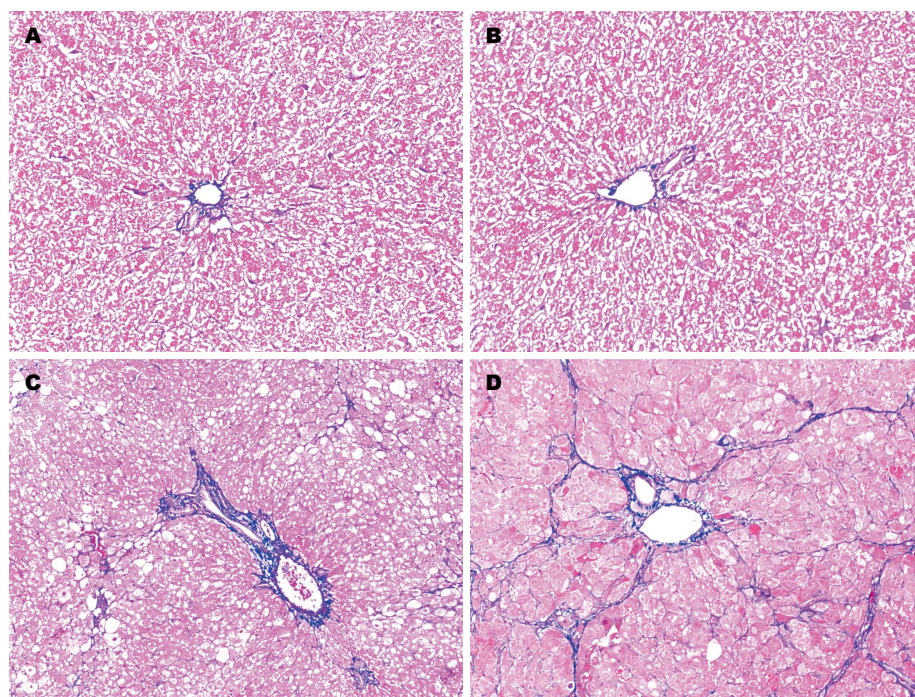


图1 大鼠肝脏病理形态学变化(Masson × 100). A: 正常4 wk组; B: 正常8 wk组; C: 肝纤维化4 wk组; D: 肝纤维化8 wk组.

应用要点

内质网应激介导的肝细胞凋亡增加是肝纤维化的重要发病机制之一. 因此, 作为内质网应激介导凋亡过程中的关键信号分子, Caspase12有望成为抗纤维化治疗的新靶点.

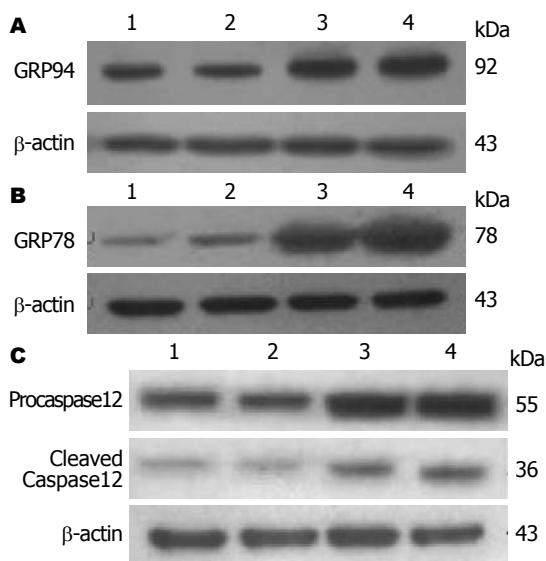


图2 Western blot检测结果. A: GRP94检测结果; B: GRP78检测结果; C: Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平. 1: 正常4 wk组; 2: 正常8 wk组; 3: 肝纤维化4 wk组; 4: 肝纤维化8 wk组.

酶标记的链酶亲和素37 °C孵育30 min, 随后用0.01 mol/L Tris缓冲盐溶液洗片4次, 每次5 min. 在荧光显微镜下进行观察, 每张切片随机抽取5个高倍镜下视野, 以细胞核出现绿色荧光的细胞作为凋亡细胞, 并计算凋亡指数. 凋亡指数 = (凋亡细胞数/细胞总数) × 100%.

统计学处理 计量资料采用mean ± SD表示, 使用SPSS14.0进行组间方差分析, 两两比

较采用LSD法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠肝脏病理学改变 大鼠肝脏病理学改变如图1所示: 正常4、8 wk组大鼠肝小叶结构正常, 除汇管区有少量被染成蓝色的胶原纤维外, 其他部位未见胶原纤维增生; 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织内可见部分呈空泡样变的肝细胞, 肝组织内胶原纤维含量较正常4 wk组显著增多; 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝细胞脂肪样变进一步加重, 肝组织内可见大量被染成蓝色的胶原纤维, 胶原纤维包绕、分割肝组织, 导致肝小叶结构遭到破坏, 可见假小叶形成, 纤维化程度较正常8 wk组显著加重.

2.2 大鼠肝脏GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平 与正常4 wk组比较, 肝纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平均显著升高, 差异具有显著性 ($P < 0.01$); 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平与正常8 wk组相比均明显增高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 但与肝纤维化4 wk组比较无显著差异(表2).

2.3 肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平 大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平如表3和图2所示: 与正常4 wk组比较, 肝

同行评价

本文对肝纤维化大鼠动物模型肝组织中Caspase12的变化及内质网应激的相关分子GRP78、GRP94进行了初步的研究, 并对肝细胞凋亡的情况进行了观察, 有一定的创新性和科学价值.

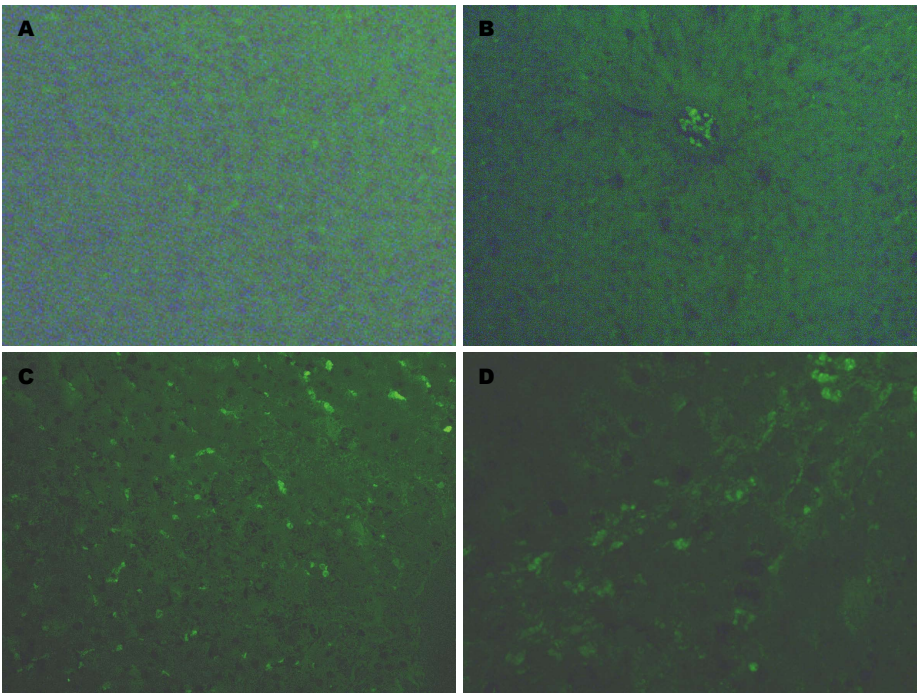


图 3 大鼠肝细胞凋亡(TUNEL × 400). A: 正常4 wk组; B: 正常8 wk组; C: 肝纤维化4 wk组; D: 肝纤维化8 wk组.

表 2 大鼠肝脏中GRP78、GRP94及Caspase12 mRNA水平 (n = 8, mean ± SD)

分组	GRP78	GRP94	Caspase12
正常4 wk组	93.97 ± 34.73	115.30 ± 32.04	52.32 ± 17.25
正常8 wk组	82.94 ± 26.58	126.94 ± 41.25	76.45 ± 23.67
肝纤维化4 wk组	173.63 ± 28.60 ^b	287.25 ± 46.13 ^b	163.67 ± 27.95 ^b
肝纤维化8 wk组	167.93 ± 50.39 ^d	302.16 ± 60.51 ^d	186.49 ± 73.52 ^c

^bP<0.01 vs 正常4 wk组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 正常8 wk组.

表 3 大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12水平 (n = 8, mean ± SD)

分组	GRP78/β-actin	GRP94/β-actin	Procaspase12/β-actin	Cleaved Caspase12/β-actin
正常4 wk组	0.72 ± 0.06	1.04 ± 0.15	0.63 ± 0.13	0.07 ± 0.01
正常8 wk组	0.92 ± 0.23	1.03 ± 0.09	0.69 ± 0.17	0.09 ± 0.02
肝纤维化4 wk组	1.88 ± 0.20 ^b	2.56 ± 0.43 ^a	1.21 ± 0.06 ^b	0.22 ± 0.05 ^b
肝纤维化8 wk组	2.27 ± 0.22 ^d	2.79 ± 0.57 ^c	1.20 ± 0.18 ^d	0.25 ± 0.05 ^d

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 正常4 wk组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 正常8 wk组.

纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78, GRP94, Procaspase12及活性Caspase12水平显著升高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 肝纤维化8 wk时大鼠肝脏中GRP78、GRP94、Procaspase12及活性Caspase12的表达仍保持在高水平, 与正常8 wk组相比差异具有显著性 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 但与肝纤维化4 wk组比较差异不具有显著性.

2.4 肝细胞凋亡检测 肝纤维化4 wk组大鼠肝细胞凋亡数目与正常4 wk组比较明显增多 (9.58 ± 1.79 vs 1.67 ± 0.23), 差异具有显著性 ($P<0.01$); 肝纤维化8 wk组大鼠肝细胞凋亡数目与正常8 wk组比较也显著升高 (11.35 ± 3.62 vs 1.92 ± 0.45 , $P<0.01$), 但与肝纤维化4 wk组比较差异不具有显著性(图3).

3 讨论

肝细胞作为肝脏中最丰富的一种细胞, 在各种慢性肝脏疾病中常常会受到有害因素的影响而发生损伤甚至是死亡. 目前所知的细胞死亡方式主要有3种: 即细胞凋亡、细胞坏死和自噬性死亡^[10]. 研究^[11,12]发现, 在多数病因所引起的肝损伤中, 除肝细胞坏死外大多有肝细胞凋亡的发生. 而且不论在急性还是慢性肝脏疾病中, 肝细胞凋亡过程中产生的凋亡小体在被吞噬的过程中可激活HSC, 活化的HSC进一步增殖、分化, 并产生大量的细胞外基质, 从而促进肝纤维化的发生、发展. 还有研究^[13]发现在小鼠肝损伤模型中, 如果抑制肝细胞凋亡就可以逆转肝脏的炎症反应和肝纤维化. 因此, 肝细胞凋亡可能是肝纤维化发展以及转归过程中的一个重要环节, 而抑制肝细胞凋亡有望成为治疗肝纤维化的新途径.

内质网应激是近年来新发现的一条介导细胞凋亡的信号通路^[14,15]. 众所周知, 内质网是细胞内一个膜包绕的细胞器, 其功能主要与蛋白质的折叠、移位, 脂类、类固醇的合成以及胞浆内 Ca^{2+} 浓度的调节有关^[16-18]. 肝细胞的代谢功能非常活跃且拥有数量丰富的内质网, 因此内质网功能的紊乱势必会对肝细胞功能造成影响进而导致疾病的发生^[19]. 本研究通过皮下注射 CCl_4 的方法复制肝纤维化动物模型, 在此基础上, 采用RT-PCR、Western blot等方法对肝脏中内质网应激标志蛋白GRP78及GRP94在基因及蛋白水平的表达进行了检测. 结果发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝脏中GRP78、GRP94在基因及蛋白水平的表达已较正常4 wk组大鼠显著增加; 肝纤维化8 wk时, 大鼠肝脏中GRP78及GRP94基因及蛋白的表达仍保持在高水平. 由于GRP78、GRP94可作为ERS发生的标志性蛋白^[20-22], 因此说明在 CCl_4 诱导的肝纤维化过程中的确存在肝细胞ERS反应.

ERS的程度及持续时间决定了应激细胞的结局, 适度的ERS有利于细胞的存活, 但当ERS过于严重或持续时间过长时, ERS则诱导细胞凋亡的发生^[23-25]. 关于ERS启动细胞凋亡的具体机制, 目前仍未完全阐明, 有研究^[26-28]认为是通过激活下游的凋亡信号分子, 如Caspase12、CHOP及JNK等来实现的. Caspase12位于内质网的胞质面, 是ERS介导

凋亡的特异性蛋白. 研究表明缺乏Caspase12的小鼠能抵抗ERS诱导的细胞凋亡, 而对死亡受体或线粒体途径诱导的凋亡仍有反应, 说明Caspase12信号通路可能是ERS介导凋亡的特异通路之一^[29,30].

正常情况下Caspase12以无活性的酶原形式(Procaspase12)存在, 当后者活化转变为有活性的Caspase12(Cleaved Caspase12)后可介导细胞凋亡过程^[31]. 活化的Caspase12可依次激活其下游的Caspase9和Caspase3而诱导细胞凋亡的发生^[8]. 本次研究发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中Caspase12 mRNA的表达已开始增加; 到肝纤维化8 wk时, 肝组织中Caspase12 mRNA的表达进一步增高. 对肝组织中Procaspase12及活性Caspase12蛋白水平的检测发现, 肝纤维化4 wk组大鼠肝组织中Procaspase12及活性Caspase12的表达较正常4 wk组大鼠显著增加; 到肝纤维化8 wk时, 大鼠肝组织中Procaspase12及活性Caspase12蛋白的表达与正常8 wk组比较显著增高, 但与肝纤维化4 wk组比较无显著性差异. 上述结果提示肝纤维化发生发展中肝组织内Caspase12基因及蛋白的表达水平均显著增高, 且活化的Caspase12的表达也是明显增高的, 说明在肝纤维化过程中有Caspase12表达及活性的增加. 前期课题组对Caspase12下游促凋亡分子Caspase3的活性表达形式(Cleaved Caspase3)进行检测, 结果发现肝纤维化4及8 wk组大鼠肝组织中活性Caspase3的表达较正常组明显增多^[32], 提示Caspase12/Caspase3凋亡信号通路在肝纤维化发生过程中有明显的激活. 进一步以TUNEL法检测细胞凋亡发现, 肝纤维化4及8 wk组大鼠肝细胞凋亡较正常组显著增加, 但肝纤维化4及8 wk组之间肝细胞凋亡率无显著性差异. 这些结果提示在肝纤维化发生发展过程中, 肝组织中ERS介导的细胞凋亡通路是活化的. 因此, 我们推测肝细胞在ERS状态下有可能通过激活特异定位于内质网外膜上的促凋亡分子Caspase12并进一步激活下游的Caspase3, 从而促进肝细胞的凋亡. 但关于肝细胞内质网应激时如何激活Caspase12的机制目前尚不清楚, 有待进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Semin*

- Liver Dis* 2010; 30: 402-410 [PMID: 20960379 DOI: 10.1055/s-0030-1267540]
- 2 Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 226-231 [PMID: 20665375 DOI: 10.1055/s-0030-1255352]
- 3 Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273-278 [PMID: 14767974 DOI: 10.1002/hep.20051]
- 4 Takehara T, Tatsumi T, Suzuki T, Rucker EB, Hennighausen L, Jinushi M, Miyagi T, Kanazawa Y, Hayashi N. Hepatocyte-specific disruption of Bcl-xL leads to continuous hepatocyte apoptosis and liver fibrotic responses. *Gastroenterology* 2004; 127: 1189-1197 [PMID: 15480996 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.019]
- 5 Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med* 2014; 33: 809-816 [PMID: 24503896 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642]
- 6 Jiang ZQ, Yao ZH, Deng ZT, Jiang XC, Yan XJ, Chen WP. [Study on antagonistic effect of liangxue huayu recipe on endoplasmic reticulum stress-induced L02 hepatocyte apoptosis and its mechanism]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2013; 38: 3544-3548 [PMID: 24490570]
- 7 Duan XH, Chang JR, Zhang J, Zhang BH, Li YL, Teng X, Zhu Y, Du J, Tang CS, Qi YF. Activating transcription factor 4 is involved in endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis contributing to vascular calcification. *Apoptosis* 2013; 18: 1132-1144 [PMID: 23686245 DOI: 10.1007/s10495-013-0861-3]
- 8 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 邹珂, 杨勤. Calpain2及其抑制剂在肝纤维化细胞凋亡中的机制. *重庆医科大学学报* 2014; 39: 960-963
- 9 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 温静静, 杨勤. 钙中性蛋白酶2及Bax在肝纤维化大鼠肝组织中的表达变化及意义. *中国病理生理杂志* 2013; 29: 1603-1608
- 10 Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, El-Deiry WS, Golstein P, Green DR, Hengartner M, Knight RA, Kumar S, Lipton SA, Malorni W, Nuñez G, Peter ME, Tschopp J, Yuan J, Piacentini M, Zhivotovsky B, Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 2009; 16: 3-11 [PMID: 18846107 DOI: 10.1038/cdd.2008.150]
- 11 Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* 2003; 38: 1188-1198 [PMID: 14578857 DOI: 10.1053/jhep.2003.50472]
- 12 Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest* 2003; 83: 655-663 [PMID: 12746475 DOI: 10.1097/01.LAB.0000069036.63405.5C]
- 13 Canbay A, Higuchi H, Bronk SF, Taniai M, Sebo TJ, Gores GJ. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1323-1330 [PMID: 12360492 DOI: 10.1053/gast.2002.35953]
- 14 Qiu ZL, Zhang JP, Guo XC. [Endoplasmic reticulum stress and vascular endothelial cell apoptosis]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2014; 36: 102-107 [PMID: 24581138 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.019]
- 15 Song L, Wang Y, Wang J, Yang F, Li X, Wu Y. Trinitrotoluene Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in HePG2 Cells. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3434-3441 [PMID: 26551326 DOI: 10.12659/MSM.894169]
- 16 刘友平, 严冬梅, 陈川宁, 段春燕, 陈绍坤, 李洪, 代荣阳. PI3K/Akt调控内质网应激对GRP78的诱导. *中国病理生理杂志* 2011; 27: 749-754
- 17 Wu H, Ye M, Yang J, Ding J. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: A possible role in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2016; 208: 65-66 [PMID: 26828383 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.119]
- 18 Guo B, Zhang W, Tume RK, Hudson NJ, Huang F, Yin Y, Zhou G. Disorder of endoplasmic reticulum calcium channel components is associated with the increased apoptotic potential in pale, soft, exudative pork. *Meat Sci* 2016; 115: 34-40 [PMID: 26802614 DOI: 10.1016/j.meatsci.2016.01.003]
- 19 Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 2006; 7: 880-885 [PMID: 16953201 DOI: 10.1038/sj.embor.7400779]
- 20 王洪岩, 刘晓璐, 杜雅菊, 赵磊. 内质网应激与肝脏疾病研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 451-459
- 21 Zhang Y, Zhang H, Zhao Z, Lv M, Jia J, Zhang L, Tian X, Chen Y, Li B, Liu M, Han D, Ji C. Enhanced expression of glucose-regulated protein 78 correlates with malondialdehyde levels during the formation of liver cirrhosis in rats. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2119-2125 [PMID: 26668603]
- 22 Zhu X, Zhang X, Yu L, Xu Y, Feng X, Wang J. Hepatic Overexpression of GRP94 in a Rabbit Model of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 269831 [PMID: 25918521 DOI: 10.1155/2015/269831]
- 23 Ying J, Xu H, Wu D, Wu X. Emodin induces apoptosis of human osteosarcoma cells via mitochondria- and endoplasmic reticulum stress-related pathways. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12837-12844 [PMID: 26722474]
- 24 Jiang ZQ, Ma YX, Li MH, Zhan XQ, Zhang X, Wang MY. 5-Hydroxymethylfurfural protects against ER stress-induced apoptosis in GalN/TNF- α -injured L02 hepatocytes through regulating the PERK-eIF2 α signaling pathway. *Chin J Nat Med* 2015; 13: 896-905 [PMID: 26721708 DOI: 10.1016/S1875-5364(15)30095-9]
- 25 Lin F, Chen Y, Liao C, Sun Y, Bai Y, Liao Y, Li M, Qi Y. [Hydrogen sulfide attenuates bronchial epithelial cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2015; 95: 2297-2301 [PMID: 26710957]
- 26 翟丽, 杨月, 郭秀丽, 刘新泳. 内质网应激介导的细胞凋亡途径及新靶点药物. *中国药理学杂志* 2008; 43: 1361-1364
- 27 Guo G, Meng Y, Tan W, Xia Y, Cheng C, Chen X, Gu Z. Induction of Apoptosis Coupled to Endoplasmic Reticulum Stress through Regulation of CHOP and JNK in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res* 2015; 2015: 183738

- [PMID: 26090483 DOI: 10.1155/2015/183738]
- 28 Liu M, Wang XR, Wang C, Song DD, Liu XH, Shi DZ. Panax quinquefolium saponin attenuates ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting chop-mediated apoptosis. *Shock* 2013; 40: 339-344 [PMID: 23856922 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182a3f9e5]
- 29 Pal S, Ghosh M, Ghosh S, Bhattacharyya S, Sil PC. Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent pathways. *Food Chem Toxicol* 2015; 83: 36-47 [PMID: 26051349 DOI: 10.1016/j.fct.2015.05.016]
- 30 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 杨勤. Caspase12在ERS介导的肝细胞凋亡中的作用. 贵阳中医学院学报 2014; 36: 32-35
- 31 Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Sari FR, Meilei H, Giridharan VV, Soetikno V, Suzuki K, Kodama M, Watanabe K. Modulation of AT-1R/CHOP-JNK-Caspase12 pathway by olmesartan treatment attenuates ER stress-induced renal apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 627-634 [PMID: 22033153 DOI: 10.1016/j.ejps.2011.10.009]
- 32 谢汝佳, 韩冰, 杨婷, 温静静, 杨勤. 肝纤维化过程中calpain2与caspase3表达变化及意义. 中国公共卫生 2014; 30: 82-85

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

INPP4B基因在胃癌组织中的表达及意义

胡勤龙, 王红兵, 杨明

■背景资料

II型多磷酸肌醇4-磷酸酶(inositol polyphosphate 4-phosphatase type II, *INPP4B*)作为一种新发现潜在的抑癌基因, 通过阻断PI3K/AKT信号传导通路, 减弱肿瘤细胞的生长、增殖能力, 从而诱发肿瘤凋亡。本文研究*INPP4B*在胃癌组织中的表达情况, 有助于大家进一步了解胃癌的发生、发展机制, 并为胃癌的治疗提供新的方向。

胡勤龙, 杨明, 徐州医学院研究生学院 江苏省徐州市 221004

王红兵, 徐州医学院附属医院肿瘤内科 江苏省徐州市 221002

胡勤龙, 主要从事胃癌的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此文主要由胡勤龙完成; 此课题由胡勤龙与王红兵共同设计; 病例收集与研究过程由胡勤龙与杨明完成; 数据分析与论文写作由胡勤龙、王红兵及杨明共同完成。

通讯作者: 王红兵, 教授, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医学院附属医院肿瘤科。
hbw0316@163.com
电话: 0516-85802024

收稿日期: 2016-03-23

修回日期: 2016-04-21

接受日期: 2016-04-25

在线出版日期: 2016-06-08

Significance of expression of *INPP4B* in gastric cancer

Qin-Long Hu, Hong-Bing Wang, Ming Yang

Qin-Long Hu, Ming Yang, Graduate School of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Hong-Bing Wang, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Bing Wang, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. hbw0316@163.com

Received: 2016-03-23

Revised: 2016-04-21

Accepted: 2016-04-25

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of inositol

polyphosphate-4-phosphatase, type II (*INPP4B*) in gastric cancer, and to analyze its relationship with clinical and pathological characteristics.

METHODS: The expression of *INPP4B* mRNA and protein in 50 gastric cancer tissues and matched tumor-adjacent normal tissues was detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and immunohistochemistry (IHC), respectively. The relationship between *INPP4B* expression and clinical and pathological characteristics was then analyzed.

RESULTS: *INPP4B* mRNA expression was significantly lower in gastric cancer tissue than in adjacent normal tissues ($P < 0.01$). The expression of *INPP4B* protein in gastric cancer tissues was also significantly lower compared with adjacent normal tissues (28.0% vs 82.0%, $P < 0.01$). The expression of *INPP4B* mRNA and protein was significantly related to tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage in GC ($P < 0.05$), but not to gender, age or tumor size ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Both *INPP4B* protein and mRNA are down-regulated in gastric cancer, and its expression significantly correlates with tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM stage. *INPP4B* may be a tumor suppressor gene for gastric cancer.

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

Key Words: Gastric cancer; Inositol polyphosphate-4-phosphatase type II; qRT-PCR; Immunohistochemistry

Hu QL, Wang HB, Yang M. Significance of expression

■同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

of *INPP4B* in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2478-2484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2478>

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2478>

摘要

目的: 本研究通过检测人类胃癌组织及相应的癌旁组织中 II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶 (inositol polyphosphate-4-phosphatase type II, *INPP4B*) 的 mRNA 及蛋白表达情况, 分析其与胃癌临床病理特征的关系, 探讨其在胃癌发生发展中的意义。

方法: 采用实时荧光定量 PCR 法 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 及免疫组织化学 SP 法检测 50 例胃癌患者的癌组织及相应的癌旁组织 (距癌组织边缘 > 5 cm) 中 *INPP4B* mRNA 及蛋白表达情况, 并分析 *INPP4B* 表达与胃癌临床病理特征的关系。

结果: qRT-PCR 结果显示, 胃癌组织中 *INPP4B* mRNA 表达均明显低于相应的癌旁组织 ($P < 0.01$)。免疫组织化学结果显示胃癌组织中 *INPP4B* 蛋白的表达阳性率明显低于相应癌旁组织的阳性率 (28.0% vs 82.0%, $P < 0.01$)。 *INPP4B* mRNA 及蛋白表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关 ($P < 0.01$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径无关 ($P > 0.05$)。

结论: *INPP4B* mRNA 及蛋白均在胃癌组织中表达下调, 与胃癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关; *INPP4B* 可能在胃癌中起着抑癌基因的作用, 其研究可能为胃癌的治疗提供新的方向。

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

关键词: 胃癌; II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶; 实时荧光定量 PCR; 免疫组织化学

核心提示: 为了延长胃癌患者的生存时间, 提高胃癌患者的生存质量, 胃癌分子靶向治疗药物的研发越来越成为医学研究的热点。本文研究发现 II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶在胃癌组织中表达下调, 提示其可能在胃癌的发生、发展过程中起到抑制作用, 该发现可能为胃癌的靶向治疗提供新的方向。

胡勤龙, 王红兵, 杨明. *INPP4B* 基因在胃癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2478-2484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2478.htm>

0 引言

国际癌症研究机构 2012 年的统计数据表明, 胃癌是世界上 5 种最常见的恶性肿瘤之一, 并且每年因胃癌死亡的人数在恶性肿瘤中位于第 3 位^[1]。目前手术切除仍是胃癌首选的治疗手段, 对于复发或者不适合手术的患者, 化疗或放疗是主要的治疗方式, 尽管近年来胃癌的死亡率有所下降, 但总体疗效未得到明显改善, 因此寻求新的治疗手段有着重大的意义^[2]。胃癌的发生、发展是一个多方面, 多因素相互作用的长期过程, 涉及癌基因的激活、抑癌基因的突变失活、多种传导通路失调等多方面^[3-5], 因此针对胃癌发生、发展机制的研究, 无疑会对胃癌治疗提供新的思路。II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶 (inositol polyphosphate 4-phosphatase type II, *INPP4B*) 作为一种新发现潜在的抑癌基因^[6], 通过抑制 AKT 激酶, 阻断 PI3K/AKT 信号传导通路, 减弱肿瘤细胞的生长、增殖能力, 诱发肿瘤凋亡^[7,8]。研究^[9-13]发现其在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、白血病等恶性肿瘤中表达减少。但目前国内外关于 *INPP4B* 在胃癌组织中表达的情况尚无相关性报道。本研究采用实时荧光定量 PCR 法 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 及免疫组织化学 SP 法对 50 例胃癌患者癌组织及癌旁组织中的 *INPP4B* 核酸及蛋白进行检测, 分析其表达情况, 并探讨其与胃癌临床病理特征的相关性及临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究用新鲜组织标本取自徐州医学院附属医院胃肠外科及肿瘤外科 2015-08/2015-11 的 50 例胃癌手术标本, 50 例胃癌患者术前均未接受任何抗肿瘤治疗, 且临床病理资料均完整。50 例标本均为腺癌, 术后均经病理证实。其中男性 36 例, 女性 14 例, 年龄 45-81 岁, 中位年龄 63 岁。标本中肿瘤直径 < 5 cm 31 例, ≥ 5 cm 19 例; 低分化腺癌 29 例, 中分化腺癌 17 例, 高分化腺癌 4 例; 无淋巴结转移 21 例, 有淋巴结转移 29 例; TNM 分期 (UICC, 2010): I 期 12 例、II 期 10 例、III 期 28 例。所有组织标本均于样本离体后立即取材, 每份标本分别取癌组

■ 研究前沿

目前研究发现 *INPP4B* 在多种恶性肿瘤中的发生、发展过程中起到负调控作用, 并与预后密切相关。但目前关于 *INPP4B* 在胃癌中的表达尚无相关性报道。

■ 相关报道

目前国内外研究人员发现INPP4B在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、白血病等恶性肿瘤中表达下调, 并且发现INPP4B的表达与肿瘤侵袭、转移以及肿瘤患者的预后有关。

组织和癌旁组织, 癌旁组织取自距癌组织边缘5 cm以上的正常胃黏膜组织。标本分两部分处理, 一份经40 g/L甲醛溶液固定后石蜡包埋, 切成4 μ m厚的连续石蜡切片备用; 另一份用液氮速冻后-80 $^{\circ}$ C冰箱保存用于提取组织总RNA。INPP4B兔抗人多克隆抗体(购自美国CST公司), 免疫组织化学试剂盒(SP法, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司), 浓缩型DAB试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司), RNA提取试剂(TRIZOL)(购自美国invitrogen公司), qRT-PCR试剂盒(日本TAKARA公司)。

1.2 方法

1.2.1 RNA提取及qRT-PCR法: 实验步骤如下: 按照TRIZOL试剂说明书操作提取组织总RNA, 紫外分光光度计检测其浓度及 $A_{260/280}$ 比值。取总RNA 2 μ g, 按照PrimeScriptTM RT Master Mix(TAKARA公司)逆转录试剂盒说明书合成cDNA, 然后通过美国ABI公司的7500型RT-PCR仪进行荧光定量PCR, INPP4B引物序列为: 上游引物5'-GAAGAGTGGGACAGGGTGTG-3', 下游引物5'-GGGTGAGAGGGAATGGCATC-3'; β -actin作为内参对照, β -actin引物序列为: 上游引物5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3', 下游引物5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3'。PCR反应体系为10 μ L, 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 30 s, 95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 34 s, 以上40个循环。癌组织组及癌旁组织均设3个复孔。采用相对定量的方法, 取 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值进行比较。

1.2.2 免疫组织化学SP法: 实验步骤如下: (1)将组织石蜡包块按4 μ m厚度切片, 置于65 $^{\circ}$ C烤箱3 h; (2)二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化; (3)柠檬酸盐缓冲液中抗原修复, PBS冲洗3次; (4)3% H_2O_2 室温孵育10 min, PBS冲洗3次; (5)滴加50 μ L试剂A(山羊血清工作液), 室温封闭45 min后甩干; (6)滴加约50 μ L稀释一抗(比例为1:400), 4 $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜; (7)次日去除一抗, 复温45 min, 滴加二抗, 室温孵育30 min, PBS冲洗3次; (8)DAB显色, 显微镜下观察染色程度, 染色充分后, 立即水洗终止; (9)苏木素复染3 min; 逐级乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。用已知阳性切片作为阳性对照, 以PBS缓冲液替代一抗作为阴性对照。免疫组织化学结果判断: INPP4B免疫组织化学以细胞质内出现棕黄色颗粒或棕褐色颗粒为阳性结果。根据染色细胞百分比及染色强度进行评判及分析: 阳性染色细胞数

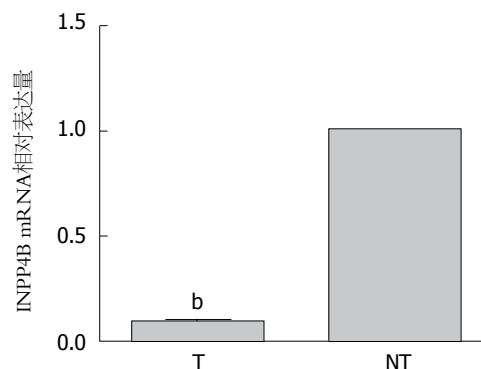


图1 INPP4B mRNA在胃癌组织及癌旁组织中的相对表达。^b $P < 0.01$ vs 癌旁组织。T: 胃癌组织; NT: 癌旁组织; INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶。

的百分比计分: >75%为4分, 51%-75%为3分, 6%-25%为1分, <5%为0分。染色强度计分: 棕褐色为3分, 棕黄色为2分, 浅棕黄色为1分, 无着色为0分。两项结果乘积为最后评价结果: 0-1分为阴性(-), 2-4分为弱阳性(1+), 5-8分为中等阳性(2+), 9-12分为强阳性(3+)。在统计分析中将(-/1+)定为阴性表达, 将(2+/3+)定为阳性表达。

统计学处理 运用SPSS16.0软件进行统计学分析。数据采用以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料的差异性采用 t 检验或ANVOA检验; 计数资料的差异性采用Pearson χ^2 检验法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 INPP4B mRNA在胃癌患者癌组织及其癌旁组织中的表达 qRT-PCR结果显示: 50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中均有INPP4B mRNA表达。定义癌旁组织中INPP4B mRNA相对表达量为1, 胃癌组织中INPP4B mRNA表达量约为癌旁组织的0.0943倍 \pm 0.0449倍, 明显低于癌旁组织, 有统计学意义($P < 0.01$)(图1)。

2.2 INPP4B mRNA表达与胃癌临床病理特征的关系 胃癌组织中, INPP4B mRNA表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移及TNM分期明显相关, 差异显著, 有统计学意义($P < 0.01$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等无关, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.3 胃癌患者癌组织及癌旁组织中INPP4B蛋白的表达 免疫组织化学结果显示: 50例胃癌患者癌组织及癌旁组织中INPP4B蛋白有着不同程度的表达, 在癌旁组织中INPP4B多呈现出高

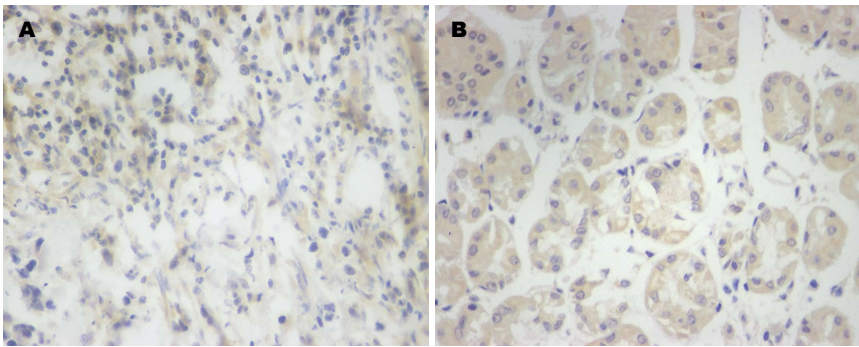


图 2 INPP4B蛋白在癌组织及癌旁组织中的表达(SP × 400). A: INPP4B蛋白在胃癌组织中的阳性表达; B: INPP4B蛋白在癌旁组织中的阳性表达. INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶.

创新点
本文研究发现, INPP4B在胃癌组织中表达下调, 且与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 提示INPP4B在胃癌的发生发展过程中起负调控作用, INPP4B可能是胃癌的一种抑制基因, 有望成为胃癌治疗的一个新靶点.

表 1 INPP4B mRNA表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	INPP4B mRNA相对表达量	P值
性别			0.270
男	36	0.0899 ± 0.0451	
女	14	0.1056 ± 0.0437	
年龄(岁)			0.631
≤63	25	0.0918 ± 0.0415	
>63	25	0.0968 ± 0.0488	
肿瘤直径(cm)			0.813
<5	31	0.0955 ± 0.0450	
≥5	19	0.0924 ± 0.0459	
组织分化程度			<0.01
低分化	29	0.0764 ± 0.0371	
中或高分化	21	0.1190 ± 0.0436	
淋巴结转移			<0.01
无	21	0.1277 ± 0.0397	
有	29	0.0701 ± 0.0310	
TNM分期			<0.01
I 期	12	0.1577 ± 0.0179	
II 期	10	0.1094 ± 0.0116	
III期	28	0.0618 ± 0.0228	

INPP4B: II型多磷酸肌醇4-磷酸酶.

表达, 表现为细胞质内均匀分布的棕褐色颗粒, 而癌组织多呈现低表达或阴性表达(图2). 癌旁组织阳性表达率为82.0%(41/50), 癌组织阳性表达率为28.0%(14/50), 癌旁组织中INPP4B蛋白阳性表达率显著高于癌组织, 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 29.455, P < 0.01$)(表2).

2.4 INPP4B蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系 胃癌组织中, INPP4B蛋白表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移及TNM分期明显相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而与患者的性别、年龄、肿瘤直径等无关, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

3 讨论

胃癌是一种多因素相互作用引起的疾病, 其发病的主要危险因素包括吸烟、过度饮酒、饮食、地域、遗传、感染幽门螺杆菌等, 但也不仅仅局限于此^[14], 目前胃癌的治疗, 包括手术治疗, 放化疗, 分子靶向治疗等^[15], 通过合理的治疗, 目前我国胃癌患者生存期得到了延长, 并且生活质量也有所改善. 但由于胃癌具有高度的侵袭性及转移性, 超过50%的患者初诊时已进入进展期, 使得术后患者的复发率居高不下^[16]. 侵袭和转移是胃癌等恶性肿瘤最重要的生物学行为, 也是胃癌患者术后复发和死亡的

应用要点

本文研究初步探讨了INPP4B在胃癌中的表达情况, 并通过与胃癌的临床病理特征的相关性分析, 发现INPP4B的表达与胃癌分化程度、TNM分期及淋巴结转移密切相关, 为进一步研究以INPP4B为靶点的胃癌靶向治疗提供理论依据。

表 2 胃癌组织中INPP4B蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	INPP4B蛋白表达n(%)		P值
		阳性表达	阴性表达	
部位				<0.01
胃癌组织	50	14(28)	36(72)	
癌旁组织	50	41(82)	9(18)	
性别				0.449
男	36	9(25.0)	27(75.0)	
女	14	5(35.7)	9(64.3)	
年龄(岁)				0.529
≤63	25	8(32.0)	17(68.0)	
>63	25	6(24.0)	19(76.0)	
肿瘤直径(cm)				0.836
<5	31	9(29.0)	22(71.0)	
≥5	19	5(26.3)	14(73.7)	
组织分化程度				<0.01
未或低分化	29	4(13.8)	25(86.2)	
中或高分化	21	10(47.6)	11(52.4)	
TNM分期				0.015
I / II 期	22	10(45.5)	12(54.5)	
III 期	28	4(14.3)	24(85.7)	
淋巴结转移				<0.01
无	21	12(57.1)	9(42.9)	
有	29	2(6.9)	27(93.1)	

INPP4B: II 型多磷酸肌醇4-磷酸酶。

最主要原因^[17,18]。

目前胃癌发生、发展的机制尚未完全明确, 但涉及一系列传导通路失调, 有报道表明PI3K/AKT/mTOR信号传导通路异常激活在胃癌的发生、发展过程中起着重要作用, 并且与预后密切相关^[2,19]。PI3K/AKT通路参与调控许多重要的生物过程, 比如细胞的生长、增殖、凋亡及迁移, 其调节异常与肿瘤的血管生成、恶性增殖及侵袭转移密切相关^[6,20,21]。因此寻求途径调节PI3K/AKT信号通路, 可能为胃癌治疗提供新的思路。近期, Gewinner等^[22]发现INPP4B在抑制PI3K/AKT信号通路中起着重要作用。INPP4B定位于人染色体4q31.21, 其分子量约110 kDa, 主要高表达于骨骼肌、心脏、脑、肝脏和胰腺等组织, 除此之外还存在于乳腺及前列腺上皮细胞中。INPP4B结构包括N末端C2脂质结合域, NHR 2及C-末端磷酸酶结构域^[23-25]。INPP4B可促使PI(3,4)P2的D4位磷酸基团去磷酸化, 使其降解为3磷酸磷脂酰肌醇[PI(3)P], 从而抑制AKT活化, 阻断PI3K/AKT信号通路传导, 进而抑制肿瘤进一

步发展^[26,27]。Ross等^[28]对132例急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿的白血病细胞的基因分析, 发现与其他的所有亚型相比, INPP4B在BCR-ABL融合基因阳性的急性淋巴细胞白血病中的表达增加了12.4倍。Perez-Lorenzo等^[29]通过对59例黑色素痣、67例原发黑色素瘤及56例转移性黑色素瘤的患者研究发现INPP4B在自发黑色素瘤或转移性黑色素瘤中的表达明显低于黑色素痣。在小鼠的肿瘤试验中, 利用小干扰RNA敲除INPP4B后, 黑色素瘤的成瘤能力及细胞的增殖能力均有提升。Hodgson等^[26]利用免疫组织化学技术检测发现相对于正常前列腺上皮组织INPP4B蛋白在前列腺癌组织中表达下调, 并且INPP4B表达减少会增加前列腺癌生化指标复发的风险。INPP4B在人类的一些乳腺癌中出现杂合性缺失, Fedele等^[30]发现INPP4B只有在非增殖状态下的雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的正常人类乳腺癌细胞株中表达, 并且敲除INPP4B后, 乳腺癌细胞的增殖、侵袭能力增强。相反, 在ER阴性的乳腺癌细胞中重构INPP4B表达后, 乳腺癌

细胞的生长能力减弱. 这些研究表明INPP4B的表达在多种恶性肿瘤的发生、发展起着负调控作用. 本研究通过qRT-PCR分别检测50例胃癌患者癌组织及其相应癌旁组织中INPP4B mRNA表达情况, 我们发现胃癌组织中INPP4B mRNA的表达量明显低于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.01$); 同时我们采用免疫组织化学法对50例胃癌患者癌组织及其相应癌旁组织中INPP4B蛋白表达情况进行检测, 证实胃癌组织中INPP4B蛋白的表达水平同样明显减低($P<0.01$). 并且通过与胃癌相关病理特征的统计分析, 我们发现INPP4B mRNA及蛋白的表达与胃癌的肿瘤分化程度有关, 分化程度越高, INPP4B mRNA及蛋白的表达量越高, 提示INPP4B的表达可能影响胃癌的分化过程. 我们还发现有淋巴结转移的患者胃癌组织中INPP4B mRNA及蛋白表达明显低于无淋巴结转移的患者, III、IV期的INPP4B mRNA及蛋白阳性表达亦明显低于I、II期, 提示INPP4B与胃癌的侵袭、转移密切相关.

总之, INPP4B mRNA及蛋白在胃癌组织中表达量均减少, 并且INPP4B在胃癌的发生、发展、侵袭、转移中起着负调控作用, 提示我们INPP4B可能是胃癌的一种抑制基因, 可作为胃癌治疗的新靶点, 为我们研究胃癌的治疗提供新的方向.

志谢: 感谢杜贝贝女士对此研究提供的帮助.

4 参考文献

- 1 Yuan DD, Zhu ZX, Zhang X, Liu J. Targeted therapy for gastric cancer: Current status and future directions (Review). *Oncol Rep* 2016; 35: 1245-1254 [PMID: 26718131 DOI: 10.3892/or.2015.4528]
- 2 Liu Y, Chen S, Xue R, Zhao J, Di M. Mefloquine effectively targets gastric cancer cells through phosphatase-dependent inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 350-355 [PMID: 26780727 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.046]
- 3 Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013; 30: 150-158 [PMID: 23867592 DOI: 10.1159/000350876]
- 4 Zagouri F, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Pectasides D. Molecularly targeted therapies in unresectable-metastatic gastric cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 599-610 [PMID: 21676549 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.03.007]
- 5 Sasaki T, Kuniyasu H. Significance of AKT in gastric cancer (Review). *Int J Oncol* 2014; 45: 2187-2192 [PMID: 25270272 DOI: 10.3892/ijo.2014.2678]
- 6 Yuen JW, Chung GT, Lun SW, Cheung CC, To KF, Lo KW. Epigenetic inactivation of inositol polyphosphate 4-phosphatase B (INPP4B), a regulator of PI3K/AKT signaling pathway in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e105163 [PMID: 25126743 DOI: 10.1371/journal.pone.0105163]
- 7 Hakim S, Bertucci MC, Conduit SE, Vuong DL, Mitchell CA. Inositol polyphosphate phosphatases in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012; 362: 247-314 [PMID: 23086422 DOI: 10.1007/978-94-007-5025-8_12]
- 8 Zhang Q, Claret FX. Phosphatases: the new brakes for cancer development? *Enzyme Res* 2012; 2012: 659649 [PMID: 22121480 DOI: 10.1155/2012/659649]
- 9 Chi MN, Guo ST, Wilmott JS, Guo XY, Yan XG, Wang CY, Liu XY, Jin L, Tseng HY, Liu T, Croft A, Hondermarck H, Scolyer RA, Jiang CC, Zhang XD. INPP4B is upregulated and functions as an oncogenic driver through SGK3 in a subset of melanomas. *Oncotarget* 2015; 6: 39891-39907 [PMID: 26573229 DOI: 10.18632/oncotarget.5359]
- 10 Salmena L, Shaw P, Fans I, McLaughlin B, Risch H, Mitchell C, Sun P, Narod SA, Kotsopoulos J. Prognostic value of INPP4B protein immunohistochemistry in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36: 260-267 [PMID: 26189250]
- 11 Kofuji S, Kimura H, Nakanishi H, Nanjo H, Takasuga S, Liu H, Eguchi S, Nakamura R, Itoh R, Ueno N, Asanuma K, Huang M, Koizumi A, Habuchi T, Yamazaki M, Suzuki A, Sasaki J, Sasaki T. INPP4B Is a PtdIns(3,4,5)P3 Phosphatase That Can Act as a Tumor Suppressor. *Cancer Discov* 2015; 5: 730-739 [PMID: 25883023 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1329]
- 12 Hodgson MC, Deryugina EI, Suarez E, Lopez SM, Lin D, Xue H, Gorlov IP, Wang Y, Agoulnik IU. INPP4B suppresses prostate cancer cell invasion. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 61 [PMID: 25248616 DOI: 10.1186/preaccept-2663637391256502]
- 13 Gasser JA, Inuzuka H, Lau AW, Wei W, Beroukhim R, Toker A. SGK3 mediates INPP4B-dependent PI3K signaling in breast cancer. *Mol Cell* 2014; 56: 595-607 [PMID: 25458846 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.09.023]
- 14 Hu J, La Vecchia C, Negri E, de Groh M, Morrison H, Mery L. Macronutrient intake and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 839-847 [PMID: 25791128 DOI: 10.1007/s10552-015-0557-9]
- 15 Xu W, Yang Z, Lu N. Molecular targeted therapy for the treatment of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 1 [PMID: 26728266 DOI: 10.1186/s13046-015-0276-9]
- 16 Montagnani F, Turrise G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011; 14: 50-55 [PMID: 21340667 DOI: 10.1007/s10120-011-0007-7]
- 17 Zhao X, Dou W, He L, Liang S, Tie J, Liu C, Li T, Lu Y, Mo P, Shi Y, Wu K, Nie Y, Fan D. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. *Oncogene* 2013; 32: 1363-1372 [PMID: 22614005 DOI: 10.1038/

同行评价

本文可能为胃癌的治疗打下一定的基础. 内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义.

- onc.2012.156]
- 18 刘琼芝, 张琳. 胃癌细胞侵袭与转移相关基因的研究进展. *社区医学杂志* 2013; 23: 20-22
- 19 Ying J, Xu Q, Liu B, Zhang G, Chen L, Pan H. The expression of the PI3K/AKT/mTOR pathway in gastric cancer and its role in gastric cancer prognosis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2427-2433 [PMID: 26366097 DOI: 10.2147/ott.s88592]
- 20 Chew CL, Chen M, Pandolfi PP. Endosome and INPP4B. *Oncotarget* 2016; 7: 5-6 [PMID: 26700619 DOI: 10.18632/oncotarget.6663]
- 21 Bertucci MC, Mitchell CA. Phosphoinositide 3-kinase and INPP4B in human breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1280: 1-5 [PMID: 23551093 DOI: 10.1111/nyas.12036]
- 22 Gewinner C, Wang ZC, Richardson A, Teruya-Feldstein J, Etemadmoghadam D, Bowtell D, Barretina J, Lin WM, Rameh L, Salmena L, Pandolfi PP, Cantley LC. Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling. *Cancer Cell* 2009; 16: 115-125 [PMID: 19647222 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.006]
- 23 Liu Y, Cheney MD, Gaudet JJ, Chruszcz M, Lukasik SM, Sugiyama D, Lary J, Cole J, Dauter Z, Minor W, Speck NA, Bushweller JH. The tetramer structure of the Nervy homology two domain, NHR2, is critical for AML1/ETO's activity. *Cancer Cell* 2006; 9: 249-260 [PMID: 16616331 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.03.012]
- 24 Lopez SM, Hodgson MC, Packianathan C, Bingol-Ozakpinar O, Uras F, Rosen BP, AgoulNIK IU. Determinants of the tumor suppressor INPP4B protein and lipid phosphatase activities. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440: 277-282 [PMID: 24070612 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.09.077]
- 25 Ferron M, Vacher J. Characterization of the murine Inpp4b gene and identification of a novel isoform. *Gene* 2006; 376: 152-161 [PMID: 16631325 DOI: 10.1016/j.gene.2006.02.022]
- 26 Hodgson MC, Shao LJ, Frolov A, Li R, Peterson LE, Ayala G, Ittmann MM, Weigel NL, AgoulNIK IU. Decreased expression and androgen regulation of the tumor suppressor gene INPP4B in prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 572-582 [PMID: 21224358 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2314]
- 27 AgoulNIK IU, Hodgson MC, Bowden WA, Ittmann MM. INPP4B: the new kid on the PI3K block. *Oncotarget* 2011; 2: 321-328 [PMID: 21487159 DOI: 10.18632/oncotarget.260]
- 28 Ross ME, Zhou X, Song G, Shurtleff SA, Girtman K, Williams WK, Liu HC, Mahfouz R, Raimondi SC, Lenny N, Patel A, Downing JR. Classification of pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Blood* 2003; 102: 2951-2959 [PMID: 12730115 DOI: 10.1182/blood-2003-01-0338]
- 29 Perez-Lorenzo R, Gill KZ, Shen CH, Zhao FX, Zheng B, Schulze HJ, Silvers DN, Brunner G, Horst BA. A tumor suppressor function for the lipid phosphatase INPP4B in melanocytic neoplasms. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1359-1368 [PMID: 24288008 DOI: 10.1038/jid.2013.511]
- 30 Fedele CG, Ooms LM, Ho M, Vieusseux J, O'Toole SA, Millar EK, Lopez-Knowles E, Sriratanana A, Gurung R, Baglietto L, Giles GG, Bailey CG, Rasko JE, Shields BJ, Price JT, Majerus PW, Sutherland RL, Tiganis T, McLean CA, Mitchell CA. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 22231-22236 [PMID: 21127264 DOI: 10.1073/pnas.1015245107]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

宁文锋, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 衡阳市科技局基金资助项目, No. 2010ks16; 湖南省卫生计生基金资助项目, No. C2013-013.

作者贡献分布: 宁文锋与王芳对此文所作贡献均等; 此课题由宁文锋与陈宏辉设计; 研究过程由宁文锋与王芳操作完成; 数据分析由宁文锋、王芳及邓宏军完成; 本论文写作由宁文锋与王芳完成.

通讯作者: 陈宏辉, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科.
chhhhcchh@sina.com.cn
电话: 0374-8899880

收稿日期: 2016-03-27
修回日期: 2016-04-19
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-06-08

Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways

Wen-Feng Ning, Fang Wang, Hong-Jun Deng, Hong-Hui Chen

Wen-Feng Ning, Fang Wang, Hong-Jun Deng, Hong-Hui Chen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China

Supported by: Foundation of Science and Technology Bureau of Hengyang, No. 2010ks16; Foundation of Hu'nan Health Department of China, No. C2013-013.

Correspondence to: Hong-Hui Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated

Hospital of Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Zhengxiang District, Hengyang 421001, Hu'nan Province, China. chhhhcchh@sina.com.cn

Received: 2016-03-27
Revised: 2016-04-19
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To study the molecular mechanism of pathogenesis of chronic hepatitis B.

METHODS: Based on microarray experiment, GeneSpring software was used to screen differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients, and GeneTrail software was used to perform enrichment analysis of related biological pathways.

RESULTS: A total of 417 differentially expressed genes were identified, of which 205 were upregulated and 212 downregulated. Significant pathways to which downregulated genes belong include ErbB, non-small cell lung cancer, mTOR, RNA degradation, T cell receptor, chronic myeloid leukemia, and renal cell carcinoma pathways. Significant pathways to which upregulated genes belong include chemokine, lysosomes, Vibrio cholerae infection, and IgG Fc receptor-mediated phagocytosis pathways.

CONCLUSION: PI3K/AKT downregulation is likely a major molecular mechanism of persistent hepatitis B.

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

背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 治疗效果不理想与CHB的发病机制研究相关, 研究受限于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的易变异性、宿主免疫状态的变化、研究模型限制等因素. 基因芯片产生海量的生物学信息, 如何客观、真实、全面地反映其生物学意义是目前后基因组时代研究的难点和重点.

同行评议者

朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染内科

■ 研发前沿

目前乙型肝炎研究的热点及重点为: 乙型肝炎致肝癌的分子机制、抗病毒药物的临床应用、乙型肝炎的免疫分子机制研究、HBV转录表达的分子机制、新的抗HBV药物靶点的选择。开发能清除共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的治疗乙型肝炎药物是研究的共同方向。

Key Words: Chronic hepatitis B; Microarray; Differentially expressed gene; Pathway

Ning WF, Wang F, Deng HJ, Chen HH. Screening of differentially expressed genes in chronic hepatitis B patients and prediction of related biological pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2485-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2485.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2485>

摘要

目的: 研究慢性乙型肝炎发病的分子机制。

方法: 通过基因表达谱芯片, 运用GeneSpring软件筛选慢性乙型肝炎患者的差异表达基因; 运用GeneTrail软件, 对差异表达基因进行信号通路富集分析。

结果: 发现417个差异表达基因, 其中表达上调的基因数目为205个, 表达下调的基因数目为212个; 下调基因的显著性信号通路为ErbB、非小细胞肺癌、mTOR、RNA降解、T细胞受体、慢性粒细胞白血病、肾细胞癌信号通路, 上调基因的显著性信号通路为趋化因子、溶酶体、霍乱弧菌感染、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路。

结论: PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎患者持续感染的主要分子机制之一。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 基因芯片; 差异表达基因; 信号通路

核心提示: 使用基因芯片及生物信息学分析等方法研究慢性乙型肝炎的发病分子机制, 提出PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎病毒患者持续感染的主要分子机制之一。差异表达基因PTPRC与T细胞功能是乙型肝炎患者分子免疫机制研究的新方向之一。

宁文锋, 王芳, 邓宏军, 陈宏辉. 慢性乙型肝炎患者的差异表达基因筛选及相关信号通路预测. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2485-2491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2485.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2485>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种嗜肝DNA病毒, 基因组长约3.2 kb, 为部分双链

环状DNA^[1]。HBV感染了约20亿人口, 约5%的成年人和95%的新生儿感染HBV后发展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)^[2,3], WHO报告全球现有3.5亿CHB患者, 约25%-35%的CHB患者死于肝癌和肝硬化^[4,5]。目前临床治疗乙型肝炎的药物干扰素及核苷类似物主要作用为抑制HBV, 不能清除cccDNA, 造成HBV感染的持续存在, HBV的慢性化机制是目前的研究热点之一^[6]。

乙型肝炎的慢性化与人的遗传易感性、HBV的复制、免疫功能缺陷等多种因素有关。主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II)与细胞因子受体的基因多态性与乙型肝炎的持续感染有关; HBV特异性的复制机制及HBV DNA聚合酶纠错功能差容易产生变异的HBV都有利于逃避机体的免疫监视、免疫应答, 造成HBV的持续感染; T淋巴细胞持续暴露于高浓度的HBV抗原, 乙型肝炎特异性的CD8⁺ T淋巴细胞功能缺陷是乙型肝炎持续感染的主要免疫因素, 其分子机制与细胞膜高表达PD-1、LAG-3、Tim-3等抑制性分子有关^[7,8]。HBV本身不引起肝细胞病变, 乙型肝炎患者的临床表现是HBV与宿主免疫系统相互作用的结果, 宿主的免疫及炎症反应是清除HBV和介导肝炎、肝硬化及肝癌发生和发展的主要病理生理机制^[9]。病毒性乙型肝炎研究由于HBV的易变性、宿主免疫状态的动态变化, 以及HBV种属特异性原因导致研究模型限制等的原因, 目前CHB的发病分子机制研究仍有一定的局限性^[10]。

基因表达谱芯片能同时检测上万个基因mRNA的表达种类及丰度, 高通量分析基因之间变化的相互关系, 能够在基因组的层面对基因表达谱进行研究, 研究结果有一定的代表性和普遍性^[11]。但如何解读基因芯片实验结果产生的成千上万个基因的表达信息, 将无机的信息数据与有机的生命活动联系起来, 阐释生命特征和规律以及基因的功能, 是生物学研究难点之一^[12,13]。本研究通过基因芯片研究, 筛选CHB患者的差异表达基因, 并通过生物信息学软件对差异表达基因进行信号通路的富集分析, 从而探讨CHB的主要发病分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料 选择南华大学附属第二医院2010-08/

2013-07门诊CHB患者, 共收集9例CHB患者, CHB患者组男性5例, 女性4例, 平均年龄 32.3 ± 10.7 岁, 平均总胆红素(total bilirubin, TBIL) $57.2 \mu\text{mol/L}$ ($41\text{--}67 \mu\text{mol/L}$), 平均丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) 92 IU/mL ($45\text{--}221 \text{ IU/mL}$). 纳入标准: 确诊为CHB患者. 排除标准: 所有患者均排除合并肝癌、肝硬化、肝功能衰竭, 排除其他肝炎病毒混合感染、无自身免疫性疾病、无肝毒性药物使用史、未使用核苷类抗HBV药物和干扰素等免疫调节剂. 各型肝炎的诊断符合中华医学会制订的诊断标准^[14,15]. 另选取南华大学附属第二医院同期5例健康体检者为对照组, 男性3例, 女性2例, 平均年龄 32.6 ± 10.3 岁, 健康对照组均无明确的甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒以及巨细胞病毒、EB病毒等感染史. 两组在性别、年龄等一般资料均无统计学差异($P>0.05$). RNeasy mini试剂盒、RNeasy Total RNA Isolation kit购自德国QIAGEN公司; GeneChip Scanner 3000、基因芯片购自美国Affymetrix公司; cDNA Synthesis Kit购自美国Promega公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞RNA的提取: 采集9例CHB患者及5例正常对照静脉血5 mL, 分离外周血单核细胞. TRIzol一步法提取细胞中的总RNA, 异丙醇沉淀法浓缩RNA, 采用RNeasy mini试剂盒对总RNA进行过柱纯化, 分光光度计定量, 甲醛变性胶电泳质检.

1.2.2 样品RNA标记及芯片杂交: 取5 μg 总RNA, cDNA Synthesis Kit合成双链cDNA并进行纯化. 用Genechip IVT Labeling kit合成生物素标记的cRNA, 并按RNeasy Total RNA Isolation kit提供试剂盒操作手册对生物素标记cRNA进行纯化. cRNA片段化后与Affymetrix U133 Plus 2.0表达谱芯片在Hybridization Oven 640中 45°C 杂交16 h.

1.2.3 芯片图像扫描与数据分析: 芯片结果采用GeneChip Scanner 3000进行扫描, Expression Console Version 1.1读取原始数据, 质控合格的数据采用GeneSpring Software 11进行归一化处理及统计分析. 采用单因素方差分析法对样本不同分组的表达信号值进行统计学分析, 组间差异倍数 >2 且 $P<0.05$ 定义为差异表达基因.

1.2.4 生物学通路的富集分析: 将上述差异表

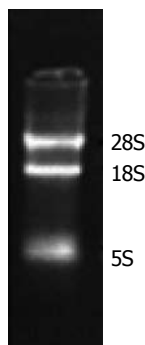


图1 细胞样品提取的RNA凝胶电泳图.

达基因, 导入GeneTrail软件, 在KEGG数据库进行信号通路富集分析, 显著性筛选的标准为 $P<0.05$.

1.2.5 实时荧光定量PCR: 将实验组、阴性对照组和空白对照组细胞提取总RNA并逆转录为cDNA, 以 β -actin为内参进行qRT-PCR, 引物如表1. 扩增条件为: 95°C 预变性2 min, 95°C 变性15 s, 60°C 退火1 min, 70°C 延伸40 s, 共40个循环. 结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算相对表达量.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析, 各组数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 两组数据间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 芯片检测的质量控制 RNA样品 $A_{260/280}$ 在1.96-1.99之间, 18S和28S电泳条带清晰, 28S条带无明显降解(图1).

2.2 基因芯片数据分析结果 基因芯片数据归一化处理结果如图2, 基因芯片之间基因表达强度的中位数相近, 表示数据具有可比性. 差异表达基因筛选的标准为: 倍数(Fold Chang) >2 或 <-2 、 $P<0.05$, 显示基因的差异显著性及倍数见“火山图”(图3).

2.3 生物学通路的富集分析结果 GeneTrail软件对差异表达基因信号通路富集分析结果如表2, 3, 表的左侧为信号通路在KEGG数据库的“注释名称”, 表的中间为信号通路相关的具体差异表达基因. 下调的差异表达基因被富集到7条信号通路(表2), 上调的差异表达基因被富集到4条信号通路(表3).

2.4 实时荧光定量PCR验证芯片初筛结果 运用Real-time PCR测得验证基因的表达强度, 经过与内参的比较及转换, 得到验证基因的差异倍数, 从中可以看出PCR验证结果与芯片分析结果基本一致(图4).

■ 相关报道

Liu等报道免疫调节分子Tim-3在CHB患者免疫细胞中表达上调, 从而降低免疫细胞清除HBV的能力. Witt-Kehati等最近提出联合应用免疫调节剂、HBV抑制剂才有可能根除HBV. 路东方等提出在后基因组时代, 单一的统计模式逐渐被智能化与综合分析相结合的方式所取代.

■ 创新盘点

通过生物信息学软件来预测差异表达基因的生物功能, 是基因芯片研究的常用方法, 但多数研究仅仅是罗列生物信息学软件的预测结果. 本研究以“富集”到的差异表达基因为基础, 研究分析“富集”到的信号通路之间的联系, 再结合文献对“富集”到差异表达基因的生物功能进行“二次挖掘”, 发现信号通路之间的内在联系及关键的“子信号通路”.

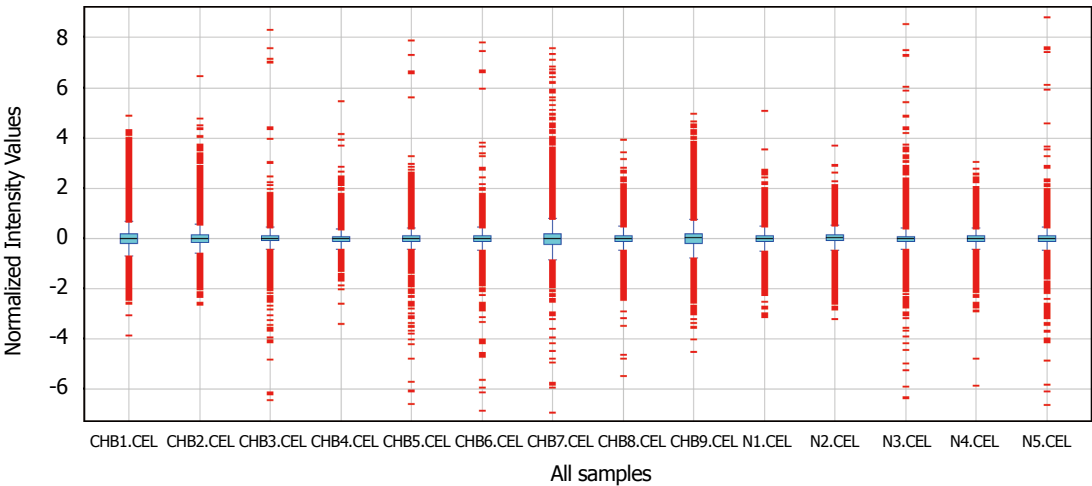


图 2 基因芯片表达数据归一化处理后基因表达强度箱式图. 图中水平轴为实验样本(N1、N2、N3、N4、N5为正常对照组, 余为CHB患者), 纵轴为归一化处理后各基因的表达强度, 归一化处理后各基因芯片的表达强度的中位数在同一水平“0”.

表 1 引物序列表

基因名称	引物序列
<i>PRKCD</i>	上游: 5'-CCTGACTATATCGCCCTGA-3' 下游: 5'-GTCCTGGACTCCTTGGTGA-3'
<i>PIK3R1</i>	上游: 5'-AGCATTGGGACCTCACATTACACA-3' 下游: 5'-ACTGGAACACAGTCCATGCACATA-3'
<i>PTPRC</i>	上游: 5'-AGCACCTGAGACCCTACC-3' 下游: 5'-TGAAATGCCTTAATCCCCTT-3'
<i>FOXO3</i>	上游: 5'-GCAAAGCAGACCCTCAAAGTG-3' 下游: 5'-TGAGAGCAGATTGGCAAAGG-3'
<i>STAT3</i>	上游: 5'-ACCTGCAGCAATACCATTGAC-3' 下游: 5'-AAGGTGAGGGACTCAAAGTGC-3'
<i>GNAI2</i>	上游: 5'-GCCTACTACCTGAACGACCT-3' 下游: 5'-ATGATGGACGTGTCTGTGAACC-3'

3 讨论

基因芯片能够在基因组的层面整体而全面地分析生物学过程的变化. 本研究选用了美国 Affymetrix 公司生产的 Human Genome U133 Plus 2.0 寡核苷酸芯片, 该芯片包含了 >22000 个探针组, 代表 14500 个已知功能的人类基因^[16]. GeneSpring 是一套非常实用的生物芯片数据分析软件, 软件预设了基因芯片数据分析流程及参数, 其流程包括数据归一化处理、数据分组、芯片数据质量控制、探针数据质量控制、显著性差异分析、差异性倍数选择等^[17]. 本研究 GeneSpring 软件对基因芯片数据进行归一化处理后得到约 54680 个转录本, 通过统计学分析, 差异有显著性的基因数目约为 5420 个, 差异大于 2 倍定义为差异表达基因^[18,19], 差异表

达基因数目为 417 个, 其中表达上调的基因数目为 205 个, 表达下调的基因数目为 212 个. 基因功能富集分析是目前分析基因芯片数据生物功能的基本方法之一, 基因功能富集分析又称功能聚类分析^[20,21]. GeneTrail 是一个常用且开放的基因富集分析软件, 整合了 KEGG、TRANSPATH、TRANSFAC 等信号通路数据库^[22], 本研究在“KEGG PATHWAY”数据库中, 运用 GeneTrail 软件对差异表达基因进行信号通路的富集分析, KEGG PATHWAY 数据库包括细胞生化过程如代谢、膜转运、信号传递、细胞周期等信号通路信息^[23]. GeneTrail 软件在下调的 212 个差异表达基因中富集到 7 条信号通路(表 2), 具体为: ErbB、非小细胞肺癌、mTOR、RNA 降

表 2 表达下调差异表达基因的信号通路

信号通路	基因	P值
ErbB通路	<i>EREG</i> 、 <i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i>	0.029282
非小细胞肺癌通路	<i>STK4</i> 、 <i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i>	0.029282
mTOR通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>RHEB</i> 、 <i>RICTOR</i>	0.029282
RNA降解通路	<i>DDX6</i> 、 <i>PAPOLA</i> 、 <i>DIS3</i> 、 <i>TTC37</i>	0.030507
T细胞受体信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i> 、 <i>PTPRC</i>	0.037193
慢性白血病信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>CBL</i>	0.037765
肾细胞癌信号通路	<i>PIK3R1</i> 、 <i>SOS2</i> 、 <i>AKT3</i> 、 <i>ETS1</i>	0.037765

表 3 表达上调差异表达基因的信号通路

信号通路	基因	P值
趋化因子信号通路	<i>STAT1</i> 、 <i>GNB2</i> 、 <i>GNAI2</i> 、 <i>GRK6</i> 、 <i>NCF1</i> 、 <i>HCK</i> 、 <i>STAT3</i> 、 <i>FOXO3</i> 、 <i>PRKCD</i> 、 <i>ARRB1</i> 、 <i>ADCY3</i> 、 <i>JAK3</i>	0.000616
溶酶体信号通路	<i>CTSA</i> 、 <i>CTSD</i> 、 <i>PSAP</i> 、 <i>AP3D1</i>	0.030655
霍乱弧菌感染信号通路	<i>ATP6V0D1</i> 、 <i>CTSB</i> 、 <i>AP1M1</i>	0.030655
IgG Fc受体介导的吞噬作用通路	<i>ACTB</i> 、 <i>ARF1</i> 、 <i>ADCY3</i> 、 <i>ATP6V0D1</i> 、 <i>ATP6V0E1</i>	0.030655
	<i>PRKCD</i> 、 <i>INPP5D</i> 、 <i>NCF1</i> 、 <i>HCK</i> 、 <i>ARPC4</i> 、 <i>SPHK1</i>	0.032924

应用要点

本研究对乙型肝炎的发病分子机制研究、新的药物靶点选择和开发有一定的指导作用。也对于基因芯片数据的生物信息学分析提供了一定的经验。

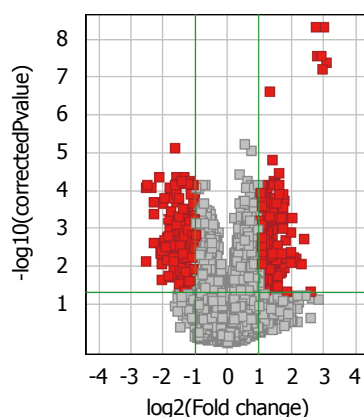


图 3 差异基因“火山图”。图中水平轴代表基因表达量的倍数对数值, 纵轴代表基因差异显著性的“P值”对数值。两条绿色直线对应2倍差异, 绿色横线对应 $P = 0.05$, 每个红色“方格”代表差异表达基因, 图的右侧红色“方格”代表CHB患者中表达上调的差异表达基因, 图的左侧红色“方格”代表表达下调的差异表达基因。

解、T细胞受体、慢性粒细胞白血病、肾细胞癌等信号通路有显著性差异。

从表2中各信号通路及相关的差异基因可发现除“RNA降解”信号通路以外, 其他信号通路都与PI3K/AKT信号通路相关, 可见PI3K/AKT信号通路是下调差异表达基因的共同信号通路, 提示PI3K/AKT信号通路可能是CHB

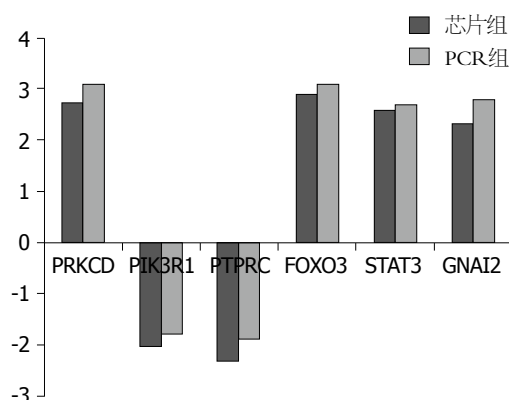


图 4 差异基因RT-PCR验证结果与基因芯片结果比较。图中纵轴代表基因表达的相对倍数, 水平轴为验证的基因。正值表示基因表达上调, 负值则表示基因表达下调。RT-PCR: 逆转录聚合酶链反应。

发病机制的中心环节之一。

PI3K/AKT是一经典的促癌信号通路, 与人体多种肿瘤的发生发展密切相关, 同时也与病毒感染有关^[24,25], 近期研究发现: 抑制PI3K/AKT信号通路, 可以促进HBV的转录与复制, 该机制与AKT磷酸化核转录因子HNF4 α 后减少HNF4 α 核定位和与HBV启动子区域结合等密切相关^[26]。同时Li等^[27]研究发现PI3K/AKT下调可促进CHB患者T细胞PD-1分子的表达,

■名词解释

归一化: 归一化(normalization)的目的是使各次/组测量或各种实验条件下的测量可以相互比较, 消除测量间的非实验差异; 信号通路富集分析: 又称功能聚类分析, 将研究的差异表达基因群“投射”到已知的生物学信息数据库, 利用分析工具进行统计分析, 每个有差异表达基因存在的信号通路返回一个 p 值, 小的 p 值表示差异表达基因在该信号通路中出现了富集。

PD-1的表达是功能缺陷性T细胞的标志性分子。

本研究的差异表达基因分析显示PI3K、AKT在CHB患者中下调, 基因功能富集分析提示PI3K/AKT信号通路可能是CHB发病机制的中心环节之一, 结合现有的研究发现PI3K/AKT的抑制病毒表达、抑制T细胞免疫等作用, 提示PI3K/AKT下调可能是乙型肝炎患者持续感染的主要环节之一。

下调的差异表达基因信号通路也提示“T细胞受体信号通路的下调”, 其中的差异表达基因PTPRC是T细胞活化的协同刺激信号分子, 是T淋巴细胞发育、活化的重要调节分子, PTPRC的多态性与乙型肝炎、丙肝的易感性相关, 但具体的分子机制不明确^[28], PTPRC可能是乙型肝炎免疫抑制机制研究的新位点。

对上调的差异表达基因分析结果显示(表3): 趋化因子、溶酶体、霍乱弧菌感染、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路具有显著性差异。趋化因子信号通路与炎性细胞募集有关^[29], 溶酶体、IgG Fc受体介导的吞噬作用信号通路与大分子物质降解、清除病毒、抗原递呈等固有免疫反应相关^[30], 上述结果提示上调差异表达基因的信号通路与机体的固有免疫为主, 提示CHB患者的固有免疫反应增强。

本研究由于样本量的原因未对CHB患者进行分组对照研究, 未考虑到乙型肝炎患者免疫状况及肝功能不同对研究结果的影响, 故不能对CHB患者的分子免疫机制有更深入的了解。

从本研究也可以发现, 在信号通路数据库内进行差异基因的生物学功能分析, 与信号通路相关的基因数量不到差异基因总数的20%(表2, 3), 遗漏了一部分有生物学意义的差异表达基因, 其原因与信号通路数据库的“注释”有关, 同时这些差异基因也可能是实验的误差所致。

通过CHB患者基因表达谱芯片及差异表达基因的生物学功能等的研究, 对CHB的发病分子机制有了进一步的了解, PI3K/AKT信号通路对于乙型肝炎的药物治疗提供了新的思路, 差异基因PTPRC与T细胞功能是乙型肝炎患者分子免疫机制研究的新方向之一。

4 参考文献

- 1 Yoshio S, Kanto T. Host-virus interactions in hepatitis B and hepatitis C infection. *J Gastroenterol*

- 2016; 51: 409-420 [PMID: 26894594 DOI: 10.1093/nar/gkh131]
- 2 Wang L, Wang K, Zou ZQ. Crosstalk between innate and adaptive immunity in hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 2980-2991 [PMID: 26730277 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2980]
- 3 Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016; 64: S71-S83 [PMID: 27084039 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.026]
- 4 Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016; 77: 32-39 [PMID: 26895227 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.003]
- 5 Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36 [PMID: 26929917 DOI: 10.5493/wjem.v6.i1.21]
- 6 Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut* 2015; 64: 1972-1984 [PMID: 26048673 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309809]
- 7 Liu Y, Gao LF, Liang XH, Ma CH. Role of Tim-3 in hepatitis B virus infection: An overview. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2294-2303 [PMID: 26900291 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2294]
- 8 Wang XL, Ren JP, Wang XQ, Wang XH, Yang SF, Xiong Y. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3268-3274 [PMID: 27004005 DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3268]
- 9 Said ZN, Abdelwahab KS. Induced immunity against hepatitis B virus. *World J Hepatol* 2015; 7: 1660-1670 [PMID: 26140085 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1660]
- 10 Witt-Kehati D, Bitton Alaluf M, Shlomai A. Advances and Challenges in Studying Hepatitis B Virus In Vitro. *Viruses* 2016; 8: pii E21 [PMID: 26784218 DOI: 10.3390/v8010021]
- 11 Braun R. Systems analysis of high-throughput data. *Adv Exp Med Biol* 2014; 844: 153-187 [PMID: 25480641 DOI: 10.1007/978-1-4939-2095-2_8]
- 12 吴斌, 沈自尹. 基因表达谱芯片的数据分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 68-74
- 13 Mantione KJ, Kream RM, Kuzelova H, Ptacek R, Raboch J, Samuel JM, Stefano GB. Comparing bioinformatic gene expression profiling methods: microarray and RNA-Seq. *Med Sci Monit Basic Res* 2014; 20: 138-142 [PMID: 25149683 DOI: 10.12659/MSMBR.892101]
- 14 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *肝脏* 2011; 16: 2
- 15 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 177-183
- 16 Vathipadiekal V, Wang V, Wei W, Waldron L, Drapkin R, Gillette M, Skates S, Birrer M. Creation of a Human Secretome: A Novel Composite Library of Human Secreted Proteins: Validation Using Ovarian Cancer Gene Expression Data and a Virtual Secretome Array. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4960-4969 [PMID: 25944803 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3173]
- 17 Dresen IM, Hüsing J, Kruse E, Boes T, Jöckel KH.

- Software packages for quantitative microarray-based gene expression analysis. *Curr Pharm Biotechnol* 2003; 4: 417-437 [PMID: 14683435 DOI: 10.2174/1389201033377436]
- 18 Zhou W, Zhang K, Chen D, Gao P, Wang Q. Gene microarray analyses for potential biomarkers of single and recurrent venous thromboembolism. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7358-7366 [PMID: 26397997 DOI: 10.3892/mmr.2015.4349]
 - 19 He H, Cao S, Niu T, Zhou Y, Zhang L, Zeng Y, Zhu W, Wang YP, Deng HW. Network-Based Meta-Analyses of Associations of Multiple Gene Expression Profiles with Bone Mineral Density Variations in Women. *PLoS One* 2016; 11: e0147475 [PMID: 26808152 DOI: 10.1371/journal.pone.0147475]
 - 20 Curtis RK, Oresic M, Vidal-Puig A. Pathways to the analysis of microarray data. *Trends Biotechnol* 2005; 23: 429-435 [PMID: 15950303 DOI: 10.1016/j.tibtech.2005.05.011]
 - 21 Bessarabova M, Ishkin A, JeBailey L, Nikolskaya T, Nikolsky Y. Knowledge-based analysis of proteomics data. *BMC Bioinformatics* 2012; 13 Suppl 16: S13 [PMID: 23176192 DOI: 10.1186/1471-2105-13-S16-S13]
 - 22 Backes C, Keller A, Kuentzer J, Kneissl B, Comtesse N, Elnakady YA, Müller R, Meese E, Lenhof HP. GeneTrail--advanced gene set enrichment analysis. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: W186-W192 [PMID: 17526521 DOI: 10.1093/nar/gkm323]
 - 23 Kanehisa M, Goto S, Hattori M, Aoki-Kinoshita KF, Itoh M, Kawashima S, Katayama T, Araki M, Hirakawa M. From genomics to chemical genomics: new developments in KEGG. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D354-D357 [PMID: 16381885 DOI: 10.1093/nar/gkj102]
 - 24 Diehl N, Schaal H. Make yourself at home: viral hijacking of the PI3K/Akt signaling pathway. *Viruses* 2013; 5: 3192-3212 [PMID: 24351799 DOI: 10.3390/v5123192]
 - 25 Zhang J, Yu XH, Yan YG, Wang C, Wang WJ. PI3K/Akt signaling in osteosarcoma. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 182-192 [PMID: 25704303 DOI: 10.1016/j.cca.2015.05.011]
 - 26 Rawat S, Bouchard MJ. The hepatitis B virus (HBV) HBx protein activates AKT to simultaneously regulate HBV replication and hepatocyte survival. *J Virol* 2015; 89: 999-1012 [PMID: 25355887 DOI: 10.1128/JVI.02440-14]
 - 27 Li M, Sun XH, Zhu XJ, Jin SG, Zeng ZJ, Zhou ZH, Yu Z, Gao YQ. HBcAg induces PD-1 upregulation on CD4⁺T cells through activation of JNK, ERK and PI3K/AKT pathways in chronic hepatitis-B-infected patients. *Lab Invest* 2012; 92: 295-304 [PMID: 22042085 DOI: 10.1038/labinvest.2011.157]
 - 28 Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses* 2015; 7: 1540-1557 [PMID: 25807057 DOI: 10.3390/v7031540]
 - 29 Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]
 - 30 Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor pathways during active and passive immunization. *Immunol Rev* 2015; 268: 88-103 [PMID: 26497515 DOI: 10.1111/imr.12343]

同行评价

本文研究较重要, 对乙型肝炎的研究有一定的参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展

黄宇, 梁健

■背景资料

Dieulafoy病, 是罕见引起上消化道大出血的原因之一。由于其致病机制迥异于一般消化道出血, 故应用常规抑酸方法治疗收效甚微。近十年来, 内镜止血技术蓬勃发展并已取代手术成为首选方案。其中, 内镜下金属钛夹止血迅速、疗效显著, 日益受到临床一线医生青睐。但目前尚缺乏关于内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的大宗报道。

黄宇, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

梁健, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011

黄宇, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本综述由黄宇与梁健共同完成; 黄宇主要负责参考文献的查阅和整理、文章内容的撰写和修改以及全文细节的考究和推敲; 梁健主要负责论文课题的设计、文章脉络的整理和最终成文的定稿。

通讯作者: 梁健, 教授, 主任医师, 博士生导师, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。1293363632@qq.com
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-04-30
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-08

China. 1293363632@qq.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-04-30

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

Dieulafoy's disease is one of the rare causes of upper gastrointestinal bleeding. Since its pathogenesis is different from that of common gastrointestinal bleeding, traditional acid suppression method has a poor therapeutic effect. Over the past decade, endoscopic hemostatic technologies have developed rapidly and have been vigorously recommended as the preferred method to replace surgery. Among them, endoscopic metal clamp stops bleeding quickly, has a definite curative effect distinctly, and is increasingly advocated by clinicians. However, large-sample studies on endoscopic metal titanium clamp in the treatment of bleeding in Dieulafoy disease are still lacking. This paper systematically reviews the recent advances in the treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp.

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

Key Words: Endoscopic; Metal titanium clamp; Dieulafoy's disease; Research progress

Huang Y, Liang J. Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2492-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2492.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2492>

Progress in treatment of bleeding in Dieulafoy's disease by endoscopic metal titanium clamp

Yu Huang, Jian Liang

Yu Huang, Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian Liang, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region,

■同行评议者

曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科

摘要

Dieulafoy病, 是罕见引起上消化道大出血的原因之一。由于其致病机制迥异于一般消化道出血, 故应用常规抑酸方法治疗收效甚微。近十年来, 内镜止血技术蓬勃发展并已取代手术成为首选方案。其中, 内镜下金属钛夹止血迅速、疗效显著, 日益受到临床一线医生青睐。但目前尚缺乏关于内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的大宗报道, 本文试将目前国内外运用该治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作一系统综述。

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

关键词: 内镜; 金属钛夹; Dieulafoy病; 研究进展

核心提示: 内镜下金属钛夹作为近十年来的一项治疗Dieulafoy病出血的新技术, 具有操作方便、止血快速、性能良好、创伤微小等明显优势, 其成功率可高达90%以上, 值得临床推广应用。

黄宇, 梁健. 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2492-2497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2492.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2492>

0 引言

Dieulafoy病, 即黏膜下恒径动脉综合征, 亦有别名曰Dieulafoy损伤、Dieulafoy溃疡。其由法国外科医生Georges Dieulafoy于1898年最先描述报道而得名^[1], 目前临床上通常简称为杜氏病。胃镜是Dieulafoy病的诊断标准^[2], 基于受具体病灶不同和观察者能力高低等因素影响, 尽管其内镜下表现不尽相同, 但总体而言均具有以下特点: (1)病灶位置表浅而略呈凹陷; (2)黏膜缺损微小, 有动脉呈喷射性出血或血管残端呈活动性出血抑或点状血凝块附着。Juler等^[3]、Mikó等^[4]研究表明其病理特征为黏膜糜烂或缺损如卵圆形, 约1-3 mm直径动脉残端于病灶中央突出, 其位置常不超过胃贲门下6 cm以外范围; 病灶位于胃以外脏器者不足三成, 最常见于十二指肠, 而如食管、小肠、结肠、支气管者亦有见到。Yamaguchi等^[5]、Sone等^[6]均表示其镜下成像为: (1)有别于消化性溃疡常见病灶, 其典型病灶为贲门下6 cm范围, 发于近端胃部者几逾2/3, 少见胃窦部; (2)黏膜缺损面积小而孤立, 多为2-5 mm直径; (3)缺损黏膜周

围未见明显炎症浸润; (4)血管断端突出于黏膜缺损; (5)血管裸露不时附着血痂, 抑或渗血甚至搏动性出血。另据国外文献^[7]报道, 该病内镜亦表现为: (1)孤立性黏膜缺损多呈2-5 mm直径, 周围无明显炎症; (2)病灶位于胃贲门下6 cm小弯侧内者多见; (3)裸露血管常伴血痂、渗血或搏动性出血。另有相关报道^[8], 该病有以下镜下特点: 胃小溃疡表浅略凹陷, 可伴喷射状出血及表面附有血痂之血管循行; 黏膜表面有小动脉孤立突出且呈搏动性出血, 胃腔内血液全有或全无征。Jeon等^[9]认为其胃镜下特点为: 黏膜缺损常<3 mm, 周围正常黏膜可见有动脉性喷血或微小搏动性出血; 黏膜缺损细小或有血管突出于正常周围黏膜, 伴或不伴活动性出血; 小黏膜缺损和新鲜血痂之间有细小正常黏膜过渡。而据国内相关资料报道, 该病内镜下特征表现为: 孤立性10 mm以内多呈圆形或类圆形的糜烂或浅表溃疡, 其中央可见小动脉搏动性出血, 黏膜上常显露出附有凝血块的血管。赵景涛等^[10]认为该病内镜下有以下几种表现: (1)胃小弯垂直部黏膜局灶性缺损伴喷射状出血或汗样渗血; (2)浅表凹陷胃黏膜表面附着凝血块或血痂, 时有突出孤立小动脉呈搏动性出血; (3)在无出血期间胃内会干净如故, 出血灶较为隐匿不易发现, 即所谓全有或全无征。陈其奎等^[11]研究认为该病典型内镜下表现为: (1)局部点状破损或浅表溃疡常伴点喷射状出血; (2)病灶胃黏膜中间常走行有点状血凝块或血痂附着并伴有表面渗血之血管; (3)病灶黏膜表面可有孤立搏动性出血小动脉突出; (4)少见病灶黏膜表面于活动性出血时呈点状样渗血; (5)病灶多为容易忽略微小孤立性黏膜或浅表溃疡, 中央可见破裂出血或被血栓堵塞的小动脉; (6)病灶位置不一, 多见于胃贲门小弯侧, 罕见于十二指肠、空肠或结肠等胃远端; (7)呈周期性出血, 亦即全有或全无特征。有学者^[12,13]认为其有下列几种内镜下表现: (1)贲门区黏膜喷射状出血呈局灶性缺损; (2)表面附着血痂或凝血之血管循行于浅表凹陷胃黏膜中间; (3)偶见搏动性出血之小动脉孤立突出于黏膜表面; (4)少见有黏膜于活动性出血时呈汗样渗血; (5)胃内血液呈全有或全无征。金平等^[14]研究认为此病的主要内镜所见为: (1)贲门区孤立性胃黏膜局灶性缺损伴喷射性出血; (2)附着凝血块之动脉孤立突出于<1 cm黏膜缺损; (3)搏动性喷血

■ 研究前沿

Dieulafoy病作为罕见引起上消化道大出血的原因之一, 随着近年来内镜技术的不断发展, 越来越受到临床一线医生的关注, 其报道也屡见报端。而关于其治疗则更是成为当今消化内科疾病研究的重点和热点。本文虽已对目前国内外运用内镜下钛夹治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作了系统综述, 但关于综合运用多种方法治疗Dieulafoy病出血尚缺乏大宗研究报道, 亟待后来者继续努力探索。

■ 相关报道

纵观诸家之文, 或是对Dieulafoy病进行系统综述, 或是比较几种治疗方法的疗效, 或是对有限病例进行某种治疗或联合治疗进行报道, 或是进行个案报道等, 虽各具特色, 但篇幅有限。

■ 创新盘点

本文基于近十年来国内外数十篇期刊文献的阅览、分析、比较、提炼并升华、浓缩而成。从Dieulafoy病的镜下特点及内镜下钛夹治疗的必要性、特点及原理、适应证、操作要点、疗效、优劣势等六大方面, 集各家之言、融个人之见, 尤其是在内镜下钛夹治疗的适应证、操作要点、疗效、优劣势四个方面, 更是将内镜下钛夹治疗的必要性娓娓道来, 有理可依、有据可明、有路可循、有例可鉴, 可谓独辟蹊径, 有望共飨读者, 让诸位眼前一亮。

小动脉突出于黏膜表面, 近期出血则可见病灶基底表面糜烂、喷血, 有棕褐色血栓、血痂、小动脉隆起或呈息肉状隆起。内镜下间接表现为: 胃及十二指肠球部充满搏动性渗血或新鲜血液, 黏膜表面附着血痂。冯明玉等^[15]认为其胃镜下呈现为: (1)喷射状出血(来源于<3 mm表浅黏膜缺损)或渗血或沉积有新鲜血凝块, 而周围黏膜正常; (2)不同于一般溃疡之凹陷, 小表浅黏膜缺损表面可有血管突出, 而周围黏膜表现却正常, 伴或不伴活动性出血。据近年来王远新^[16]报道该病内镜下主要特征包括: (1)孤立性2-5 mm直径黏膜缺损或糜烂周围无明显炎症; (2)黏膜缺损中央可见附着血痂血管呈喷射性或搏动性出血裸露; (3)出血间歇时仅见小圆锥样隆起于黏膜表面, 病灶隐匿。而赵德娥等^[17]认为该病内镜下至少表现出以下其中一项: (1)微小黏膜缺损或正常黏膜动脉呈喷射性出血; (2)微小黏膜缺损或正常黏膜中可见有或无活动性出血之血管残端; (3)点状新鲜血凝块附着于微小黏膜缺损或正常黏膜中。

1 内镜下金属钛夹治疗的必要性

20世纪80年代以前, 公认手术为治疗Dieulafoy病主要手段, 而局部楔形切除术则是首选^[18], 但手术需要首先明确出血灶, 且创伤大, 常作为最终选择方案。而内科保守治疗常无效^[19], 旨在为后续治疗奠定基础。目前临床上亦罕有报道指出仅仅依赖药物就能成功者, 常用内镜止血方法, 诸如热凝、激光、局部注射药物等, 均很难奏效, 且再出血率高^[20]。喷洒药物作为最常用亦最简单的内镜下止血方法^[21], 对于出血量较大者常无效。局部注射(如肾上腺素)虽有较高止血率, 但经生理盐水稀释后吸收快, 再出血风险高^[22]。与电凝、微波法一样, 局部注射也会造成黏膜损害程度加大或加深, 再出血甚至穿孔风险高, 重复性治疗困难^[23]。自1988年有报道指出Pointer等率先在内镜下治疗Dieulafoy病成功后, 内镜治疗不但深入长足发展, 还成为该病诊疗首选方案。Boron等^[24]认为, 内镜下止血是目前上消化道出血首选治疗措施, 特别是内镜下金属钛夹更被广泛用于治疗上消化道出血。

2 内镜下金属钛夹的特点及原理

作为一种非过敏性材料, 金属钛夹具有诸如轻质、高硬度、耐腐蚀和易传导等显而易见

优点, 现已普遍应用于医疗领域中。金属钛夹的用途和类型据相关报道^[25]可分为3种: (1)标记组织: MD-59; (2)固定组织: MH-858、859; (3)止血: MD-850。属Olympus系列者用于: (1)标记内镜; (2)止血: 溃疡性、<2 mm动脉性及结肠憩室出血, <1.5 cm直径息肉预防性切除出血; (3)夹闭<5 mm胃肠道穿孔。作为一种物理止血方法, 金属钛夹治疗上消化道出血的机制与外科结扎或缝合血管类同, 两者均是利用器械闭合力, 将出血血管残端及其周围组织同时夹闭, 以闭合血管、阻断血流, 最终实现成功止血。较之于外科手术, 其操作便、止血佳、创伤小、费用廉、恢复快, 且无疼痛、不良反应少、局部创伤轻、再出血率低, 亦不损伤其余消化道, 夹闭约3 wk后可自行脱落, 随粪便排出, 不会造成机体明显不适。国外的专家学者^[5,26]普遍认为钛夹止血原理犹如活检钳, 钳瓣如夹子状将小血管夹闭并脱落后仍能钳住血管残端, 并形成血凝块进而成功止血。

国内沈琰等^[20]认为与外科结扎或缝合血管一样, 其亦是一种物理机械方法, 将病灶及其周围组织箍紧阻断出血来源, 但组织既不发生凝固, 亦不会变性甚或坏死, 出血病灶愈合也不受影响, 尚能提高操作准确性, 反复操作直至达到满意止血。吴云林^[27]、季峰等^[28]认为钛夹止血原理与其他内镜止血截然不同, 是利用夹子闭合力夹紧出血血管及其周围黏膜组织, 与“外科血管结扎”有异曲同工之妙, 最终阻断血流、成功止血; 钛夹夹取组织少, 几乎没有穿孔风险, 无溃疡或使原有溃疡损伤加重之患。

3 内镜下金属钛夹的适应证

孙威等^[29]认为金属钛夹主要用于局灶性、直径2-3 mm血管破裂及溃疡性出血的治疗。因Dieulafoy病所致上消化道出血, 常为局灶性及直径<3 mm血管破裂出血, 因此只要发现出血病灶一般均可行内镜下钛夹止血, 并可重复多次钳夹, 直到止血满意。而且不管是短期观察抑或是长期随访, 内镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病小动脉出血均可达到满意效果。

4 内镜下金属钛夹的操作要点

(1)充分暴露视野: 保持清晰视野, 是成功止血的前提保障。徐显林等^[30]认为, 成功准确置入钛夹一大关键是要维持清晰视野, 否则后续止

血工作将举步维艰. 如遇上消化道大出血者应迅速补充血容量纠正休克, 并立即行急诊内镜检查, 用生理盐水(冰生理盐水易使血管收缩, 不易暴露出血灶)反复冲洗胃腔直至清除残留积血, 用电动洗胃机冲掉血凝块及残渣直至充分暴露视野; (2)适时巧妙释放钛夹: 程红等^[31]研究认为, 清洁视野明确出血病灶后, 将钛夹垂直横跨病灶并轻抵出血点, 使张开钛夹两臂中心点对准出血病灶顺势将周围黏膜一并夹住; 务必保证第一个钛夹准确夹住出血点, 否则对于喷射性或波动性出血者, 将会引起病灶局部积血影响出血点观察; (3)调整好钛夹与出血病灶接触角度: 欧若威^[32]研究表明金属夹与出血灶接触适宜角度范围为45°-90°, 而最佳角度为90°(垂直夹闭最为牢固), 小于45°止血夹易脱落或早脱落导致再出血可能. 位于胃底侧壁及十二指肠球部者, 如一时难以调至最佳角度, 可在胃镜前端装上改良透明帽以降低操作难度同时提高准确性; (4)掌握好钳夹深度: 同时钳夹破裂血管与周围深层组织, 适度用力下插(过浅则钛夹脱落早而有再出血可能, 过深则易穿孔或难脱落); (5)观察钛夹释放后状态: 程红等^[31]认为夹闭牢固指征为钛夹直立或固定, 钳夹后可反复用生理盐水冲洗以免漏掉某些出血灶, 结合运用质子泵抑制剂和/或黏膜保护剂等综合治疗可进一步提高其止血疗效.

5 内镜下金属钛夹的疗效

Dieulafoy病出血行内镜下金属钛夹钳夹治疗会受到操作水平和病灶位置等主客观因素影响, 但就一般而言, 其成功率均可达90%以上^[33]. 少有治疗无效者. 由于该技术在国内外开展早、实践多, 其止血率可实现在95%左右; 而我国起步稍晚, 临床报道也有限, 截至目前, 也只是省市一级的大型三甲医院有技术进行, 但平均有效止血率也将近85%. Ishikawa等^[34]报道其即时止血率达100.0%, 有效止血率达98.3%, 再出血率低至7.5%, 推荐其为内镜下首选止血方案. 在Gauci等^[35]看来其治疗与消化性溃疡迥然不同, 应优先考虑内镜治疗, 其有效率可逾90%, 尤其是钛夹更可以大大提高成功率. 另据相关文献^[36]报道, 与注射和热凝固治疗对比而言, 尤其是粗大血管, 金属钛夹止血更加有效、安全而可靠. 与国外相比, 国内许多临床

医务工作者们也迎头赶上. 郭世斌等^[37]报道金属夹治疗上消化道出血即时止血率为100%. 据龙威等^[38]报道, 18例Dieulafoy病上消化道大出血者金属夹止血即时止血率和存活率均可达100%. 邓传珍等^[39]通过统计学软件分析也认为钛夹治疗消化性溃疡大出血, 与单纯药物治疗组比较有非常显著差异, 患者入院12 h内止血率达90%, 输血量亦显著减少. 而王敏等^[40]报道23例Dieulafoy病中, 10例内镜下钛夹止血均成功, 止血率达100%. 欧若威^[32]开展应用金属钛夹止血治疗该病, 也取得良好效果(21例Dieulafoy病出血者均止血成功, 即时止血率100%). 另据曾斌等^[41]报道其止血成功率高达84%-100%. 王忱等^[42]在总结19例杜氏病诊断与救治经验时发现, 胃镜下止血成功率达84.2%, 中转手术率达15.8%. 据汪洋等^[43]报道金属钛夹即时止血成功率也达91.2%, 治疗后再次出血率仅为13.6%, 总的转手术几率为16.7%, 而较高再出血率考虑与诸多客观因素有关, 如活动性出血时视野不佳、难以明确出血点、病灶位置不佳等, 最终导致金属钛夹释放欠佳. 根据临床信息、内镜下表现和治疗效果, 可对Dieulafoy病出血者进行疗效评价. 性别、年龄、用药、相关疾病、有无休克以及输血用量等, 一般归属于临床信息. 而出血情况和出血灶的具体位置(胃体、胃窦、十二指肠等)则为内镜下表现. 据张晓天等^[44]研究报道, 可对治疗效果进行评判: (1)初始止血成功: 出血停止; 成功夹闭血管残端或黏附凝血块的微小黏膜缺损; (2)初始止血失败: 治疗后仍有持续性出血; (3)出血复发: 病情稳定后仍出现新发呕血和/或黑便; 收缩压突然降低(>30 mmHg); 血红蛋白持续下降(≥ 20 g/L).

6 内镜下金属钛夹的优劣势

内镜下金属钛夹可直接夹闭肉眼可见出血灶, 既能快速愈合出血灶, 又不引起伤口周围黏膜过度损伤, 方便易行、迅速准确、安全保障. 邓全军等^[45]认为其具有如下优势: (1)血流阻断迅速, 封闭创口更利于创面愈合; (2)止血准确快速; (3)局部组织损伤小, 不存在可能并发症; (4)1-3 wk后钛夹多可自行脱落, 随食渣及粪便排出体外, 不损伤肠道, 亦不碍病灶修复和愈合. 程德希等^[46]研究表明, 与其他方法相比, 其再出血率、愈合时间、大便潜血转阴

应用要点

本文将目前国内、外运用该技术治疗Dieulafoy病出血的研究进展情况作了系统综述, 对运用该技术的必要性、适应症、操作要点、疗效、优劣势等方面作了详细具体的表述, 以期帮助广大临床一线医生更好的遴选和操作, 做到成竹在胸, 了然于心, 有望推动该技术进一步发展和普及.

■名词解释

金属钛夹: 一般由纯钛丝或钛合金丝压制而成, 包括一外形呈V字形的夹体(由V字形夹合段和设置有横槽的夹持段构成)和交合成<180度钝角的夹合段以及夹持段。夹体的夹持段内侧面设置有横槽, 夹体内侧有一条沟槽。他结构设计合理、使用方便可靠、夹持性能好、夹持后不会移位, 临床上主要用于行腹腔镜手术时夹闭腔内组织, 亦多适用于结扎胆囊肿管、胆囊动脉等。

时间、治愈率及生活质量等方面, 均有明显优势: 可直接截断血流, 封闭创面, 最终促进创口愈合; 即使再出血, 仍可反复钳夹直至止血。另有研究^[44]报道, 异于硬化剂注射和热凝, 钛夹对出血病变周围组织损伤明显要小, 其止血迅速亦不会形成局部较大坏死性溃疡。在肖梅等^[47]看来, 金属钛夹尚能为栓塞治疗和外科手术定位病灶, 在止血失效时为后续治疗奠定基础。

病灶和术者对内镜下行金属钛夹治疗影响大, 其偏向于治疗柔软性好、无瘢痕化的病灶, 且对术者操作技术要求高, 若一时钳夹疏忽尚有再出血可能, 为安全起见亦应常规备急诊手术。向阳^[48]分析认为金属钛夹止血有如下不足: (1)不适于十二指肠球腔变形狭小和纤维化者; (2)若钳夹不牢固, 夹子脱落过早或易脱落则有再出血可能; (3)由于空间不足或病灶与钛夹难以垂直, 导致钛夹释放困难或固定不良, 位于十二指肠球部大弯侧, 尤其是靠近幽门侧出血灶者, 止血效果欠佳。颜丽萍等^[49]研究认为: (1)基于病灶基底硬、止血夹难闭合及易脱落等诸多因素影响, 病灶纤维化者效果欠佳; (2)受视野暴露欠佳、金属夹打开幅度不足所致, 十二指肠腔狭小或变形者亦不适用; (3)为避免血压陡增引起再出血可能, 合并高血压者需同时注意监控。理论上说, 用该技术后亦存在再出血可能^[50]。原因如下: (1)操作不佳常难以夹闭切线位出血灶; (2)病变纤维化者不宜用; (3)无法解决恒径动脉及其附近血供问题。

7 结论

内镜下金属钛夹作为近十年来的一项治疗Dieulafoy病出血的新技术, 具有操作方便、止血迅速、性能良好、创伤微小等明显优势, 值得临床推广应用。

8 参考文献

- Bhatia P, Hendy MS, Li-Kam-Wa E, Bowyer PK. Recurrent embolotherapy in Dieulafoy's disease of the bronchus. *Can Respir J* 2003; 10: 331-333 [PMID: 14530826 DOI: 10.1155/2003/729714]
- Romãozinho JM, Pontes JM, Lérias C, Ferreira M, Freitas D. Dieulafoy's lesion: management and long-term outcome. *Endoscopy* 2004; 36: 416-420 [PMID: 15100950 DOI: 10.1055/s-2004-814322]
- Juler GL, Labitzke HG, Lamb R, Allen R. The pathogenesis of Dieulafoy's gastric erosion. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 195-200 [PMID: 6199971]
- Mikó TL, Thomázy VA. The caliber persistent artery of the stomach: a unifying approach to gastric aneurysm, Dieulafoy's lesion, and

- submucosal arterial malformation. *Hum Pathol* 1988; 19: 914-921 [PMID: 3042598 DOI: 10.1016/s0046-8177(88)80006-6]
- Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Imao Y, Aoki K, Morita Y, Miura M, Morozumi K, Ishida H, Takahashi S. Short-term and long-term benefits of endoscopic hemoclip application for Dieulafoy's lesion in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 653-656 [PMID: 12709692 DOI: 10.1067/mge.2003.183]
- Sone Y, Kumada T, Toyoda H, Hisanaga Y, Kiriya S, Tanikawa M. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449-453 [PMID: 15844024 DOI: 10.1055/s-2005-861288]
- Burley RM, Gavrielides I. Dieulafoy lesion presenting as severe anaemia in a soldier. *J R Army Med Corps* 2014; 160: 56-57 [PMID: 24535978 DOI: 10.1136/jramc-2013-000062]
- Gomerčić Palčić M, Ljubičić N. Mini-loop ligation of a bleeding duodenal Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3505-3507 [PMID: 23801846 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3505]
- Jeon HK, Kim GH. Endoscopic Management of Dieulafoy's Lesion. *Clin Endosc* 2015; 48: 112-120 [PMID: 25844338 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.112]
- 赵景涛, 刘玉兰. 21世纪医师丛书-消化内科分册. 第1版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2000: 70
- 陈其奎, 何兴祥, 朱兆华. 消化疾病诊断学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 418
- 黄传亮, 于秀华, 宗跃彩. 内镜诊治Dieulafoy病急性上消化道大出血11例分析. *哈尔滨医药* 2008; 28: 20
- 吴艳姣. 内镜诊治杜氏病21例临床分析. *中国现代医药杂志* 2008; 10: 80-81
- 金平, 黄小娥, 朱键勇, 鄢时国. 十二指肠降部Dieulafoy病1例. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 682
- 冯明玉, 尉迟敏. 上消化道Dieulafoy病变的临床表现与胃镜分析. *临床和实验医学杂志* 2009; 8: 96-97
- 王远新. Dieulafoy病致消化道出血的诊治. *中国临床医生* 2012; 40: 15-18
- 赵德娥, 张辉, 苗涛, 朱天兴. Dieulafoy病34例临床及内镜下诊治分析. *临床急诊杂志* 2013; 14: 256-257
- 贾爱国. 胃镜下金属钛夹治疗Dieulafoy病变出血的临床研究. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 1034-1035
- Stojakov D, Velicković D, Sabljak P, Bjelović M, Ebrahimi K, Spica B, Sljukić V, Pesko P. Dieulafoy's lesion: rare cause of massive upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Iugosl* 2007; 54: 125-129 [PMID: 17633872 DOI: 10.2298/aci0701125s]
- 沈琰, 孙梅, 夏金荣. 内镜止血夹治疗急性上消化道大出血的临床研究. *中国内镜杂志* 2001; 7: 53-54
- 吴江山, 阮素莲, 韦秀芳. 急性非静脉曲张性上消化道出血的不同内镜治疗方法比较. *吉林医学* 2011; 32: 7300-7301
- 蒋伟, 沈云志, 汪良芝. 急诊内镜对Dieulafoy病的诊治价值. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 368-369
- 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 700-703
- Boron B, Mobarhan S. Endoscopic treatment of Dieulafoy hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 518-520 [PMID: 3500201 DOI: 10.1097/00004836-198710000-00005]
- 张莲梅, 赵植, 张宁. 钛夹在消化道出血性疾病中的临床应用. *中国民康医学* 2008; 20: 92-97
- Linhares MM, Filho BH, Schraibman V, Goitia-

- Durán MB, Grande JC, Sato NY, Lourenço LG, Lopes-Filho GD. Dieulafoy lesion: endoscopic and surgical management. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 1-3 [PMID: 16552369 DOI: 10.1097/01.sle.0000202191.59322.5f]
- 27 吴云林. 消化内科新进展. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 144-148
 - 28 季峰, 徐萍, 许国强, 陈李华, 陈卫星, 厉有名. 金属钛夹治疗急性非静脉曲张性消化道大出血. *中华消化杂志* 2005; 25: 567-568
 - 29 孙威, 王强. Dieulafoy病诊治进展. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 494-497
 - 30 徐显林, 张印, 刘翠青, 徐静华. 内镜下钛夹钳夹治疗Dieulafoy病出血的体会. *现代消化及介入诊疗* 2012; 17: 46-47
 - 31 程红, 王辉. 经内镜金属钛夹止血治疗上消化道Dieulafoy病. *实用医药杂志* 2012; 29: 784-785
 - 32 欧若威. 内镜金属钛夹治疗Dieulafoy病出血诊疗分析. *医学临床研究* 2007; 24: 480-481
 - 33 Eltawansy SA, Thyagarajan B, Baig N. Dieulafoy lesion in the ascending colon presenting with gastrointestinal bleeding and severe anemia complicated by a coexisting severe resistant chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Case Rep Gastrointest Med* 2014; 2014: 203678 [PMID: 25405040 DOI: 10.1155/2014/203678]
 - 34 Ishikawa S, Inaba T, Wato M, Takashima S, Mizushige T, Izumikawa K, Miyoshi M, Kawai K. Exposed blood vessels of more than 2 mm in diameter are a risk factor for rebleeding after endoscopic clipping hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer. *Dig Endosc* 2013; 25: 13-19 [PMID: 23286251 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01333.x]
 - 35 Gauci J, Galea S, Galea J, Schembri M. Extragastroic Dieulafoy's lesion. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: [PMID: 25216921 DOI: 10.1136/bcr-2014-204627]
 - 36 Nojkov B, Cappell MS. Gastrointestinal bleeding from Dieulafoy's lesion: Clinical presentation, endoscopic findings, and endoscopic therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 295-307 [PMID: 25901208 DOI: 10.4253/wjge.v7.i4.295]
 - 37 郭世斌, 谭育红, 马静. 经内镜金属夹钳夹术治疗上消化道出血. *中国内镜杂志* 2002; 8: 31-32
 - 38 龙威, 赵燕萍. 金属夹法治疗胃Dieulafoy病致上消化道大出血探讨. *临床内科杂志* 2004; 21: 98
 - 39 邓传珍, 朱惠明, 张转好. 经内镜放置钛夹治疗消化性溃疡大出血效果观察. *广西医学* 2004; 26: 324-326
 - 40 王敏, 杨丽华, 缪林. 老年人Dieulafoy病23例内镜诊治分析. *中国老年学杂志* 2006; 26: 1743-1744
 - 41 曾斌, 姚育红, 胡光胜, 戴勇, 廖爱军. 内镜下金属夹治疗非静脉曲张性消化道出血的疗效观察. *中国内镜杂志* 2011; 17: 1338-1340
 - 42 王忱, 王娟, 侯学忠, 关斌. 胃黏膜下恒径小动脉破裂大出血的诊断治疗分析. *临床军医杂志* 2013; 41: 613-614, 617
 - 43 汪洋, 盛显仓. 内镜下三种不同方法治疗Dieulafoy病出血效果观察. *中国乡村医药杂志* 2014; 21: 26-27
 - 44 张晓天, 郝玉川, 孙思予. 内镜下止血夹治疗上消化道Dieulafoy病的近期和远期疗效观察. *内蒙古医学杂志* 2005; 37: 886-888
 - 45 邓全军, 李永芹, 谢立群, 任万英, 李华. 内镜下金属钛夹联合纤维蛋白胶治疗Dieulafoy病上消化道出血疗效观察. *中华实用诊断与治疗杂志* 2010; 24: 1212-1213
 - 46 程德希, 陈会松. 急诊胃镜钛夹术对老年Dieulafoy病的疗效评价. *实用医学杂志* 2007; 23: 713-714
 - 47 肖梅, 王巧民, 郑邦海, 贾勇, 吴正祥, 张开光, 丁西平, 张明黎, 解丽. 急诊胃镜金属钛夹治疗Dieulafoy病35例疗效观察. *安徽医药* 2011; 15: 742-743
 - 48 向阳. 内镜下金属钛夹治疗上消化道Dieulafoy病的临床分析. *医药论坛杂志* 2012; 33: 77-78
 - 49 颜丽萍, 牛宏力, 苏芝群, 唐建光, 刘晓敏. 经内镜金属夹治疗Dieulafoy病. *中国内镜杂志* 2008; 14: 647-648, 651
 - 50 张广坛, 张学东. 胃Dieulafoy病诊断与治疗. *中华实用诊断与治疗杂志* 2011; 25: 197-198

■同行评价

本文对国内外有关内镜下钛夹治疗Dieulafoy病出血的报道进行综述, 具有比较重要的临床参考价值, 可帮助广大临床一线医生对该技术进行更好的认识 and 了解, 有望推动该技术的进一步发展和普及, 进一步提高治疗Dieulafoy病出血的成功率。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖

■背景资料

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 其发病率高, 死亡率亦高。其中, 炎症性肠病是引发结直肠癌最主要的风险因素之一, 结肠炎相关性结直肠癌的发病机制及临床诊断、治疗思路一直是人们关注的重点。

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

陈倩云, 主要从事中西医结合消化病方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503433。

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由陈倩云完成; 文章修改由范恒完成; 总体思路与论文设计由张丽娟完成; 文献收集由杨佳、徐萌及彭颖完成。

通讯作者: 张丽娟, 主治医师, 430022, 湖北省武汉市汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. 614365168@qq.com

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-06-08

Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer

Qian-Yun Chen, Li-Juan Zhang, Heng Fan, Jia Yang, Meng Xu, Ying Peng

Qian-Yun Chen, Li-Juan Zhang, Heng Fan, Jia Yang, Meng Xu, Ying Peng, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliate to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81503433.

Correspondence to: Li-Juan Zhang, Attending Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliate to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Hankou Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. 614365168@qq.com

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-22

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-06-08

Abstract

Chronic inflammation can induce the formation of a wide variety of tumors. Inflammatory bowel disease is one of the major risk factors for colorectal cancer. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) can promote the invasion and metastasis of a variety of cancer cells, including colorectal cancer cells. Different kinds of inflammatory cytokines produced in inflammatory bowel disease could mediate the activation of EMT through a series of pathways, and thus promote the occurrence and development of colitis associated colorectal cancer. This article explores the relationship among EMT, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer, with an aim to provide new ideas and methods for the clinical treatment of colitis associated colorectal cancer.

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

Key Words: Epithelial-mesenchymal transition; Inflammatory bowel disease; Colitis-associated colorectal cancer; Review

Chen QY, Zhang LJ, Fan H, Yang J, Xu M, Peng Y. Epithelial-mesenchymal transition, inflammatory bowel disease and colitis associated colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2498-2505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2498>

摘要

慢性炎症可以诱导多种肿瘤的发生。其

■同行评议者

周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普通外科

中, 炎症性肠病是引发结直肠癌的最主要风险因素之一. 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可以促进包括结直肠癌在内的多种肿瘤细胞的侵袭、转移. 而炎症性肠病慢性炎症中产生的多种炎症细胞因子又能通过一系列途径介导EMT的活化, 从而促进结肠炎相关性结直肠癌的发生、发展. 本文就近年来EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究作一综述, 旨在探讨EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系, 同时为结肠炎相关性结直肠癌的临床治疗提供新的思路和方法.

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

关键词: 上皮间质转化; 炎症性肠病; 结肠炎相关性结直肠癌; 综述

核心提示: 本文阐述了上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的最新研究进展, 探讨了EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系, 对结肠炎相关性结直肠癌的临床和研究有重要价值.

陈倩云, 张丽娟, 范恒, 杨佳, 徐萌, 彭颖. EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2498-2505 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2498>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三大高发癌症, 在发达国家和我国恶性肿瘤中位列第二, 在全球疾病死因中排列第四^[1]. CRC第I-II C阶段的5年生存率为59%-74%, 而到晚期第IV阶段的5年生存率仅为6%^[2]. 发生CRC最主要的风险因素包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌综合征. 其中IBD与结肠炎相关性结直肠癌(colitis associated colorectal cancer, CAC)关系的研究一直备受瞩目^[3].

IBD是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 众所周知, 多种肿瘤的发生都是由慢性炎症性疾病引发, 慢性炎症

通过提供细胞因子、趋化因子、生长因子等多种生物活性因子而成为肿瘤的诱导者. IBD相关性肿瘤就是一个从局部的、长期的炎症发展为肿瘤的典型. IBD发展至CRC往往要经历“炎症-不典型增生-癌症”的序列演进. 据统计, 肠道感染和慢性炎症导致结肠肿瘤的比例达到25%. UC和CD能明显增加患者患CAC的风险, 而相比于CD, UC患者发展为CAC的风险更大, 且IBD男性患者的CAC发病率更高^[3]. Eaden等^[4]和Rubin等^[5]基于116例来自几个不同国家的UC患者, 分析发现其患CAC的比例达到3.7%, 且随着UC病程的延长, 其累计风险增加. UC患者病程10年、20年、30年相对应的患CAC的风险分别增加2%, 8%, 18%, 而CD患者30年病程的累计风险达8%. Jess等^[6]报道, UC使CAC的发病率增加2.4倍. 此外, IBD炎症的病变部位也与患CAC的风险密切相关, 相比于直肠炎和直肠乙状结肠炎, 左半结肠炎和全结肠炎患者发展成CAC的风险更大^[3].

1 上皮间质转化概述

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过特定的程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. EMT主要特征是上皮标志物的丢失和间质特性的获得. 表现为上皮细胞极性、细胞间黏附作用和细胞连接的缺失, 其中最具代表的是维持细胞极性和细胞间紧密连接的E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调, 细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白(vimentin)为主的细胞骨架及形态上具有间质细胞的特征, 从而获得较高的迁移和侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力. EMT细胞生物学进程主要参与胚胎发育和器官的形成, 器官的纤维化和组织(创伤)的修复重建, 肿瘤的侵袭转移等. Thiery等^[7]认为, EMT过程不仅与慢性间质性炎症密切相关, 其也可能是上皮细胞对微环境改变所作出的适应性反应. 因此, EMT在生理过程和病理性反应中均发挥着重要作用.

EMT过程是由一系列细胞因子和生长因子共同调节完成. 在其进程中, 上游信号通过肿瘤基质的生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 转化生长因子(transforming growth factor, TGF-β), 成纤维细胞生长因子

■ 研究前沿

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在生理过程和病理性反应中均发挥着重要作用. 目前关于EMT的研究热点主要集中在肿瘤方面, EMT活化可促进肿瘤的侵袭和转移. 而慢性炎症环境中的多种炎症因子上调均参与EMT的活化, 这是否是炎症性肠病向结肠炎相关性结直肠癌转化的关键环节, 有待进一步探讨.

■ 创新盘点

EMT在肿瘤发生发展中的作用一直备受瞩目。本文从EMT活化的一系列途径入手,探讨了其在炎症性肠病发展为结肠炎相关性结肠癌过程中可能的作用机制,为结肠炎相关性结肠癌的发生、发展及治疗均有较好的指导意义。

(fibroblast growth factor, FGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 导致转录因子锌指蛋白E盒(Zeb)、Twist、Snail1/2、Slug等的活化, 直接或间接地抑制E-钙黏蛋白的表达, 从而破坏细胞与细胞间的紧密连接, 细胞骨架和连接支架的稳定性, 促进EMT的发生发展^[8-11]。同时, EMT的发生还涉及一系列信号转导通路的协同作用, 如Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路, TGF- β /Smad通路, PI3K/AKT通路, 整合素通路, Notch通路, Src通路, IL-6/STAT3通路以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路等^[12]。各种细胞外信号通过与细胞表面的特异性受体结合, 将信号传入胞内, 再通过相应的胞内信号转导通路, 活化核内的转录因子, 调控基因表达, 最终实现EMT。

近年来, EMT在肿瘤中的研究取得了较大进展, 研究^[7,13-16]显示, EMT可使肿瘤细胞抵抗凋亡, 获得侵袭和转移能力, 而且能促进肿瘤干细胞的形成和提高肿瘤细胞的耐药性, 最终在肿瘤晚期促进肿瘤的远处侵袭和转移。然而, EMT是一个瞬时性动态变化的过程, 其可能只在肿瘤细胞中一个微小的部位运行, 这意味着如果未采集到EMT表达过程的肿瘤组织学样本, 将无法识别并检测EMT过程中基因组的改变^[7]。Koay等^[17]研究显示, 原发性肿瘤和其相应的转移瘤表现出上皮间质的混合表型, 位于肿瘤中心的细胞E-钙黏蛋白和 β -catenin的表达阳性, 而外围的肿瘤细胞则呈现出典型的EMT表型特征, 表现为细胞表面E-钙黏蛋白的丢失和波形蛋白的上调。故目前关于EMT的研究尚集中在体外实验及动物模型中, 主要原因之一在于在临床患者中捕获EMT这一瞬时性的过程仍是一个有待突破的技术性难题。

2 EMT与IBD

2.1 EMT与UC 既然肿瘤的侵袭转移属性与EMT的活化密切相关, 而多种肿瘤的发生又由慢性炎症和感染性疾病所诱发, 如NF- κ B、STAT3、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、TGF- β 、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-10等启动因子均参与了肿瘤相关性炎症(cancer-related inflammation, CRI), 那么UC引起的慢性炎症与EMT之间又有怎样的联系呢? 研究^[18]发现, IBD患者的肠黏膜组织中可发现高水平的IL-6、TGF- β ; 在UC患者肠

黏膜中TNF- α 水平与黏膜的肿胀程度呈正相关。而促炎症性细胞因子TNF- α 、IL-6的增强和炎症介质TGF- β 均能引发EMT的活化。其中, TGF- β 通过调节EMT参与胚胎形成、纤维化和肿瘤的进展^[19-22]; TNF- α 、IL-6则通过协同推进TGF- β 信号通路, 间接促进EMT进展^[23,24]。同时, TNF- α 和IL-6还能促进炎症通路NF- κ B的活化, 调节EMT过程中转录因子Zeb1/2、Twist、Snail1/2的表达^[25,26]。此外, TNF- α 也能通过刺激IL-8的表达, 从而加快TGF- β 诱导EMT^[23]。EMT的发生和维持也需要炎症通路NF- κ B的活化。NF- κ B通过上调转录因子Zeb1/2、Snail等, 从而抑制E-钙黏蛋白, 桥粒蛋白等上皮特定基因的表达, 促进波形蛋白等间质特性基因的表达^[27,28]。因此, 有人认为抑制NF- κ B通路通过下调EMT进程, 可能会部分阻断肿瘤的进展, 入侵和转移^[12]。此外, 研究^[29]还发现炎症反应过程中产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)亦可以促进EMT的活化, 这可能与ROS诱导TGF- β 表达, 活化TGF- β /Smad信号通路有关。近期Zhao等^[30]对29例活动期和非活动期UC患者肠黏膜组织切片进行研究发现, EMT信号通路的标记基因和蛋白仅在UC活动期患者中显著上调, 提示这部分患者有向CAC转化的可能。由此我们推测, UC慢性炎症过程中炎症因子的上调, 通过激活相关炎症信号通路, 调节EMT相关转录因子, 从而诱导和促进EMT的发生, 这可能是UC向CAC转化的关键环节。

2.2 EMT与CD EMT与CD之间亦存在着密切联系。肠纤维化是CD患者的一个主要并发症。而研究发现, EMT是激活成纤维细胞的关键因素, 其在心脏、肺、肝、肾、肠等多种器官的纤维化过程中发挥着重要作用^[31-35]。Flier等^[35]发现, EMT可以直接促进TNBS诱导的CD大鼠模型肠纤维化, 而无论在体外还是TNBS模型大鼠体内, TGF- β 拮抗剂均能抑制EMT和肠道纤维化。Scharl等^[36]研究显示, EMT参与IBD的发病机制, 尤其是CD引起的肠纤维化和瘘管的形成, 故抑制EMT可能对改善IBD的临床预后具有重要意义。近年来, microRNA在EMT和IBD中的作用备受关注。Gregory等^[37]发现miR-200和miR-205能抑制EMT转录因子Zeb1和Zeb2, 从而抑制EMT。也有研究显示过表达miR-200b, 一方面作用于Zeb1增强E-

应用要点

本文通过综述EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌的研究进展, 探讨EMT可能是炎症性肠病引发结肠炎相关性结直肠癌的关键环节, 设想干预这一环节是否能减少结肠炎相关性结直肠癌的发生发展, 为结直肠癌的治疗提供新思路和方法。

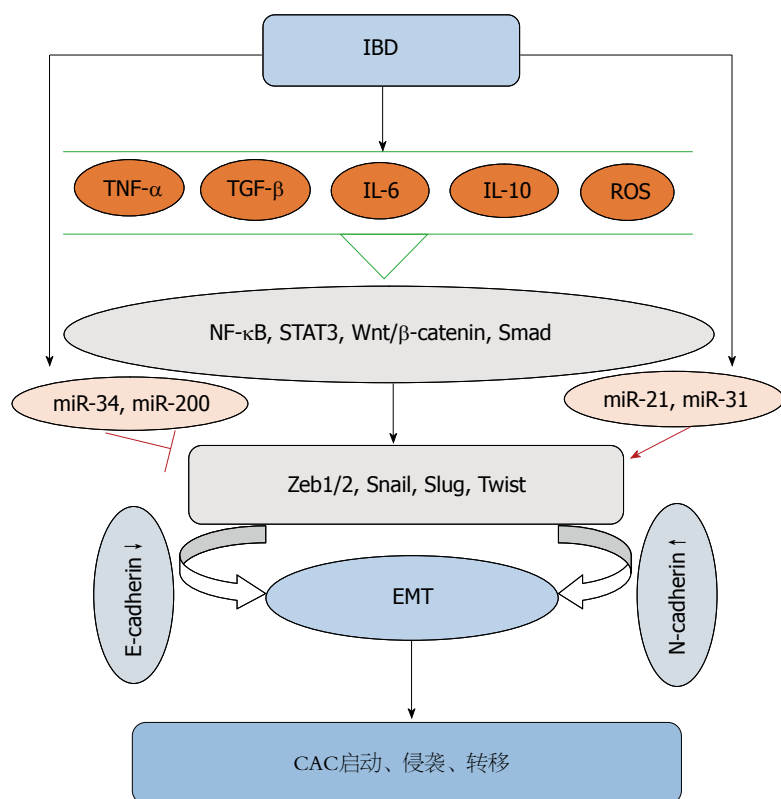


图1 EMT在IBD向CAC转化的过程中起的作用. IBD: 炎症性肠病; EMT: 上皮间质转化; TGF- β : 转化生长因子 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; ROS: 活性氧; NF- κ B: 核因子- κ B; CAC: 结肠炎相关性结直肠癌。

钙黏蛋白表达, 另一方面通过调节Smad2减少波形蛋白表达, 从而起到显著抑制EMT的作用^[38]. Chen等^[39]体外实验发现miR-200b能改善TGF- β 诱导的EMT和肠上皮细胞纤维化, 而在CD肠纤维化患者血清中可检测到过表达的miR-200b, 提示miR-200b可作为临床CD并发肠纤维化的一个诊断标志物. 目前关于EMT与CD关系的研究尚集中在引起肠纤维化方面, 而EMT是否能介导CD向CAC转化仍不清楚。

3 EMT与CAC

3.1 炎症细胞因子介导EMT参与CAC 慢性炎症参与了多种肿瘤的启动、增殖、侵袭、转移和凋亡等各个阶段. 而EMT是“炎-癌”链中的重要事件. EMT促进CAC的发生、发展和转移. 而多种参与炎症的细胞因子在EMT介导的CAC中亦发挥着关键作用. 大量研究^[40]证明, TGF- β 通过各种直接或间接途径参与EMT, 促进CAC的进展. TGF- β 能调控炎症发展, 诱导肿瘤细胞凋亡, 同时也是在炎症微环境中促进上皮细胞向间质细胞转化的潜在诱导因素^[41]. 同时, TGF- β 能诱导EMT中Zeb1、Zeb2、Snail等

转录因子的表达, 参与结肠上皮EMT的启动和发生. Grivennikov等^[42]证实, IL-6能通过细胞内TGF- β 信号通路增加结肠上皮细胞的恶性转变; 而IL-10在活化STAT3后亦能通过TGF- β 信号启动上述转变^[43]. 又有研究^[44]发现, 在IL-10缺失的CAC小鼠模型中, 结肠癌的发生率仅为65%, 且相比于野生型小鼠, CAC小鼠中TGF- β 水平明显增高, 这进一步提示IL-10和TGF- β 与CAC的发生密切相关. 在IBD小鼠模型中, TNF- α 、IL-6两种促炎性细胞因子均参与了CAC的启动和进展^[45,46]. TNF- α 一方面能抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤侵袭和转移; 另一方面依赖于细胞内NF- κ B信号通路, 促进结肠上皮细胞的增殖分化, 从而在CAC中扮演重要角色^[47]. 此外, TNF- α 能抑制糖原合成激酶-3 β (glycogen synthesis kinase-3 β , GSK-3 β), 活化Wnt/ β -catenin信号通路, 从而促进结肠上皮细胞向间质细胞转化, 而这一转化过程是结肠癌得以进展所必需的. Wang等^[48]体外实验证明, TNF- α 通过增加转录因子Snail的表达, 促进人结肠癌(human colon tumor, HCT)116细胞E-钙黏蛋白表达的减少和N-钙黏蛋白表达量的增加, 诱导HCT116细胞的EMT过程, 促进结

名词解释

肿瘤相关性炎症: 是指与肿瘤发生、进展具有密切相关性的一类炎症, 尤其是慢性炎症。其中炎症调节因子及其炎症效应细胞在炎症与肿瘤相互关系中发挥着重要作用。

直肠癌的入侵和转移, 这一级联反应说明Snail转录因子对TNF- α 诱导EMT的发生至关重要。由此可见, IBD中的炎性细胞因子可以活化EMT, EMT又能启动CAC, 并在CAC的晚期阶段促进CAC的侵袭和转移(图1)。

3.2 MicroRNA介导EMT参与CAC microRNAs (miRNAs)是一类存在于真核生物中的内源性非编码小分子单链RNAs, 长约19-24个核苷酸。miRNAs主要通过与其靶信使RNA(mRNA)的3'非编码区直接结合, 降解靶RNA或抑制其翻译, 进而在转录后水平影响目的基因的表达。miRNAs参与生命过程中一系列重要进程, 包括早期发育、细胞增殖、分化、凋亡和新陈代谢等。多种miRNAs, 如miR-200家族、miR-205、miR-155等均能参与诱发或逆转EMT过程。

研究^[49]发现, miRNAs一方面能调控癌基因和肿瘤抑制因子的表达, 另一方面, 又能自身充当癌基因和肿瘤抑制因子的功能, 从而参与CRC的发病。部分miRNAs能调节E-钙黏蛋白、波形蛋白, Zeb的表达, 调控EMT参与CRC的发病。Cai等^[50]在体外用TGF- β 刺激人结肠癌细胞(HT-29)建立EMT模型, 并采用miRNAs抑制因子敲除miRNAs, 从而监测miRNAs对EMT的影响。研究证实, 敲除miR-200b能明显减少上皮标志物的表达, 增加间质型细胞标志物的表达, 提示在HT-29细胞中, miR-200b通过抑制Zeb1的表达抑制EMT过程。Cottonham等^[51]用TGF- β 诱导LIM1863大肠癌细胞株EMT过程, 发现显著升高的miR-21和miR-31能促进这一过程。此外, miR-9和miR-335通过直接抑制E-钙黏蛋白和SOX4(SRY-related HMG-box4), 促进CRC的转移^[52]。人体抑癌基因p53能明显诱导miR-34家族成员的表达, 而miR-34a和miR-34b/c直接抑制诱导EMT的转录因子Snail, 参与抑制EMT^[53,54]。Rokavec等^[55]建立氧化偶氮甲烷联合葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的结肠炎相关性肠道肿瘤模型发现, 相比于野生小鼠, miR-34a缺陷的小鼠中IL-6R、p-STAT3、Snail上调, 肿瘤得以进展。故p53依赖的miR-34a能通过抑制IL-6R/STAT3/miR-34a反馈环来抑制肿瘤进展。

4 结论

EMT是IBD与CAC发生发展的中间环节, EMT在IBD与CAC之间搭建了良好的桥梁, 使“炎-

癌”序列得以进展。鉴于EMT在IBD和CAC进程及肿瘤的侵袭转移中扮演的关键角色, 探索新的EMT调节因子, 阻断或抑制EMT的关键调控因素, 可以阻断炎症-肿瘤过程的进展, 对减缓或抑制CAC的发生发展及远处转移有重要临床意义。同时更好地阐明EMT与IBD和CAC之间的关系, 也能为CAC的治疗提供新的思路和方法。但EMT是否是CAC发生发展的唯一环节尚未证实, EMT参与结直肠癌变的具体机制仍需进一步探讨研究。同时, 在人体病变部位捕获EMT这一瞬时性过程的技术性难题有待攻克。

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 3 Sobczak M, Fabisiak A, Murawska N, Wesołowska E, Wierzbicka P, Wlaziński M, Wójcikowska M, Zatorski H, Zwolińska M, Fichna J. Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 766-775 [PMID: 25149979 DOI: 10.1016/j.pharep.2014.04.005]
- 4 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535 [PMID: 11247898 DOI: 10.1136/gut.48.4.526]
- 5 Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol* 2012; 3: 107 [PMID: 22586430 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00107]
- 6 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
- 7 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 8 Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, Dimmler A, Bauer K, Sultan A, Hlubek F, Jung A, Strand D, Eger A, Kirchner T, Behrens J, Brabletz T. The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 537-544 [PMID: 18199550 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5682]
- 9 Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, Savagner P, Gitelman I, Richardson A, Weinberg RA. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell* 2004; 117: 927-939 [PMID: 15210113 DOI: 10.1016/j.cell.2004.06.006]

- 10 Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011; 147: 992-1009 [PMID: 22118458 DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.016]
- 11 Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, Engel P, Postigo A. ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* 2010; 29: 3490-3500 [PMID: 20418909 DOI: 10.1038/onc.2010.102]
- 12 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.5.2689]
- 13 Gal A, Sjöblom T, Fedorova L, Imreh S, Beug H, Moustakas A. Sustained TGF beta exposure suppresses Smad and non-Smad signalling in mammary epithelial cells, leading to EMT and inhibition of growth arrest and apoptosis. *Oncogene* 2008; 27: 1218-1230 [PMID: 17724470 DOI: 10.1038/sj.onc.1210741]
- 14 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 15 Morel AP, Lièvre M, Thomas C, Hinkal G, Ansieau S, Puisieux A. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2008; 3: e2888 [PMID: 18682804 DOI: 10.1371/journal.pone.0002888]
- 16 Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* 2010; 29: 4741-4751 [PMID: 20531305 DOI: 10.1038/onc.2010.215]
- 17 Koay MH, Crook M, Stewart CJ. Cyclin D1, E-cadherin and beta-catenin expression in FIGO Stage IA cervical squamous carcinoma: diagnostic value and evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology* 2012; 61: 1125-1133 [PMID: 23190089 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04326.x]
- 18 Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185 [PMID: 24901008 DOI: 10.1155/2014/149185]
- 19 Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009; 19: 156-172 [PMID: 19153598 DOI: 10.1038/cr.2009.5]
- 20 Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1321-1332 [PMID: 15855634 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62351-6]
- 21 Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF- β Paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett* 2013; 341: 30-40 [PMID: 23474494 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.048]
- 22 Yamagishi T, Ando K, Nakamura H, Nakajima Y. Expression of the Tgf β 2 gene during chick embryogenesis. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; 295: 257-267 [PMID: 22190426 DOI: 10.1002/ar.22400]
- 23 Bates RC, Mercurio AM. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 1790-1800 [PMID: 12802055 DOI: 10.1091/mbc.E02-09-0583]
- 24 Abulaiti A, Shintani Y, Funaki S, Nakagiri T, Inoue M, Sawabata N, Minami M, Okumura M. Interaction between non-small-cell lung cancer cells and fibroblasts via enhancement of TGF- β signaling by IL-6. *Lung Cancer* 2013; 82: 204-213 [PMID: 24011634 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.008]
- 25 Maier HJ, Schmidt-Strassburger U, Huber MA, Wiedemann EM, Beug H, Wirth T. NF-kappaB promotes epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 295: 214-228 [PMID: 20350779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.03.003]
- 26 Kumar M, Allison DF, Baranova NN, Wamsley JJ, Katz AJ, Bekiranov S, Jones DR, Mayo MW. NF- κ B regulates mesenchymal transition for the induction of non-small cell lung cancer initiating cells. *PLoS One* 2013; 8: e68597 [PMID: 23935876 DOI: 10.1371/journal.pone.0068597]
- 27 Wu ST, Sun GH, Hsu CY, Huang CS, Wu YH, Wang HH, Sun KH. Tumor necrosis factor- α induces epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells via a nuclear factor kappa B-independent mechanism. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 236: 1022-1029 [PMID: 21856755 DOI: 10.1258/ebm.2011.011058]
- 28 Tang FY, Pai MH, Chiang EP. Consumption of high-fat diet induces tumor progression and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer in a mouse xenograft model. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 1302-1313 [PMID: 22221675 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.07.011]
- 29 Wang Z, Li Y, Sarkar FH. Signaling mechanism(s) of reactive oxygen species in Epithelial-Mesenchymal Transition reminiscent of cancer stem cells in tumor progression. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010; 5: 74-80 [PMID: 19951255 DOI: 10.2174/157488810790442813]
- 30 Zhao X, Fan J, Zhi F, Li A, Li C, Berger AE, Boorgula MP, Barkataki S, Courneya JP, Chen Y, Barnes KC, Cheadle C. Mobilization of epithelial mesenchymal transition genes distinguishes active from inactive lesional tissue in patients with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 4615-4624 [PMID: 26034135 DOI: 10.1093/hmg/ddv192]
- 31 Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 952-961 [PMID: 17660828 DOI: 10.1038/nm1613]
- 32 Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, Sheppard D, Chapman HA. Alveolar epithelial cell mesenchymal

同行评价

本文较为详细地探讨了EMT与炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌之间的关系, 为结直肠癌的进一步深入研究提供了新的理论依据。文章思路新颖, 文笔流畅, 内容较好。

- transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13180-13185 [PMID: 16924102 DOI: 10.1073/pnas.0605669103]
- 33 Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 103-116 [PMID: 21845400 DOI: 10.1007/s00441-011-1227-1]
- 34 Zeisberg M, Yang C, Martino M, Duncan MB, Rieder F, Tanjore H, Kalluri R. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282: 23337-23347 [PMID: 17562716 DOI: 10.1074/jbc.M700194200]
- 35 Flier SN, Tanjore H, Kokkotou EG, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 20202-20212 [PMID: 20363741 DOI: 10.1074/jbc.M110.102012]
- 36 Scharl M, Weber A, Fürst A, Farkas S, Jehle E, Pesch T, Kellermeier S, Fried M, Rogler G. Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1907-1916 [PMID: 21830269 DOI: 10.1002/ibd.21555]
- 37 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 593-601 [PMID: 18376396 DOI: 10.1038/ncb1722]
- 38 Chen Y, Xiao Y, Ge W, Zhou K, Wen J, Yan W, Wang Y, Wang B, Qu C, Wu J, Xu L, Cai W. miR-200b inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and promotes growth of intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis* 2013; 4: e541 [PMID: 23492772 DOI: 10.1038/cddis.2013.22]
- 39 Chen Y, Ge W, Xu L, Qu C, Zhu M, Zhang W, Xiao Y. miR-200b is involved in intestinal fibrosis of Crohn's disease. *Int J Mol Med* 2012; 29: 601-606 [PMID: 22294131]
- 40 Bates RC, Mercurio AM. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) and colorectal cancer progression. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 365-370 [PMID: 15846061 DOI: 10.4161/cbt.4.4.1655]
- 41 López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 303-314 [PMID: 20049734 DOI: 10.1002/emmm.200900043]
- 42 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 43 Hoentjen F, Sartor RB, Ozaki M, Jobin C. STAT3 regulates NF-kappaB recruitment to the IL-12p40 promoter in dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 689-696 [PMID: 15251981 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1309]
- 44 Sturlan S, Oberhuber G, Beinbauer BG, Tichy B, Kappel S, Wang J, Roky MA. Interleukin-10-deficient mice and inflammatory bowel disease associated cancer development. *Carcinogenesis* 2001; 22: 665-671 [PMID: 11285204 DOI: 10.1093/carcin/22.4.665]
- 45 Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, Yamamoto M, Tsuruta O, Sata M, Scheller J, Rose-John S, Kado S, Takada T. Essential roles of IL-6 trans-signaling in colonic epithelial cells, induced by the IL-6/soluble-IL-6 receptor derived from lamina propria macrophages, on the development of colitis-associated premalignant cancer in a murine model. *J Immunol* 2010; 184: 1543-1551 [PMID: 20042582 DOI: 10.4049/jimmunol.0801217]
- 46 Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, Kondo T, Kagaya T, Kaneko S, Oshima M, Fujii C, Mukaida N. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 560-570 [PMID: 18219394]
- 47 Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ, Kagnoff MF, Karin M. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004; 118: 285-296 [PMID: 15294155 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.013]
- 48 Wang H, Wang HS, Zhou BH, Li CL, Zhang F, Wang XF, Zhang G, Bu XZ, Cai SH, Du J. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- α requires AKT/GSK-3 β -mediated stabilization of snail in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e56664 [PMID: 23431386 DOI: 10.1371/journal.pone.0056664]
- 49 de Krijger I, Mekenkamp LJ, Punt CJ, Nagtegaal ID. MicroRNAs in colorectal cancer metastasis. *J Pathol* 2011; 224: 438-447 [PMID: 21706478 DOI: 10.1002/path.2922]
- 50 Cai ZG, Zhang SM, Zhang H, Zhou YY, Wu HB, Xu XP. Aberrant expression of microRNAs involved in epithelial-mesenchymal transition of HT-29 cell line. *Cell Biol Int* 2013; 37: 669-674 [PMID: 23483606 DOI: 10.1002/cbin.10087]
- 51 Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 35293-35302 [PMID: 20826792 DOI: 10.1074/jbc.M110.160069]
- 52 Sreekumar R, Sayan BS, Mirnezami AH, Sayan AE. MicroRNA Control of Invasion and Metastasis Pathways. *Front Genet* 2011; 2: 58 [PMID: 22303353 DOI: 10.3389/fgene.2011.00058]
- 53 Siemens H, Jackstadt R, Hüntens S, Kaller M, Menssen A, Götz U, Hermeking H. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle* 2011; 10: 4256-4271 [PMID: 22134354 DOI: 10.4161/cc.10.24.18552]
- 54 Kim NH, Kim HS, Li XY, Lee I, Choi HS, Kang SE, Cha SY, Ryu JK, Yoon D, Fearon ER, Rowe RG, Lee S, Maher CA, Weiss SJ, Yook JL. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2011; 195: 417-433 [PMID: 22024162 DOI: 10.1083/jcb.201103097]

55 Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D, Kaller M, Horst D, Ziegler PK, Schwitalla S, Slotta-Huspenina J, Bader FG, Greten FR, Hermeking H. IL-6R/STAT3/miR-34a

feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2014; 124: 1853-1867 [PMID: 24642471 DOI: 10.1172/JCI73531]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展

漆江红, 王玉平, 卢启明

■背景资料

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在世界范围内具有很高的发病率和死亡率, 研究表明表观遗传学在CRC发展过程中有重要角色, 表观遗传学的研究进展不仅可以提供自身在CRC中的致癌作用, 而且也引导潜在新颖的生物标志物的发展。

漆江红, 兰州大学第一临床医学院 甘肃省兰州市 730000

王玉平, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

卢启明, 甘肃省人民医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

漆江红, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81570783; 甘肃省自然科学基金资助项目, No. 1506RJZA257; 甘肃省胃肠病重点实验室开放课题资助项目, No. gswcky-2013-006。

作者贡献分布: 本文综述由漆江红完成; 王玉平负责完善稿件; 卢启明负责选题方向、定稿。

通讯作者: 卢启明, 教授, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院消化内科. luqim@163.com
电话: 0931-8281141

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-04-15
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-06-08

Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer

Jiang-Hong Qi, Yu-Ping Wang, Qi-Ming Lu

Jiang-Hong Qi, the First Clinical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yu-Ping Wang, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Qi-Ming Lu, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570783; Natural Science Foundation of Gansu Province, No. 1506RJZA257; Open Fund of Key Laboratory for Gastrointestinal Diseases of Gansu Province, No. gswcky-2013-006.

Correspondence to: Qi-Ming Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. luqim@163.com

Received: 2016-04-01

Revised: 2016-04-15

Accepted: 2016-04-23

Published online: 2016-06-08

Abstract

Colorectal cancer is a common malignant tumor and the fourth cause of cancer related death in the world. Colorectal cancer is a consequence of the accumulation of multiple genetic and epigenetic changes that transform colon epithelial cells into invasive malignant adenoma. Epigenetic changes, especially CpG island methylation in the promoter region, occur more frequently than genetic mutations in colorectal cancer. Hypermethylation contributes to carcinogenesis by inducing transcriptional silencing or downregulation of tumor suppressor genes. Up to now, more than 600 hypermethylated gene candidates have been identified. The use of methylated tumor suppressor genes as minimally invasive biomarkers has broad prospects, and great progress has been made in this area. These biomarkers, either stool-based or blood-based, are now commercially available for diagnostics. However, hypermethylated tumor suppressor genes as prognostic and predictive markers are

■同行评议者

靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科

still at the primary stage of development.

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

Key Words: Colorectal cancer; Tumor suppressor genes; Promoter methylation; Biomarkers

Qi JH, Wang YP, Lu QM. Hypermethylated tumor suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2506-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2506>

摘要

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,在全世界癌症死亡例数中居第4位,这是由于多基因组学累积和表观遗传学改变使结肠上皮细胞转变为侵袭性的恶性腺瘤所造成的,结直肠癌中表观遗传学改变,尤其是启动子区CpG岛甲基化比基因突变更是频繁发生,高甲基化通过诱导转录沉默或抑癌基因下调而致癌,目前超过600个高甲基化基因的候选者已经被识别.表观遗传学中DNA甲基化是其代表中最大的体系之一,他对微创生物标志物的发展有广阔的前景.甲基化中诊断性标志物的发展已经取得很大的进步,目前分别是基于血液与粪便排泄物,其在市场上是可以购买到的,预后和预测性的甲基化标志物仍然在发展的初级阶段.

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

关键词: 结直肠癌; 肿瘤抑癌基因; 启动子区甲基化; 生物标志物

核心提示: 本文综述了DNA甲基化与结直肠癌相关性的研究进展,重点是甲基化和CpG岛甲基化子表型,同时也讨论了表观遗传学中基于生物标志物的DNA甲基化的研究发展及其在临床上作为诊断性、预后性、预测性的工具,而且探索无数的技术将用于发现甲基化生物标志物.

漆江红, 王玉平, 卢启明. 抑癌基因甲基化作为潜在生物标志物在结直肠癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2506-2512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2506.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2506>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全国范围

内是一种常见的恶性肿瘤,其发病率在世界范围内男性居第3位和女性居第2位^[1],在全世界癌症死亡例数中居第4位,占有癌症死亡数的8.5%,并且每年接近69400例.不幸的是,从2008-2012年CRC的高发病率与高死亡率一直都没有得以改善^[2],因此提出根治性疗法是不太可能的.总体来说,由于大部分CRC是散发的,但是要预防他却主要依靠早期诊断,而筛选和早期检测的意义还是不清楚的^[3,4].有研究^[5]发现CRC与表观遗传学改变有关,在癌变过程中,这些改变通常会导致致癌基因获得功能或者抑癌基因丢失功能.在基因表达中表观遗传学是可遗传式的改变,而不是DNA序列改变的结果,所以表观遗传学在癌症的发展过程中有一定的角色,包括CpG岛、组蛋白修饰、微小RNA、非编码RNA以及核小体定位中的DNA甲基化^[6];表观遗传学的研究进展不仅可以提供自身在CRC中的致癌作用角色,而且也可以引导潜在新颖的生物标志物的发展.为了提升诊断技术、优化治疗方案以及最终实现早期诊断和降低CRC的发病率和死亡率,发展生物标志物将有重大意义^[4].

1 DNA甲基化与CRC

1.1 DNA甲基化 DNA甲基化是一个酶促反应过程,他涉及将甲基加入到胞嘧啶的第5位碳原子上从而生成5-甲基胞嘧啶,这个共价修饰是被集中在CpG岛的CpG二核苷酸序列的DNA甲基转移酶所催化,并且这些区域有大量的重复序列包括重复的着丝粒和rDNA^[7].CpG岛与启动子区基因的60%-70%所重叠,而且他在正常黏膜中缺乏甲基化,并且不依赖基因的转录水平.因此,如果这种保障措施不存在,那么启动子区可能会异常地被甲基化,结果是导致转录抑制,这可以通过多重的机制所实现,包括直接地从他们可以获得的目标结合部位抑制顺式结合元件^[8],或者是为了甲基化结合蛋白,甲基化作用可以通过提供额外的结合位点诱导一个染色质结构,这会通过组蛋白去乙酰化酶的相互作用来抑制基因表达.

1.2 CpG岛甲基化表型 CRC中DNA甲基化有一个独特的子型,被称为CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP),他的特征是具有高频率的启动子甲基化^[8,9],他展现出独特的分子和临床病理特征,这表明CIMP代表了一个独特的致癌通路^[10].定量DNA甲基化分

■ 研究前沿

CRC中表观遗传学DNA甲基化作为潜在生物标志物正逐渐吸引很多人,他作为诊断性标志物的发展已经取得很大的进步,目前有两方面:一个是基于血液,另一个是基于粪便排泄物,而预后和预测性甲基化标志物仍然在发展的初级阶段.

■ 相关报道

本文阐述抑癌基因甲基化作为CRC的诊断性标志物是基于血液和粪便排泄物两方面, 目前有大量文献也报道了两者的最新研究和已取得的进步, 并对两者的精确度加以分析和比较。

析表明CRC患者中大约有20%是CIMP型的肿瘤, 并且他与老年、女性、近侧结肠端、低分化、微卫星不稳定性以及KRAS和BRAF突变有很大的关系^[11,12]; 有研究表明依据标志物标准可以来鉴别CIMP子型^[10,13], 被分为高表型CIMP和低表型CIMP, 对125例CRC病例从基因范围分析DNA甲基化显示高表型CIMP肿瘤具有高的BRAF突变(61%), 但是他们有微卫星不稳定性^[14], 然而低表型CIMP肿瘤很少有BRAF突变, 但是他具有高FRAS突变(45%)。CRC中的CIMP型肿瘤被假设是增生性息肉通过锯齿状通路发展而来的^[15], 锯齿状病变包括广基锯齿状腺瘤(sessile serrated adenomas, SSAs)和传统的锯齿状腺瘤(traditional serrated adenomas, TSAs), 广基锯齿状腺瘤具有高CIMP、BRAF突变和近侧结肠段的特点, 并且他是高CIMP型CRC的前体细胞^[10]。

1.3 DNA甲基化和miRNAs 最近, 已经表明CRC中各种表观遗传学的改变有复杂的相互作用, 尤其是通过启动子CpG甲基化的肿瘤抑制性miRNAs沉默被报道之后^[16]。miRNAs是小的非编码RNA, 并且他在基因表达的转录后调节方面有一个角色^[17], 他们通过变异退化、翻译抑制或者脱腺苷化在mRNA分子上连接互补序列去诱导mRNA沉默^[18]。因此, miRNA会依靠被灭活的基因作为致癌基因或肿瘤抑制基因来起作用^[19], 而且甲基化可以使这些致癌的miRNA沉默而再次获得肿瘤抑制基因的生理调节作用, 那么肿瘤抑制性基因中miRNA中诱导DNA甲基化下调会促使CRC的形成也是正确的^[20]。抑制miRNA表达之后的一个分子机制之一已经被连接在DNMTs的超表达上, 这可以帮助增加DNA甲基化^[21,22], 因此, DNA甲基化可以直接地诱导miRNA的转录抑制, 这可能间接地造成进一步DNA甲基化。然而, 重要的是要识别出哺乳动物细胞中启动子区域之外的CpG二核苷酸的DNA甲基化, 这是属于常规机制。他可以提供一个稳定的基因沉默机制, 在调控基因表达和染色体结构方面有重要作用^[6]。

2 鉴定和常规分析DNA甲基化标记的技术

分析DNA甲基化水平, 首先应该建立一个甲基化的轮廓, 这在鉴定DNA甲基化在CRC的发病机制中有很大的作用。在全基因组筛选方法中,

甲基化敏感的随机引物-聚合酶链反应(MS-AP-PCR)可以用来分析两组临床DNA样本的甲基化差异。MS-AP-PCR可以在聚丙烯酰胺凝胶的PCR之后比较样本组织凝胶状斑点花样的位置, 来快速鉴定不同甲基化的CpG岛^[23]。

甲基化生物标志物发展的最近研究进展被基于技术的DNA甲基化所补充, 这个技术可以被潜在的用于常规诊断中。理想上, 他们是划算的、敏感的、特异的、有一个速效剂; 而且可以避免交叉污染和假阳性。由于通过微创技术所搜集到的样本中大多数生物标志物必须是可检测的, 因此, 他们是易于从体液或组织样本中提取DNA的, 焦磷酸测序、引物延伸和实时荧光定量PCR是很适合从原始组织中所提取DNA并做定量分析, 也适合监控已经接受过外科手术治疗后的复发情况。目前, 体液中DNA甲基化检测分析技术相对来说是比较有挑战的, 因为其的目的基因是低浓度的, 所以适用的技术必需是具有高特异性和高灵敏性的, 因此主要是基于实时PCR的方法, 有荧光法^[24]、实时甲基化特异性PCR分析之后的甲基化敏感熔炼分析^[25-27]。2010年时, 有专家研究出了一个多重的荧光PCR分析, 他可以特异性的结合实时PCR、高通量的多重PCR和多基因检测的高灵敏度分析, 这需把临床应用的所有参数考虑在内, 并且为了将来生物标志物的筛选程序, 需要潜在的候选基因^[28]。

3 启动子甲基化作为生物标志物

CRC中表观遗传学的普遍出现对于其的临床应用有宽广的潜力。他们作为生物标志物的潜力正逐渐吸引很多人, 因为他们固有的稳定性和对药物的可逆性^[29], 这是建立在当前诊断方法的不足之处的。目前, 结肠镜检查 and 粪便潜血试验是CRC诊断的金标准。尽管他们在随机对照试验中的减少死亡率方面展现出了成功之处^[30], 但是仅仅有一半的CRC患者是在晚期诊断, 所以结合结肠镜检查相关的风险、侵袭性和粪便潜血试验的低特异性, 更加敏感、特异性的非侵入性的早期诊断方法是很有必要的。当前识别游离核酸甲基化生物标志物的微创性方法可能进一步强调这些标志物的潜力^[4], 而且为了提高诊断水平, DNA甲基化也被探索运用癌症风险评估、预后分层和治疗反应预测^[31]。

3.1 诊断标志物 表观遗传学标志物在早期诊断中有很大的作用, 既可以单独运用, 也可以去辅助现存的诊断方法^[32], 故我们必须在癌症早期发现这些标志物的甲基化. 从不同来源的DNA中发现启动子高度甲基化是有可能的, 包括组织活检、血液样本、粪便、腹水、尿液等. 我们将会检查血液和粪便样本中的生物标志物, 因为他们对于CRC是更适用的.

3.1.1 在血液中早期检测: 良性和恶性病变可以使核酸循环的水平增加到15倍, 具有远处转移的癌症患者的核酸浓度可以达到500 ng/mL^[26], 大量释放游离DNA可能是凋亡和坏死细胞所为, 并且肿瘤相关的表观遗传学改变可以在正常DNA中被具体量化^[33]. 各种基因包括: *hMLH1*, *CDKN2A* (p16), *HLTF*, *ALX4*, *TMEFF2*, *NGFR*, *NEUROG1*, *SFRP2*和*RUNX3*都已经为了CRC作为潜在的基于血液的甲基化标志物而出现, 其敏感性34%-90%, 特异性69%-100%^[34-38], 因此, 随着血液样本的容易获得, 检测基于血液的生物标志物的方法可以提供一个实用的筛选工具. 目前临床上已经被认可是一个用于检测*SEPT9*甲基化的基于血液的试验, *SEPT9*可以标记与细胞分裂有关的GTP结合蛋白、细胞支架组织和膜改造^[39], *SEPT9*启动子的v2区域已经在CRC组织中显示为被甲基化, 并且在正常肠黏膜中没有, *SEPT9*实现了95%的特异性、52%的敏感性和0.80的药时曲线面积^[36], 随后具有实时PCR的测试进一步优化了*SEPT9*检测, 实现了90%的敏感性和88%的特异性, 从而保证了CRC患者中基于血液的筛选^[40].

3.1.2 粪便中的早期检测: 在CRC患者的筛选中, 粪便中生物标志物检测是另外一个有前途的方法. 从患者的角度看, 粪便检测的实际性远远高于抽血化验, 他是唯一一个非侵入性检查, 然而, 技术性的挑战依然存在, 从CRC患者的肿瘤上皮细胞的脱落物中分析人类DNA, 表现为仅仅是所有粪便DNA的0.01%, 其余的99.99%是非人类的, 要么来自于肠道微生物, 要么来自于饮食^[41]. 不可避免地是, 广泛的临床性运用将会要求最好的甲基化生物标志物, 并且某些研究结果支持粪便常规化验的优越性高于血液检查. 在CRC发生过程中, 从细胞中脱落释放进入到粪便中的标志物要比侵入血管进入血液的标志物出现的早^[42]; 也可以推

测, 通过粪便样本检测来诊断CRC的精确度是较高的, 因为从粪便中提取出来的人类DNA来自于CRC的可能性大于来自于转移癌或者是其他的原发性肿瘤.

3.2 预后型生物标志物 表观遗传学的资料作为生物标志物对于CRC患者的预后是有用的, 他们可以提供关于患者肿瘤结果、潜力的恶性程度和肿瘤复发风险的信息, 并且也可以粗略的评估降低存活的时间^[26]; 因此, 他被用来肿瘤的TNM分期, 目前这对于患者的预后来说是最重要的临床预测者^[43], 去指导临床管理的重新评估, 从而避免由于无效的治疗失去宝贵的时间, 目前临床上发现的预后生物标志物有*HLTF*与*HPPI1/TPEF*的启动子CpG岛甲基化、*TBX5*与*DACT2*基因间的启动子CpG岛, 其在原位癌中被检测到, 但在正常对照组中未检测到, 并且被证明这与缩短生存其有重要的关系^[40], 预后型生物标志物的研究仍然在初始阶段, 并且仍然没有适合临床发展的候选生物标志物, 他们中的许多都依赖于其他标志物的甲基化与辅助治疗^[44].

3.3 预测性生物标志物 预测性表观遗传学的标志物将会允许预测患者对于特定治疗的反应, 并且因此依据患者个人的甲基化资料来选择优化治疗方案, 结合CRC的异质性, 这是极其有价值的, 并且患者会免受不良反应与细胞毒药物治疗的花费^[26,45], 2012年, 有学者报道*TFAP2E*甲基化对于CRC患者的化疗是没有临床应答的, 正常情况下, *TFAP2E*可以通过直接绑定来抑制*DKK4*启动子活化, 因此, 低*TFAP2E*或无*TFAP2E*表达会导致在CRC细胞系的*DKK4*过度表达, 以前, *DKK4*与抗癌药氟二氧嘧啶耐受有关, 这在CRC细胞系中*DKK4*的过度表达会增加耐药性中所验证, 并且*TFAP2E*成功的增加了氟二氧嘧啶的敏感性, 进一步支持了低甲基化的患者会显示六倍高的反应可能性^[46], 对于CRC患者, 药理表观遗传学在鉴定表观遗传学生物标志物方面是强有力的, 这些标志物在治疗之前对于化疗和药物耐受性的理解方面是有用的, 这对于表观遗传学在药物疗法方面具有广阔的事业和潜力, 并且这毫无疑问对于不同的患者和医疗保健体系是有益的, 然而, 这是一个相对较新的研究领域, 并且在基于个体之间药物反应的研究机制仍然有待阐明^[47].

■创新盘点

本文较为全面的从DNA甲基化与CRC、鉴定和常规分析DNA甲基化标志的技术、启动子甲基化作为生物标志物等3个方面诠释了DNA甲基化与CRC的相关性研究, 而且主要探讨了DNA甲基化作为生物标志物在诊断方面的最新研究进展.

■应用要点

本文主要阐述了抑癌基因甲基化在CRC中作为生物标志物的研究进展, 为将来早期诊断CRC提出更加敏感、特异性的非侵入性的方法指出思路, 而且运用于癌症风险评估、预后分层和治疗反应预测。

4 结论

调停肿瘤抑癌基因沉默的启动子CpG岛在CRC的发病过程中有重要的作用, 他在识别这些基因甲基化作为新颖的生物标志物发展方面有重要的意义, 这可以作为微创性的诊断性、预后性和预测性标志物的工具来试图提高临床效率和改善治疗结果。作为诊断标志物的证据, 一些有运用价值的数据已经被最新改进的技术所搜集, 并且得到了高敏感性和特异性, 可见甲基化生物标志物用作全面的CRC患者的筛查显示出了巨大的可能性。如果被运用的生物标志物都存在于粪便样本中, 那么以非侵入性方式即一个单一的粪便样本去完成评估是足够的; 因此, 表观遗传学与基因学标志物在基于粪便方法的重大作用方面都相得益彰^[48,49], 本文大部分集中在诊断标志物方面, 他依据早期诊断反响了一句话: 防病重于防治, 发展为恶性肿瘤是完全可以避免的, 然而, 这种理想状态不总是可以实现的, 并且表观遗传学疗法最新出现的领域对于具有CRC表观遗传学改变或CIMPs的患者可以证明是有用的^[50], 对于不同个体及广大人群的CRC患者来说, 这些生物标志物的潜在影响和所作的贡献是不朽的。

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 3 O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, Sigman CC, Bertagnolli MM, Stratton SP, Lam S, Nelson WG, Meyskens FL, Alberts DS, Follen M, Rustgi AK, Papadimitrakopoulou V, Scardino PT, Gazdar AF, Wattenberg LW, Sporn MB, Sakr WA, Lippman SM, Von Hoff DD. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 314-346 [PMID: 11839647]
- 4 Toiyama Y, Okugawa Y, Goel A. DNA methylation and microRNA biomarkers for noninvasive detection of gastric and colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 43-57 [PMID: 25128828 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.001]

- 5 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 6 Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 27-36 [PMID: 19752007 DOI: 10.1093/carcin/bgp220]
- 7 Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21 [PMID: 11782440 DOI: 10.1101/gad.947102]
- 8 Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 686-700 [PMID: 22009203 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.173]
- 9 Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: 120-128 [PMID: 24834258]
- 10 Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, Niinuma T, Kai M. Biological significance of the CpG island methylator phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 35-42 [PMID: 25016183 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.007]
- 11 Nosho K, Irahara N, Shima K, Kure S, Kirkner GJ, Schernhammer ES, Hazra A, Hunter DJ, Quackenbush J, Spiegelman D, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One* 2008; 3: e3698 [PMID: 19002263 DOI: 10.1371/journal.pone.0003698]
- 12 Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006; 55: 1000-1006 [PMID: 16407376 DOI: 10.1136/gut.2005.082933]
- 13 van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1382-1391 [PMID: 21220596 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.2319]
- 14 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noushmehr H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
- 15 Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329; quiz 1314, 1330 [PMID: 22710576 DOI: 10.1038/ajg.2012.161]
- 16 Chen WS, Leung CM, Pan HW, Hu LY, Li SC, Ho MR, Tsai KW. Silencing of miR-1-1 and miR-133a-2 cluster expression by DNA hypermethylation in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2012; 28: 1069-1076 [PMID: 22766685 DOI: 10.3892/or.2012.1899]
- 17 Sun K, Lai EC. Adult-specific functions of animal microRNAs. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 535-548 [PMID: 23817310 DOI: 10.1038/nrg3471]

- 18 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 19 陈桦, 王小琦, 梁琼. 微小RNA与癌症的诊断、治疗及转移. *兰州大学学报(医学版)* 2009; 35: 82-86
- 20 Zhang Y, Wang X, Xu B, Wang B, Wang Z, Liang Y, Zhou J, Hu J, Jiang B. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1976-1984 [PMID: 23900443 DOI: 10.3892/or.2013.2633]
- 21 Ng EK, Tsang WP, Ng SS, Jin HC, Yu J, Li JJ, Röcken C, Ebert MP, Kwok TT, Sung JJ. MicroRNA-143 targets DNA methyltransferases 3A in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 699-706 [PMID: 19638978 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605195]
- 22 Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, Callegari E, Liu S, Alder H, Costinean S, Fernandez-Cymering C, Volinia S, Guler G, Morrison CD, Chan KK, Marcucci G, Calin GA, Huebner K, Croce CM. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15805-15810 [PMID: 17890317 DOI: 10.1073/pnas.0707628104]
- 23 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI: 10.1038/nrg816]
- 24 Eads CA, Danenberg KD, Kawakami K, Saltz LB, Blake C, Shibata D, Danenberg PV, Laird PW. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: E32 [PMID: 10734209]
- 25 Dietrich D, Hasinger O, Bañez LL, Sun L, van Leenders GJ, Wheeler TM, Bangma CH, Wernert N, Perner S, Freedland SJ, Corman JM, Ittmann MM, Lark AL, Madden JF, Hartmann A, Schatz P, Kristiansen G. Development and clinical validation of a real-time PCR assay for PITX2 DNA methylation to predict prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J Mol Diagn* 2013; 15: 270-279 [PMID: 23266319 DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.11.002]
- 26 How Kit A, Nielsen HM, Tost J. DNA methylation based biomarkers: practical considerations and applications. *Biochimie* 2012; 94: 2314-2337 [PMID: 22847185 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.07.014]
- 27 Kristensen LS, Mikeska T, Krypuy M, Dobrovic A. Sensitive Melting Analysis after Real Time-Methylation Specific PCR (SMART-MSP): high-throughput and probe-free quantitative DNA methylation detection. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: e42 [PMID: 18344521 DOI: 10.1093/nar/gkn113]
- 28 He Q, Chen HY, Bai EQ, Luo YX, Fu RJ, He YS, Jiang J, Wang HQ. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 202: 1-10 [PMID: 20804913 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.05.018]
- 29 Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37-50 [PMID: 16485345 DOI: 10.1038/nrd1930]
- 30 Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560 [PMID: 12557158 DOI: 10.1053/gast.2003.50044]
- 31 Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 1-11 [PMID: 18430583 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.03.001]
- 32 Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 21-33 [PMID: 16369569 DOI: 10.1038/nrg1748]
- 33 Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 426-437 [PMID: 21562580 DOI: 10.1038/nrc3066]
- 34 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, Miehlke S, Stolz T, Model F, Roblick UJ, Bruch HP, Koch R, Liebenberg V, Devos T, Song X, Day RH, Sledziwski AZ, Lofton-Day C. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS One* 2008; 3: e3759 [PMID: 19018278 DOI: 10.1371/journal.pone.0003759]
- 35 Herbst A, Rahmig K, Stieber P, Philipp A, Jung A, Ofner A, Crispin A, Neumann J, Lamerz R, Kolligs FT. Methylation of NEUROG1 in serum is a sensitive marker for the detection of early colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1110-1118 [PMID: 21326223 DOI: 10.1038/ajg.2011.6]
- 36 Lofton-Day C, Model F, Devos T, Tetzner R, Distler J, Schuster M, Song X, Lesche R, Liebenberg V, Ebert M, Molnar B, Grützmann R, Pilarsky C, Sledziwski A. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54: 414-423 [PMID: 18089654 DOI: 10.1373/clinchem.2007.095992]
- 37 Tang D, Liu J, Wang DR, Yu HF, Li YK, Zhang JQ. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Invest Med* 2011; 34: E88-E95 [PMID: 21463549]
- 38 Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL, Fang JC, Samowitz WS, Heichman KA. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med* 2011; 9: 133 [PMID: 22168215 DOI: 10.1186/1741-7015-9-133]
- 39 Weirich CS, Erzberger JP, Barral Y. The septin family of GTPases: architecture and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 478-489 [PMID: 18478031 DOI: 10.1038/nrm2407]
- 40 Tan SH, Ida H, Lau QC, Goh BC, Chieng WS, Loh M, Ito Y. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. *Oncol Rep* 2007; 18: 1225-1230 [PMID: 17914577]
- 41 Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer: molecular approaches. *Gastroenterology* 2005; 128: 192-206 [PMID: 15633136]
- 42 Ahlquist DA, Taylor WR, Mahoney DW, Zou H, Domanico M, Thibodeau SN, Boardman LA,

■名词解释

DNA甲基化: 是一个酶促反应过程, 他涉及将甲基加入到胞嘧啶的嘧啶环的5'端从而生成5-甲基胞嘧啶, 这个共价修饰被集中在CpG岛的CpG二核苷酸序列的DNA甲基转移酶所催化, 并且这些区域有大量的重复序列包括重复的着丝粒和rDNA.

同行评价

本文研究了抑癌基因甲基化这一研究热点在CRC中的最新进展, 并通过大量的文献支持回顾了其作为潜在生物标志物的意义, 层次分明、条理清晰, 为临床上对CRC的早期诊断、治疗提供了有力的支撑.

- Berger BM, Lidgard GP. The stool DNA test is more accurate than the plasma septin 9 test in detecting colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 272-277.e1 [PMID: 22019796 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.008]
- 43 Yu J, Ma X, Cheung KF, Li X, Tian L, Wang S, Wu CW, Wu WK, He M, Wang M, Ng SS, Sung JJ. Epigenetic inactivation of T-box transcription factor 5, a novel tumor suppressor gene, is associated with colon cancer. *Oncogene* 2010; 29: 6464-6474 [PMID: 20802524 DOI: 10.1038/onc.2010.3708]
- 44 Smits KM, Cleven AH, Weijnenberg MP, Hughes LA, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. Pharmacoeogenomics in colorectal cancer: a step forward in predicting prognosis and treatment response. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1903-1916 [PMID: 19072647 DOI: 10.2217/14622416.9.12.1903]
- 45 Grady WM, Pritchard CC. Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 124-139 [PMID: 24178577 DOI: 10.1177/0192623313505155]
- 46 Ebert MP, Tänzer M, Balluff B, Burgermeister E, Kretschmar AK, Hughes DJ, Tetzner R, Lofton-Day C, Rosenberg R, Reinacher-Schick AC, Schulmann K, Tannapfel A, Hofheinz R, Röcken C, Keller G, Langer R, Specht K, Porschen R, Stöhlmacher-Williams J, Schuster T, Ströbel P, Schmid RM. TFAP2E-DKK4 and chemoresistance in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 44-53 [PMID: 22216841 DOI: 10.1056/NEJMoa1009473]
- 47 Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeigenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 426-430 [PMID: 19242404 DOI: 10.1038/clpt.2009.2]
- 48 Barrow TM, Michels KB. Epigenetic epidemiology of cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 455: 70-83 [PMID: 25124661 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.002]
- 49 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 371: 187-188 [PMID: 25006736 DOI: 10.1056/NEJMc1405215]
- 50 Shinjo K, Kondo Y. Targeting cancer epigenetics: Linking basic biology to clinical medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 95: 56-64 [PMID: 26494398 DOI: 10.1016/j.addr.2015.10.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



尿液抗幽门螺杆菌抗体检测的临床价值

蔡余利, 张开光

蔡余利, 张开光, 安徽医科大学附属医院安徽省立医院消化内科 安徽省合肥市 230001

蔡余利, 主要从事消化内科学方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由蔡余利完成; 张开光审核.

通讯作者: 张开光, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院安徽省立医院消化内科.
zhangkaiguang0097@163.com
电话: 0551-62283336

收稿日期: 2016-03-29

修回日期: 2016-04-28

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine

Yu-Li Cai, Kai-Guang Zhang

Yu-Li Cai, Kai-Guang Zhang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Kai-Guang Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. zhangkaiguang0097@163.com

Received: 2016-03-29

Revised: 2016-04-28

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a kind of gram-negative anaerobic bacterium that was first successfully isolated and cultivated from the specimens of the gastric mucosa by Warren and

Marshall in 1983. It is one of the risk factors for gastric cancer and is closely related with chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and other diseases of the digestive system. There are a variety of detection technologies and diagnostic methods available for *H. pylori* infection, including direct detection of the bacterium, urease detection, antigen and antibody detection, polymerase chain reaction and so on. Generally, these methods can be divided into two major categories: invasive and non-invasive. However, no single test can be considered the gold standard for the diagnosis of *H. pylori* infection. In this paper, we will summarize a kind of completely non-invasive detection method - detection of *H. pylori* antibody in urine, review its use in the diagnosis of ongoing infection, and discuss its value in clinical applications.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Anti-*Helicobacter pylori* antibody; Urine; Diagnosis

Cai YL, Zhang KG. Clinical value of detection of anti-*Helicobacter pylori* antibody in urine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2513-2519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2513.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2513>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是Warren和Marshall于1983年首次从胃窦黏膜活检标本中分离培养成功的革兰氏阴性微需氧菌, 是诱发胃癌的危险因素之一, 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等多种消化

背景资料

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是目前所知的唯一能够在胃中生存的细菌, 与消化道疾病密切相关, 且感染率很高, 耐药性越来越强, 因此精确地检测诊断 *H. pylori* 感染至关重要.

同行评议者

谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科

■ 相关报道

H. pylori 几种非侵入性的诊断方法中, 各有其优缺点, 但综合而言, 尿液抗体检测有更多优势, 某些国家(例如印尼、日本)已经将此方法作为常规诊断方法应用于普查及流行病学调查。

系统疾病密切相关, 且感染率高, 可相互传染。目前已有多种检测技术及诊断方法, 包括细菌学的直接检查、尿素酶检查、抗原抗体检测、聚合酶链反应等等, 总体上可以分为侵入性和非侵入性两大类, 但指南指出, 目前没有单一某一项可被认为是为黄金标准。本文就非侵入性方法中一种完全无创性的检测—尿液抗*H. pylori*抗体检测, 诊断*H. pylori*现症感染的目前研究进展作一综述, 探讨其临床应用价值。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 幽门螺杆菌抗体; 尿液; 诊断

核心提示: 尿液抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体检测是一种完全无创性的检测*H. pylori*现症感染的方法, 且具有简便、安全、敏感性高、特异性强、准确度高等特点, 值得进一步研究后广泛应用于临床。

蔡余利, 张开光. 尿液抗幽门螺杆菌抗体检测的临床价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2513–2519 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2513.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2513>

0 引言

1994年国际癌症研究中心将幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)列为 I 类致癌因素^[1], 有研究甚至解释是胃癌的主要致病因素^[2], 其在全世界人群中的慢性感染率达50%以上, 我国人群感染率达58.07%^[3]。近年来随着人们对*H. pylori*研究、认识水平的提高, 各种*H. pylori*检测的方法越来越受到重视^[4-9], 应实际应用需求, 其中无创性方法的研究不断取得进展。自1993年研究者首次进行了尿液抗*H. pylori*抗体检测试验, 提示其具有较高的敏感性 & 特异性后, 有关研究陆续出现, 提示尿液抗*H. pylori*抗体检测是一种敏感性、特异性、准确性高的诊断*H. pylori*感染的方法, 且具有完全无创性、简便、易行等特点, 本文就现阶段研究进行一综述。

1 在成人人群中的研究

对目前非侵入性检测*H. pylori*感染的方法及途径进行分析后, Leodolter等^[10]认为尿液抗*H. pylori*抗体检测可能是一项可替代血液检查

的完全无创性的可使用的方法, 故他们做了一项基于尿液*H. pylori*抗体的酶联免疫吸附检测和相近患者尿液试验诊断的多中心研究, 来评估*H. pylori*在欧洲人口中的感染情况。该研究在欧洲的四个国家五个中心进行, 收集的尿液样本来自于449例有消化道症状但是之前未有过*H. pylori*感染诊断的患者(女性240例, 男性209例, 平均年龄54岁), 所有患者均进行了内镜及病理活检来诊断是否有*H. pylori*感染, 尿液样本均进行*H. pylori*抗体IgG酶联免疫吸附试验和Rapidun试剂盒测试, 此外血清IgG酶联免疫吸附测试及全血测试、¹³C尿素呼气试验(UBT)也同时进行, 结果基于尿液*H. pylori*抗体的ELISA检测和Rapidun试剂盒测试敏感性分别为90%、82%, 特异性分别为68%、83%, ELISA血清抗体检测和全血检测与尿液检测的准确性相当, 表明尿液*H. pylori*抗体ELISA检测和Rapidun试剂盒测试与血液检测具有一样的准确性, 这种相当的准确性及完全无创性使他比血液检测更具有优势。美国研究员 Alemohammad等^[11]收集了309例接受胃镜检查的成年患者的尿液及血清样本, 以内镜病理检查为标准, 用酶联免疫吸附法测定抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染情况, 得出尿液抗*H. pylori*抗体IgG检测的敏感性和特异性分别为95.9%和90%, 表明尿液检测*H. pylori*抗体免疫球蛋白IgG是既简便又能判断有无*H. pylori*现症感染的方法。美国医生Graham等^[12]则以¹³C-UBT为标准参照, 用快速免疫色谱法检测尿液抗*H. pylori*抗体IgG, 来评估104例来自休斯顿本地患者的*H. pylori*感染情况。104例患者中包括43例反复UBT阳性的患者和61例反复UBT阴性的患者, 结果43例阳性者中测出41例*H. pylori*感染阳性者, 61例阴性患者中测出2例假阳性, 得出结论, 快速尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染的敏感性和特异性分别为93.5%、96.7%, 阴性预测值与阳性预测值分别为93.5%、96.7%, 以尿液抗*H. pylori*抗体的检测来诊断*H. pylori*感染情况对流行病学的研究极有可能很有用处。为评价在越南人口中, Rapidun测试棒通过检测尿液抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染情况的值, Quach等^[13]招募了200例平均年龄为36岁的患者(年龄范围17-86岁, 女性114例, 男性86例), 这些患者之前均未进行过根除*H. pylori*的诊断和

治疗, 以快速尿素酶试验及组织学检查结果为比较标准, 将Rpirun测试棒测试结果与两者进行比较, 结果Rpirun测试棒测试*H. pylori*感染阳性患者111例(55.5%), 17例假阴性和9例假阳性、敏感性、特异性及准确性分别为84.7%、89.9%、87.0%, 故判定用Rpirun测试棒检测尿液抗*H. pylori*抗体来诊断*H. pylori*感染与否, 是一种敏感性和特异性均高的方法, 可在临床上应用于越南人口。为评价在土耳其消化不良患者中检测尿液抗*H. pylori*抗体诊断*H. pylori*感染的准确性, Demiray等^[14]也做了相关实验, 他们收集了124例患者的尿液及血清做样本, 分别进行*H. pylori* IgG抗体的Urinelisa、Rapidur及酶联免疫吸附试验, 并以快速UBT、组织病理学及细菌培养为黄金标准参照, 结果据黄金标准, 这124例患者中有82例阳性(66.1%), 据Urinelisa和Rapidur有69例阳性, 据酶联免疫吸附试验有109例阳性, 结果得出Urinelisa、Rapidur、酶联免疫吸附试验三者的敏感性分别为74.4%、73.2%、100%, 特异性分别为81.0%、78.6%、35.7%, 然而尿液抗体检测的截止值是寻找与黄金标准结果有最好一致性的数值, 应用他们得出的新的截止值(0.53), Urinelisa产生的敏感性和特异性分别为90.2%、71.4%。作为首次在土耳其消化不良患者中的研究, Urinelisa作为初筛试验的疗效与测定的新截止值有关, 建议Urinelisa测试的截止值应该被每个患者组及每个国家评估和考虑。路又可等^[15]应用酶标记免疫吸附测定技术检测102例患者尿液、唾液和血清抗*H. pylori* IgG, 根据快速尿素酶试验、*H. pylori*选择性分离培养和组织切片HE染色确定其*H. pylori*感染状态, 患者之前均未进行过根除*H. pylori*诊断及根除治疗。结果尿液、唾液和血清三种诊断方法的敏感性、特异性、准确性分别为: 96.7%、87.1%、93.5%; 93.5%、83.9%、90.3%与95.2%、93.5%、94.5%。显示敏感性最高的是尿液, 而准确性最高的是血清学方法, 其次是尿液。几年后, 安黎云等^[16]为寻求敏感性高、特异性强的*H. pylori*抗原检测方法和简便、可靠*H. pylori*抗体的检测方法, 用于诊断*H. pylori*感染状态, 以多株*H. pylori*超声上清、重组*H. pylori*热休克蛋白A亚单位(rHspA)纯品和重组*H. pylori*热休克蛋白尿素酶B亚单位(rUreB)纯品混合物为抗原, 采用

ELISA方法对96例患者的唾液、尿液和血清同时进行检测。使用rHspA和rUreB混合纯品检测特异性和敏感性明显优于*H. pylori*超声上清, 诊断*H. pylori*感染的优劣顺序为血清IgG、尿液IgG、唾液IgG、血清IgA、唾液IgA。研究提示尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染具有一定的可靠性。胃癌在印尼的发病率为2.8/100000。在亚洲国家中是相对非常低的, 故在当地拥有内镜检查的医院不多, 且内镜检查不纳入保险制度, 故幽*H. pylori*的非侵入性检查非常必要。Syam等^[17]应用病理学免疫组织化学作为黄金标准作比较, 来验证尿液抗体检测对判断*H. pylori*现症感染的准确性, 实验纳入了88例消化不良的成年人(雅加达, 坤甸, 查亚普拉), 应用Rapidur试剂盒(日本大冢)检测尿液抗体, 结果尿检阳性率为15.9%(14/88), 总体敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度分别为83.3%、94.7%、71.4%、97.3%、93.2%, 证实了在印尼人口中Rapidur试剂盒检测尿液*H. pylori*抗体具有高精度, 在印尼可作为通用的检测*H. pylori*的方法。而另外一组实验在印度尼西亚北苏拉威进行, 由Miftahussurur等^[18]利用2年的时间开展, 由于农村地理位置偏僻, 内镜检查设备缺乏, 因此间接地非侵入性*H. pylori*检查最适合在这些区域。他们利用一次性胃刷刷取胃液实验培养*H. pylori*作为参考标准, 收集了251例成年志愿者(男性105例, 女性146例)的胃液及尿液标本, 并把实验对象按年龄分成了5个组: 57-29、30-39、40-49、50-57、60-63, 结果胃液培养阳性率分别为14.0%、1.7%、15.0%、16.2%、14.3%, 总体阳性率为14.5%(36/251)。然后从中随机抽取50例样本做尿液抗*H. pylori*抗体检测, 同时进行血清学抗体检测, 结果出现3例阳性, 这3例标本均为血清学阳性, 即此次尿液检测*H. pylori*抗体具有100%的敏感性、特异性、及准确性, 由此他们相信, 尿液抗*H. pylori*抗体检测是当地检测当地成年人*H. pylori*感染情况的最佳选择。而在泰国, 该项研究却没有得到令人满意的结果, Thong-Ngam等^[19]应用酶联免疫吸附法评估一个新的内部血清及尿液抗*H. pylori*抗体检测诊断*H. pylori*感染在泰国人口中的准确性, 共收集了138例消化不良患者的血清及尿液, 在收集之前所有患者均进行了胃窦活检的快速尿素酶实验作

应用要点

本文阐述了关于尿液抗*H. pylori*抗体检测诊断*H. pylori*现症感染的优势以及未来需要解决的问题, 督促更多研究及数据的产生, 推动尿液抗体检测早日广泛应用于临床实践。

■名词解释

Rapirun试剂盒: 是日本大冢制药公司推出的一种针对*H. pylori*尿液抗体检测的试剂盒, 2006年已经获得美国FDA批准销售。

为标准, 显示30(22%)例阳性患者及108(78%)例阴性患者。血清学及尿液检测两者间没有年龄、性别及内镜下表现的差异(分别为 $P = 0.011$ 和 $P < 0.001$), 结果尿液及血清检测的抗体酶联免疫吸附实验检测敏感性、特异性、阴性预测值、阳性预测值、准确度分别为(72% vs 96.3%), (63.5% vs 62.7%), (89.6% vs 98.5%), (33.3% vs 40.6%)和(64.5% vs 69.8%), 内部血清学酶联免疫吸附试验检测抗*H. pylori*抗体具有较好的敏感性和可接受的特异性, 然而尿液抗体检测却没有较好的敏感性与特异性, 尿液抗*H. pylori*抗体检测评估*H. pylori*感染可能不适用于泰国人口, 当然这也可能与研究方法及研究对象的选择有关。

2 在儿童及青少年中的研究

从多数研究显示用尿液抗*H. pylori*抗体检测来诊断成人*H. pylori*感染是一个可靠的方法, 然而其在儿童中是否有同样的适用性不详, 故Okuda等^[20]日本学者为了评估基于尿液*H. pylori*抗体的酶联免疫吸附试验和免疫层析法的准确性, 收集了101例日本儿童(年龄范围2-17岁, 平均年龄7.1岁)尿液样本进行临床检测, 这些儿童均未有明显上腹部不适症状, 用¹³C-UBT及*H. pylori*抗原粪便检测(HpSA)与之比较, 结果通过UBT及*H. pylori* SA检测的阳性儿童37例, 阴性64例, 两者之间没有检测结果上的差异。尿液酶联免疫吸附试验敏感性、特异性及准确性分别为91.9%、96.9%、5.0%, 免疫层析法敏感性、特异性及准确性分别为78.4%、100%、92.1%。其中7例假阴性患者来自于免疫层析法检测的10岁以下的儿童, 他们的抗体滴度低于正常的阳性患者。虽然免疫层析法不如酶联免疫吸附试验的准确性, 尤其对10岁以下的儿童, 但这2种非侵入性的方法都非常便宜、可靠、容易执行, 且有令人满意的精度。早在2002年, 我国李桂英等^[21]在继成人尿液*H. pylori*抗体检测实验之, 用金标渗法检测238例胃肠疾病患者、80例缺铁性贫血患儿尿液*H. pylori*抗体, 并以血清学为标准进行 χ^2 检验对比, 结果238例患者尿抗体阳性96例, 血抗体阳性103例, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.8824$, $P > 0.05$)。以血清学为标准, 尿液抗体检测的敏感性88.35%, 特异性96.30%, 阳性预测值94.79%, 阴性预测值91.55%。尿液*H. pylori*

抗体检测是一种方便、敏感、实用的诊断*H. pylori*感染的方法。

尽管像日本这样*H. pylori*感染高发的国家已有部分研究将尿液*H. pylori*抗体检测作为常规判断*H. pylori*感染状态的方法^[22,23], 但此项研究在儿童中开展并公开发表的文献屈指可数, 可能是由于参考标准需收集血清或者病理组织等较难以实现, 且儿童相对于成年人特别是老人慢性消化道疾病不常见, 故很少做此项检查, 导致研究数量有限。

3 结论

*H. pylori*的研究从最初的疾病认知水平已逐渐上升到近年来大量的基因相关性研究^[24-29]。据报道^[6,30,31], 大约有80%的胃溃疡及95%的十二指肠溃疡患者是由*H. pylori*感染引起的。近年来又发现*H. pylori*不仅与胃肠道疾病密切相关, 其与肝脏及胰腺的某些发病机制亦有联系^[32,33], 且随着耐药菌的出现, 传统的三联疗法已不太适用于我国人口, 根除率逐渐下降, 有研究^[34-37]显示四联疗法或者序贯疗法更适应于亚洲人口, 一些基于三联疗法的辅助治疗研究也在我国开展^[38,39], 可见*H. pylori*的重大影响力。我国是*H. pylori*感染的高发国家, 在儿童中也有较高的感染率^[40], 近期一项研究显示其感染率在大于10岁的儿童中随年龄增加, 因此我们需要准确、简便、易行的诊断*H. pylori*感染的方法技术。目前非侵入性的检测方法主要包括¹³C/¹⁴C-UBT、血清学及尿液、唾液抗体检测、粪便抗原检测等^[6,8,9], 他们各有其优缺点, 对于¹³C/¹⁴C-UBT, 是目前门诊应用比较广泛的方法, 敏感性高^[41-43], 但非*H. pylori*尿素酶细菌可能造成假阳性, 且¹³C-UBT所需质谱仪较贵, 检测成本高^[30], 难以普及, 而¹⁴C其放射性不易被孕妇及儿童所接受; 血清学检测及全血检测亦具有很高的敏感性^[44,45], 但特异性相对低^[19,41,46]并非完全无创性且不能很短时间内得出结果, 由于根除*H. pylori*后3 mo血清指标才开始下降, 也不宜作为疗效判断指标; 粪便抗原检测也是一种近几年研究的无创性新方法^[47-49], 可能由于未找到合适的试剂等的影响, 目前也未广泛应用。故近些年, 尿液抗*H. pylori*抗体检测越来越受到关注, 基于尿液抗*H. pylori*抗体检测的试验方法及试剂盒的应用也逐渐推出, 因为他结合了其他无创性检测*H. pylori*感染方法的优

势, 且易于执行^[20]. 日本及其他西方国家的实验研究中, 结果大多提示其敏感性及特异性较高, 可用于门诊快速检测及大范围的普查工作, 更适用于合作困难的群体, 如难以采取静脉血的儿童等, 但也有个别研究^[19,50]提示不适宜本国家人口的 *H. pylori* 现症感染诊断或者特异性不高. 而我国近些年的相关研究并不多, 属于贫乏状态, 且国际上目前并没有关于尿液 *H. pylori* 抗体检测的共识或指南, 相应地检测试剂盒也没有广泛推广, 故尿液抗 *H. pylori* 抗体检测目前仍没有广泛应用于临床, 缺少对其敏感性及特异性的进一步测试, 因此需要更多的临床实验数据证实其在我国的临床适用性.

4 参考文献

- 1 Park SH, Kangwan N, Park JM, Kim EH, Hahn KB. Non-microbial approach for *Helicobacter pylori* as faster track to prevent gastric cancer than simple eradication. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8986-8995 [PMID: 24379623 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8986]
- 2 Tanaka T, Mulyadi IK, Moestikaningsih TG, Soeripto FE, Triyono T, Heriyanto DS, Hosono A, Suzuki S, Tokudome S. Rare *Helicobacter pylori* Infection May Explain Low Stomach Cancer Incidence: Ecological Observations in Bali, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 979-984 [PMID: 27039823]
- 3 丁金因, 余利荣, 甄国东. 109例幽门螺杆菌抗体检测分析. *浙江医学* 2010; 32: 770-772
- 4 Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azhdarkosh H, Najafi M, Kazemi B, Salavati A, Mirsalehian A. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. *Braz J Microbiol* 2013; 44: 795-798 [PMID: 24516421 DOI: 10.1590/S1517-83822013005000052]
- 5 Miftahussurur M, Tuda J, Suzuki R, Kido Y, Kawamoto F, Matsuda M, Tantular IS, Pusarawati S, Nasronudin PN, Yamaoka Y. Extremely low *Helicobacter pylori* prevalence in North Sulawesi, Indonesia and identification of a Maori-tribe type strain: a cross sectional study. *Gut Pathog* 2014; 6: 42 [PMID: 25299127 DOI: 10.1186/s13099-014-0042-0]
- 6 Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12847-12859 [PMID: 25278682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12847]
- 7 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
- 8 邵军丽, 吴丰. 幽门螺杆菌检测方法研究新进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 691-694
- 9 Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, Wu JY, Kuo CH, Huang YK, Wu DC. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11221-11235 [PMID: 26523098 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11221]
- 10 Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schütze K, Hirschl A, Mégraud F, Malfertheiner P. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 927-931 [PMID: 14616156 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01761.x]
- 11 Alemohammad MM, Foley TJ, Cohen H. Detection of immunoglobulin G antibodies to *Helicobacter pylori* in urine by an enzyme immunoassay method. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2174-2177 [PMID: 8370747]
- 12 Graham DY, Reddy S. Rapid detection of anti-*Helicobacter pylori* IgG in urine using immunochromatography. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 699-702 [PMID: 11328264 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00968.x]
- 13 Quach DT, Hiyama T, Shimamoto F, Le QD, Ho LX, Vu NH, Yoshihara M, Uemura N. Value of a new stick-type rapid urine test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the Vietnamese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5087-5091 [PMID: 24803823 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5087]
- 14 Demuray Gürbüz E, Gönen C, Bekmen N, Dölek D, Soytürk M, Sağol Ö, Şimşek İ, Yılmaz Ö. The diagnostic accuracy of urine IgG antibody tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Turkish dyspeptic patients. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 753-758 [PMID: 23864449 DOI: 10.4318/tjg.2012.0497]
- 15 路又可, 朱人敏, 王琳, 王桂玲, 胡瑞英. 尿液抗幽门螺杆菌抗体的检测. *医学研究生学报* 2002; 15: 337-339
- 16 安黎云, 白云, 李玮. 应用纯化抗原检测尿液和血清抗幽门螺杆菌抗体的比较. *河北医药* 2004; 27: 1702-1703
- 17 Syam AF, Miftahussurur M, Uwan WB, Simanjuntak D, Uchida T, Yamaoka Y. Validation of Urine Test for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Indonesian Population. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 152823 [PMID: 26824034 DOI: 10.1155/2015/152823]
- 18 Miftahussurur M, Yamaoka Y. Diagnostic Methods of *Helicobacter pylori* Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4819423 [PMID: 26904678 DOI: 10.1155/2016/4819423]
- 19 Thong-Ngam D, Chayanupatkul M, Vongchampa P, Hanvivatvong O. An evaluation of a new in-house serum and urine ELISA test for detection of *Helicobacter pylori* infection in Thai population. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 985-990 [PMID: 21863682]
- 20 Okuda M, Kamiya S, Booka M, Kikuchi S, Osaki T, Hiwatani T, Maekawa K, Fukuda Y. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatr Int* 2013; 55: 337-341 [PMID: 23360308 DOI: 10.1111/ped.12057]
- 21 李桂英, 刘云, 高慧智, 李丽. 金标渗滤法检测尿液幽门螺杆菌抗体的临床研究. *中国基层医药* 2011;

同行评价

本文命题有意义, 分析客观, 数据引用详细, 语言流畅, 对该项研究的进展进行了比较全面的概述.

- 18: 2506-2508
- 22 Tamura T, Morita E, Kondo T, Ueyama J, Tanaka T, Kida Y, Hori Y, Inoue S, Tomita K, Okada R, Kawai S, Hishida A, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection measured with urinary antibody in an urban area of Japan, 2008-2010. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 63-70 [PMID: 22515112]
- 23 Murakami K, Kamada T, Ishikawa H, Imamura H, Matsumoto H, Fujita M, Tarumi K, Shiotani A, Mizukami K, Shiota S, Okimoto T, Kodama M, Akiyoshi A, Oda T, Noda A, Hata J, Haruma K, Fujioka T. An evaluation of the performance of a novel stick-type kit for rapid detection of *Helicobacter pylori* antibodies in urine. *Clin Lab* 2011; 57: 481-487 [PMID: 21888011]
- 24 Gong Y, Peng X, He L, Liang H, You Y, Zhang J. The distribution of jhp0940, jhp0945, jhp0947, jhp0949 and jhp0951 genes of *Helicobacter pylori* in China. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 115 [PMID: 26357838 DOI: 10.1186/s12876-015-0341-z]
- 25 Ramis IB, Vianna JS, Halicki PC, Lara C, Tadiotto TF, da Silva Maciel JB, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PE. Relationship of interleukin-1B gene promoter region polymorphism with *Helicobacter pylori* infection and gastritis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 1108-1116 [PMID: 26517486 DOI: 10.3855/jidc.6123]
- 26 Kazemi E, Kahrizi D, Moradi MT, Sohrabi M, Amini S, Mousavi SA, Yari K. Association between *Helicobacter pylori* hopQI genotypes and human gastric cancer risk. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016; 62: 6-9 [PMID: 26828979]
- 27 Zhang BG, Hu L, Zang MD, Wang HX, Zhao W, Li JF, Su LP, Shao Z, Zhao X, Zhu ZG, Yan M, Liu B. *Helicobacter pylori* CagA induces tumor suppressor gene hypermethylation by upregulating DNMT1 via AKT-NFkB pathway in gastric cancer development. *Oncotarget* 2016; 7: 9788-9800 [PMID: 26848521 DOI: 10.18632/oncotarget.7125]
- 28 Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, Niwa T, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Ushijima T, Ichinose M. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 488-497 [PMID: 23292007 DOI: 10.1007/s10120-012-0230-x]
- 29 Suzuki R, Yamaoka Y. [Detection of prehistoric human migration by *Helicobacter pylori*]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1368-1373 [PMID: 23967665]
- 30 Masucci L, Blackhouse G, Goeree R. Cost-effectiveness of the carbon-13 urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*: an economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013; 13: 1-28 [PMID: 24228083]
- 31 Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 540-546 [PMID: 21993716 DOI: 10.1007/s11894-011-0226-4]
- 32 Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Bacik A, Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 2136-2146 [PMID: 26328025 DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2136]
- 33 Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol* 2015; 7: 2968-2979 [PMID: 26730276 DOI: 10.4254/wjh.v7.i30.2968]
- 34 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]
- 35 Cui R, Zhou L. *Helicobacter pylori* infection: an overview in 2013, focus on therapy. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 568-573 [PMID: 24451968]
- 36 Lü Z, Xie Y, Lü N, Zhou H, Liu Z, Zhu X, Chen Y, He X, Liu D, Ma J. [Efficacy of triple versus quadruple furazolidone-based eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 572-575 [PMID: 24762683]
- 37 Kim JS, Kim BW, Hong SJ, Kim JI, Shim KN, Kim JH, Baik GH, Kim SW, Song HJ, Kim JH. Sequential Therapy versus Triple Therapy for the First Line Treatment of *Helicobacter pylori* in Korea: A Nationwide Randomized Trial. *Gut Liver* 2016 Apr 28. [Epub ahead of print] [PMID: 27114421 DOI: 10.5009/gnl15470]
- 38 Xie C, Lu NH. Review: clinical management of *Helicobacter pylori* infection in China. *Helicobacter* 2015; 20: 1-10 [PMID: 25382801 DOI: 10.1111/hel.12178]
- 39 Tu S, Yang H. [Progress in the treatment of *Helicobacter pylori* infection]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 981-988 [PMID: 25269503 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347]
- 40 Ding Z, Zhao S, Gong S, Li Z, Mao M, Xu X, Zhou L. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic Chinese children: a prospective, cross-sectional, population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1019-1026 [PMID: 26271484 DOI: 10.1111/apt.13364]
- 41 Girdalidze AM, Elisabedashvili GV, Sharvadze LG, Dzhorbenadze TA. [Comparative diagnostic value of *Helicobacter pylori* infection testing methods]. *Georgian Med News* 2013; (225): 53-60 [PMID: 24423677 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6932]
- 42 何周桃, 谢贤和, 韦红, 蓝程. 幽门螺旋杆菌5种检测方法比较. *临床荟萃* 2011; 26: 570-574
- 43 黄子初. 13C尿素呼气试验结合幽门螺旋杆菌抗体检测快速诊断幽门螺杆菌感染. *临床和实验医学杂志* 2011; 10: 1788-1789
- 44 Lee SY, Moon HW, Hur M, Yun YM. Validation of western *Helicobacter pylori* IgG antibody assays in Korean adults. *J Med Microbiol* 2015; 64: 513-518 [PMID: 25752852 DOI: 10.1099/jmm.0.000050]
- 45 Iqbal S, Fatima S, Raheem A, Khan AH. Agreement between serology and histology for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013; 23: 784-786 [PMID: 24169385 DOI: 11.2013/JCPSP.784786]
- 46 Abdulqawi K, El-Mahalaway AM, Abdelhameed A, Abdelwahab AA. Correlation of serum antibody titres with invasive methods for rapid detection of *Helicobacter pylori* infections in symptomatic children. *Int J Exp Pathol* 2012; 93: 295-304 [PMID: 22804766 DOI: 10.1111/

- j.1365-2613.2012.00831.x]
- 47 Korkmaz H, Findik D, Ugurluoglu C, Terzi Y. Reliability of stool antigen tests: investigation of the diagnostic value of a new immunochromatographic *Helicobacter pylori* approach in dyspeptic patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 657-660 [PMID: 25684503 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.657]
- 48 Calik Z, Karamese M, Acar O, Aksak Karamese S, Dicle Y, Albayrak F, Can S, Guvendi B, Turgut A, Cicek M, Yazgi H. Investigation of *Helicobacter pylori* antigen in stool samples of patients with upper gastrointestinal complaints. *Braz J Microbiol* 2016; 47: 167-171 [PMID: 26887240 DOI: 10.1016/j.bjm.2015.11.022]
- 49 Saha R, Roy P, Das S, Kaur N, Kumari A, Kaur IR. Application of a stool antigen test to evaluate the burden of *Helicobacter pylori* infection in dyspepsia patients. *Indian J Pathol Microbiol* 2016; 59: 66-68 [PMID: 26960639 DOI: 10.4103/0377-4929.174819]
- 50 Ito M. [Current status of diagnosis of *H. pylori* infection]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1381-1386 [PMID: 23967667]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1 α 蛋白表达的影响

宋仕军, 李忠廉, 张西波

■背景资料

茵陈蒿汤由茵陈、大黄、栀子组成, 最早记载于汉代张仲景《伤寒论》, 其治疗梗阻性黄疸的具体作用机制是目前研究热点, 本文通过血清药理学方法探究茵陈蒿汤在抗肝细胞凋亡中的机制。

宋仕军, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

李忠廉, 张西波, 天津市南开医院肝胆胰外科 天津市 300100

宋仕军, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗肝胆胰疾病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273952。

作者贡献分布: 此课题由宋仕军与李忠廉设计; 研究过程与数据分析由宋仕军与张西波操作完成; 论文写作由宋仕军与李忠廉完成。

通讯作者: 李忠廉, 主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津南开医院肝胆胰外科。nkyyzl@163.com
电话: 022-27435237

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 α protein in liver cells of rats with obstructive jaundice

Shi-Jun Song, Zhong-Lian Li, Xi-Bo Zhang

Shi-Jun Song, Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Zhong-Lian Li, Xi-Bo Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273952.

Correspondence to: Zhong-Lian Li, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. nkyyzl@163.com

■同行评议者

钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属医院第一医院消化内科

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of medicated serum of Yinchenhao decoction on inositol-requiring enzyme-1 α (IRE1 α) protein expression in hepatocytes of rats with obstructive jaundice.

METHODS: Common bile duct ligation was used to generate an SD rat model of obstructive jaundice. Primary hepatocytes were isolated from the rat models. Gavage administration with Yinchenhao decoction was applied to prepare serum containing the corresponding drug. Yinchenhao decoction serum was added into the medium for primary hepatocyte culture in the administrated group (Group B), while the medium containing no drug was used in the sham group (Group A). The expression of IRE1 α protein in cells as well as alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) in culture fluid was detected.

RESULTS: The levels of IRE1 α expression, AST and ALT in group B were significantly lower than those in group A at all time points (expression of IRE1 α : 6 h 1.85 ± 0.04 vs 1.58 ± 0.04 , 24 h 1.95 ± 0.02 vs 1.60 ± 0.03 , 48 h 2.22 ± 0.13 vs 1.99 ± 0.10 , $P < 0.05$; AST: 6 h 17.23 U/L ± 3.01 U/L vs 13.13 U/L ± 2.41 U/L, 24 h 19.33 U/L ± 3.01 U/L vs 15.67 U/L ± 2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L ± 3.93 U/L vs 19.18 U/L ± 1.65 U/L, $P < 0.05$; ALT: 6 h 17.23 U/L ± 3.01 U/L

vs 13.13 U/L \pm 2.41 U/L, 24 h 19.33 U/L \pm 3.01 U/L vs 15.67 U/L \pm 2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L \pm 3.93 U/L vs 19.18 U/L \pm 1.65 U/L, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Serum pharmacology test can be used for pharmacodynamic evaluation of Yinchenhao decoction. The endoplasmic reticulum stress mediated by IRE1 α might be an important pathway by which Yinchenhao decoction exerts a protective effect on hepatocytes of rats with obstructive jaundice.

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

Key Words: Yinchenhao decoction; Seropharmacology; Inositol-requiring enzyme-1- α ; Endoplasmic reticulum stress; Obstructive jaundice

Song SJ, Li ZL, Zhang XB. Effect of Yinchenhao decoction on expression of IRE1 α protein in liver cells of rats with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2520-2524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2520.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2520>

摘要

目的: 研究茵陈蒿汤血清对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中肌醇酶1 α (inositol-requiring enzyme-1- α , IRE1 α)蛋白表达的影响。

方法: 通过结扎SD大鼠胆总管建立梗阻性黄疸模型, 分离梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞进行体外培养。通过喂食SD大鼠茵陈蒿汤制备相应的含药血清。处理组(B组)以含药血清培养基培养大鼠原代肝细胞, 对照组(A组)以不含药的常规培养基培养大鼠原代肝细胞。分别测定细胞中IRE1 α 蛋白表达情况及培养液中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)含量。

结果: 通过比较对照组(A组)各时间点与处理组(B组)的蛋白和转氨酶含量, B组在IRE1 α 蛋白表达(IRE1 α 表达量: 6 h 1.85 \pm 0.04 vs 1.58 \pm 0.04, 24 h 1.95 \pm 0.02 vs 1.60 \pm 0.03, 48 h 2.22 \pm 0.13 vs 1.99 \pm 0.10, $P < 0.05$)及ALT、AST测定值均降低(AST测定值: 6 h 17.23 U/L \pm 3.01 U/L vs 13.13 U/L \pm 2.41 U/L, 24 h 19.33 U/L \pm 3.01 U/L vs 15.67 U/L \pm 2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L \pm 3.93 U/L vs 19.18 U/L \pm 1.65 U/L, $P < 0.05$; ALT测定值: 6 h 17.23 U/L \pm 3.01 U/L vs 13.13 U/L \pm 2.41 U/L, 24 h

19.33 U/L \pm 3.01 U/L vs 15.67 U/L \pm 2.36 U/L, 48 h 24.40 U/L \pm 3.93 U/L vs 19.18 U/L \pm 1.65 U/L, $P < 0.05$), 差异有统计学意义。

结论: 血清药理学研究方法可以用于茵陈蒿汤的药效评价, 经IRE1 α 介导的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)可能是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。

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

关键词: 茵陈蒿汤; 血清药理学; 肌醇酶1; 内质网应激; 梗阻性黄疸

核心提示: 梗阻性黄疸是目前肝胆外科常见病, 而茵陈蒿汤是中医治疗黄疸的主要方剂, 本文通过血清药理学研究方法, 探明经肌醇酶1 α 介导的内质网应激可能是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。

宋仕军, 李忠廉, 张西波. 茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞中IRE1 α 蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2520-2524 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2520.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2520>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是指由于各种原因导致肝内外胆道机械性梗阻, 使得胆汁完全或者部分不能排入十二指肠而引发的黄疸, 它能够导致全身各个器官损害, 其中以肝脏损伤为代表^[1,2]。而内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是肝损伤的重要途径, ERS过程中有三种主要的跨膜蛋白: 肌醇酶1(inositol requiring enzyme 1, IRE1)、活化转录因子6(the activating transcription factor 6, ATF6)、蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)。其中IRE1的表达水平间接反应了ERS及细胞凋亡的严重程度^[3,4]。茵陈蒿汤是由茵陈、生大黄、栀子组成的经典名方, 其功效为清热除湿、利胆退黄^[5], 仍是目前临床上中医治疗湿热所致阳黄的第一要方。“血清药理学研究”是指采取口服途径给药, 并在给药一定时间后采集并分离动物血清, 经适当处理后进行体外实验的一种新方法^[6], 该方法作为一种新的中药研究思路, 近年来备受推崇。本实验通过喂食SD大鼠茵陈蒿汤

■ 研究前沿

氧化应激是导致肝损伤的重要机制, 多种自由基和抗氧化系统参与构成了一个较为复杂的网络反应体系, 各种不同的组分在整个氧化应激体系中的地位及其相关关系成为研究热点, 如何应用中药对抗氧化应激保护肝细胞是研究的重点。

■ 相关报道

许波等研究表明茵陈蒿汤含药血清中的药源性成分主要为来源于大黄的蒽醌类成分、来源于栀子的环烯醚萜类成分和西红花酸类成分及以上成分的代谢产物, 这些药源性成分可能构成了该方保肝作用的药效物质基础。

■创新亮点

本文通过分离梗阻性黄疸大鼠肝细胞离体培养, 并应用茵陈蒿汤含药血清为刺激因素, 既完全保留了茵陈蒿汤在体内所有可能的作用因子, 又避免了体内其他因素对肝细胞的干扰, 故研究结果对临床参考价值大。

提取含药血清, 体外刺激梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞, 观察IRE1蛋白表达变化, 探明其对于梗阻性黄疸的治疗机制。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠20只, 体质量270-300 g, 由天津市中西医结合急腹症研究所动物研究中心提供。胶原酶IV(美国Sigma公司); DMEM培养基(500 mL)、胎牛血清(500 mL)与 EDTA-胰蛋白酶(500 mL)(美国Gibco公司); PBS溶液(500 mL, 美国Cellgro公司); 青链霉素混合液(100 mL, 美国Hyclone公司)。IRE1 α Antibody(Santa Cruz公司); 灌注液A: Hank's液500 mL, 含2 mmol/L EGTA和0.1%葡萄糖溶液; 灌注液B: Hank's液200 mL, 含0.3 g/L IV型胶原蛋白酶和5 mmol/L CaCl₂。PVDF膜(孔径为0.22 μ m)(美国Millipore公司); 高速离心机(Avanti J-30I型)(美国BECKMAN公司); 生物安全柜(MSC-ADVANTAGE)与CO₂恒温培养箱(311型)(美国Thermo公司); 电泳仪(北京百晶生物技术有限公司); 倒置光学显微镜(DM14000B型)(德国Leica公司)。全自动生化仪(奥林巴斯AU2700)。

1.2 方法

1.2.1 茵陈蒿汤的配制: 依据《金匱要略·黄疸病脉证并治第十五》中的记载, 本实验的茵陈蒿汤的成分为: 茵陈蒿100 g, 栀子70 g, 生大黄40 g, 共计210 g。药品从天津市中西医结合医院药房购买。煎药方法: 预先冷水浸泡30 min后煎煮, 先后45 min煎煮1次, 30 min煎煮1次, 取2次煎煮后的药液浓缩至200 mL, 每毫升含生药量约1.0 g, 置4℃冰箱里保存备用。

1.2.2 大鼠梗阻性黄疸模型的建立及含药血清的制备: 梗阻性黄疸模型建立: 大鼠腹腔注射20%乌拉坦(1 mL/kg)麻醉; 大鼠头部以下浸泡酒精消毒, 固定于超净台内的手术板上, 剔除腹部毛发, 下腹端切口剖开整个腹腔, 暴露出肝脏; 充分显露肝门及胰腺, 游离胆总管, 于胆总管中上1/3处双重结扎胆总管, 然后间断全层缝合关腹。术后大鼠毛色、尾巴、耳朵、爪子、尿液逐渐变黄, 提示梗阻性黄疸模型建立成功。含药血清的制备: 按动物体表面积比率换算等效剂量法计算给予茵陈蒿汤的剂量, 为1 mL/100 g体质量。在梗阻性黄疸造模手术当日开始给予大鼠茵陈蒿汤灌胃, 每天1次, 第7天经腹主动脉取血, 离心后血清经0.22 μ m微

孔滤膜过滤, 置4℃冰箱里保存备用。

1.2.3 梗阻性黄疸大鼠原代肝细胞分离及培养: 采用简化改良后的“原位在体两步灌注法”^[7]分离出大鼠肝细胞, 简要步骤如下: 梗阻性黄疸大鼠术后第7天, 从原手术切口入腹, 具体麻醉及手术入腹方法如1.2.2, 暴露肝脏后, 从大鼠肝门静脉插入灌注针, 输入材料中所述的灌注液A流速6 mL/min以除去肝脏中的血液, 待肝脏肿胀膨大后, 切断下腔静脉及肝静脉, 排出血液; 灌注约10 min后见下腔静脉流出的灌注液无血液, 改用含IV型胶原蛋白酶的灌注液B流速10 mL/min灌注约15 min, 肝质变软且按压后凹陷不易恢复; 取下肝叶剪碎肝组织并加入胶原酶溶液继续消化20 min, 终止消化后过100目筛梯度离心分离去除红细胞得到肝细胞混悬液, 反复用PBS溶液洗涤纯化后用台盼蓝染色测定细胞总数及存活率。活细胞率 $\geq 90\%$ 用于实验。将浓度为每毫升 1×10^6 个肝细胞, 以 1×10^5 个/cm²接种于24孔培养板中, 于CO₂培养箱(50 mL/L CO₂)、37℃培养。

1.2.4 细胞分组及给药: 将培养的肝细胞分为两组: 正常培养基组(A组)和加入茵陈蒿汤血清组(B组), 其中A组培养基为: DMEM高糖培养基+10%胎牛血清+1%青链霉素混悬液; B组培养基为: DMEM高糖培养基+10%胎牛血清+10%喂食茵陈蒿汤大鼠血清+1%青链霉素混悬液。每组18孔, 分别于6、24、48 h取各孔的培养液分别留存用于测定ALT、AST, 细胞用于测定IRE1 α 蛋白含量。

1.2.5 培养液中ALT、AST的测定: 收集得各孔细胞培养液经3000 r/min离心10 min, 取上层液使用全自动生化仪测定各组血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)的值。

1.2.6 Western blot法测定肝细胞中IRE1 α 蛋白含量: 取出培养液后, 在各孔中加入裂解液, 提取细胞总蛋白, 根据蛋白定量结果, 加入相应体积的总蛋白样品与5 \times 蛋白质凝胶电泳上样缓冲液, 轻轻混合, 95℃变性10 min, 立即插入冰中待用。将样品轻轻加至凝胶孔中, 电泳仪设置成稳压状态, 接通电源, 将电压调至80 V恒压使样品通过浓缩胶与分离胶(电压约8 V/cm)。电泳使染料至分离胶适当位置, 结束电泳。采用美国UVP分析仪器, 对胶片进行扫描, 然后括住每一个条带, 系统自动生成灰度值, 即为结果。

■应用要点

本文通过血清药理学研究方法, 证实了经IRE1 α 介导的内质网应激是茵陈蒿汤对梗阻性黄疸大鼠肝细胞保护作用的一条重要通路。为茵陈蒿汤辨证治疗梗阻性黄疸提供理论基础。

表 1 各时间点培养液中AST、ALT的量 (mean \pm SD, U/L)

转氨酶	分组	6 h	24 h	48 h
ALT	A组	16.26 \pm 1.60	21.70 \pm 3.59	29.91 \pm 4.48
	B组	12.63 \pm 1.80 ^a	14.67 \pm 1.87 ^a	19.47 \pm 3.31 ^a
AST	A组	17.23 \pm 3.01	19.33 \pm 3.01	24.40 \pm 3.93
	B组	13.13 \pm 2.41 ^a	15.67 \pm 2.36 ^a	19.18 \pm 1.65 ^a

^a $P < 0.05$ vs A组. A组: 正常培养基组; B组: 茵陈蒿汤血清组.表 2 各组大鼠肝细胞IRE1 α 的相对表达量 (mean \pm SD)

分组	6 h	24 h	48 h
A组	1.85 \pm 0.04	1.95 \pm 0.02	2.22 \pm 0.13
B组	1.58 \pm 0.04 ^a	1.60 \pm 0.03 ^a	1.99 \pm 0.10 ^a

^a $P < 0.05$ vs A组. A组: 正常培养基组; B组: 茵陈蒿汤血清组.

统计学处理 应用SPSS22.0统计学软件分析数据结果, 计量资料以mean \pm SD表示, 统计方法采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 培养液中AST、ALT的含量测定结果 与A组相比, B组各个时间点的AST及ALT含量均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

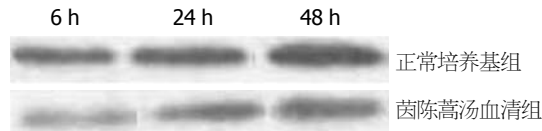
2.2 大鼠肝细胞IRE1 α 的表达结果 与A组相比, B组各个时间点的IRE1 α 的表达均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2, 图1).

3 讨论

梗阻性黄疸是临床上常见的病理状态, 多因胆道炎症、结石、肿瘤等因素导致, 可以引发机体各系统器官的损害及病理生理改变^[8]. 他可造成肝脏以及全身多器官、多系统发生一系列病理和生理改变, 其中最主要是肝脏损伤, 也就是其他并发症的重要诱因. 随着梗阻时间延长, 肝脏最终萎缩、肝细胞最终凋亡. 细胞死亡有两种不同途径: 一种为细胞坏死; 另一种为细胞凋亡^[9]. 其诱发肝细胞凋亡的机制有^[10]: (1)死亡受体途径; (2)线粒体途径; (3)ERS凋亡途径. 其中ERS凋亡途径是目前发现的一种新的凋亡途径. ERS凋亡途径包括3种通路^[11]: (1)IRE1 α -JNK的激活通路; (2)PERK/eIF-2 α -CHOP基因的激活转录; (3)内质网特有的Caspase12的激活.

■名词解释

未折叠蛋白反应(UPR): 指只有合适的组装蛋白质才能从内质网进入细胞表面. 细胞会根据需要来调节内质网内部蛋白质组装能力, 从而确保蛋白质折叠的精确性. 肝细胞凋亡时内质网内未折叠蛋白蓄积激活并增强内质网的组装折叠能力的反应.

图 1 两组大鼠肝细胞IRE1 α Western blot图谱. IRE1 α : 肌醇酶1 α .

IRE1是一种重要的内质网跨膜蛋白, 参与了ERS的三个阶段, 包括适应、警戒、凋亡^[12]. 目前已知IRE1有两种蛋白亚型, 即IRE1 α 和IRE1 β , 他们由不同的基因编码而成. 而肝细胞中只有IRE1 α 表达^[13]. IRE1 α 是内质网膜上的一种I型跨膜蛋白, 参与了未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)号传导通路. IRE1 α 是一种核糖核酸酶, 主要有三个不同的功能区, 分别是激酶域、RNase域和氨基末端域. 其中氨基末端域位于内质网腔, 而激酶域和RNase域位于胞质侧^[14]. 当肝细胞内质网腔内有未折叠蛋白蓄积时, 能够激活氨基末端域, 并跨过内质网转导信号, 使位于胞质侧的蛋白激酶域激活, 导致自身氧化磷酸化发生, 形成p-IRE1 α , 同时进一步激活RNase域(XBP5), 使得IRE1 α 与伴侣蛋白解离而活化, 从而发挥IRE1 α 的核酸内切酶活力, 进而剪接XBP-1的前体mRNA分子中的26 bp的内含子, 剪接后的XBP-1(s) mRNA发生翻译框移, 编码产生具有转录活性的XBP-1s, 进而启动并增强了与蛋白折叠及降解有关的基因JNK的表达^[15].

茵陈蒿汤最早见于汉代张仲景伤寒论中, 是目前治疗梗阻性黄疸的经典方剂^[16], 由茵陈、大黄、栀子组成, 其以茵陈最善清利湿热为主药, 结合清利三焦之栀子和荡泄阳明之大黄, 三药联合, 使湿热蕴结之邪排出体外, 有清热利湿退黄之功效^[17]. 现代医学研究证实, 茵陈蒿具有显著的利胆作用, 茵陈还具有解毒抗氧化的作用, 茵陈中的茵陈色原酮能抑制转化

■ 同行评价

本文研究方向、结论合理, 研究方法创新性好, 对茵陈蒿汤中药药理学方法评价具有一定的参考意义, 有一定的可读性和科学性。

生长因子和脑源性神经营养因子活性, 从而使葡萄糖醛酸不被分解, 加强肝脏解毒作用。栀子具有明显的促进胆囊收缩的作用, 还可使结扎胆总管动物的Y、Z蛋白升高, 且能增加肝脏二磷酸尿苷葡萄糖脱氢酶活性, 从而明显降低血清中胆红素含量。大黄具有保肝利胆退黄调节免疫和抗病毒抗脂质过氧化和抗肝纤维化等作用^[18]。

本研究表明, 与正常培养基组(A组)相比, 加入茵陈蒿汤血清培养基(B组)中ALT、AST含量明显降低, 提示茵陈蒿汤含药血清对梗阻性黄疸原代肝细胞功能恢复有确切效果, 其IRE1 α 的表达水平明显降低, 提示茵陈蒿汤对梗阻性黄疸肝细胞保护机制与IRE1 α -JNK介导的ERS相关, 可能是通过抑制IRE1 α 的活化, 减少JNK基因表达, 降低ERS的程度而减少肝细胞凋亡, 这为临床上应用茵陈蒿汤辨证治疗梗阻性黄疸提供了又一佐证。

4 参考文献

- 1 Sun C, Yan G, Li Z, Tzeng CM. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e189 [PMID: 25474436 DOI: 10.1097/MD.0000000000000189]
- 2 Distler M, Kersting S, Rückert F, Dobrowolski F, Miehle S, Grützmann R, Saeger HD. Palliative treatment of obstructive jaundice in patients with carcinoma of the pancreatic head or distal biliary tree. Endoscopic stent placement vs. hepaticojejunostomy. *JOP* 2010; 11: 568-574 [PMID: 21068488]
- 3 Gupta A, Hossain MM, Read DE, Hetz C, Samali A, Gupta S. PERK regulated miR-424(322)-503 cluster fine-tunes activation of IRE1 and ATF6 during Unfolded Protein Response. *Sci Rep* 2015; 5: 18304 [PMID: 26674075 DOI: 10.1038/srep18304]
- 4 Han D, Lerner AG, Vande Walle L, Upton JP, Xu W, Hagen A, Backes BJ, Oakes SA, Papa FR. IRE1 α kinase activation modes control alternate endoribonuclease outputs to determine divergent cell fates. *Cell* 2009; 138: 562-575 [PMID: 19665977 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.017]
- 5 侯金燕, 窦志华. 茵陈蒿汤保肝作用研究进展. *中医药导报* 2015; 21: 88-91

- 6 张灵娜, 林兵, 宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望. *中草药* 2015; 46: 2662-2665
- 7 Wang KP, Zeng F, Liu JY, Guo D, Zhang Y. Inhibitory effect of polysaccharides isolated from *Angelica sinensis* on hepcidin expression. *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 944-948 [PMID: 21333724 DOI: 10.1016/j.jep.2011.02.015]
- 8 谭用, 毕伟, 张桂信. 法尼酯衍生物X受体在梗阻性黄疸中的作用及分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2574-2581
- 9 Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2014; 66: 351-356 [PMID: 24867271 DOI: 10.1016/j.etp.2014.04.004]
- 10 Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 81-94 [PMID: 24401948]
- 11 Cao Y, Hao Y, Li H, Liu Q, Gao F, Liu W, Duan H. Role of endoplasmic reticulum stress in apoptosis of differentiated mouse podocytes induced by high glucose. *Int J Mol Med* 2014; 33: 809-816 [PMID: 24503896 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1642]
- 12 Logue SE, Cleary P, Saveljeva S, Samali A. New directions in ER stress-induced cell death. *Apoptosis* 2013; 18: 537-546 [PMID: 23430059 DOI: 10.1007/s10495-013-0818-6]
- 13 Martino MB, Jones L, Brighton B, Ehre C, Abdulah L, Davis CW, Ron D, O'Neal WK, Ribeiro CM. The ER stress transducer IRE1 β is required for airway epithelial mucin production. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 639-654 [PMID: 23168839 DOI: 10.1038/mi.2012.105]
- 14 Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3460-3470 [PMID: 23850759 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028]
- 15 Phillips MJ, Voeltz GK. Structure and function of ER membrane contact sites with other organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 69-82 [PMID: 26627931 DOI: 10.1038/nrm.2015.8]
- 16 许波, 窦志华, 罗琳, 顾薇, 孟萍, 刘青青, 王征宇. 茵陈蒿汤血清药化学研究. *北京中医药大学学报* 2016; 39: 162-168
- 17 Chen Z, Ma X, Zhao Y, Wang J, Zhang Y, Li J, Wang R, Zhu Y, Wang L, Xiao X. Yinchenhao decoction in the treatment of cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol* 2015; 168: 208-216 [PMID: 25849734 DOI: 10.1016/j.jep.2015.03.058]
- 18 张西波, 李忠廉, 刘军舰, 尚海涛, 郝成飞, 张鸿涛, 鲍建亨. 茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肝功能及肝脏iNOS表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 185-188

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 民航总医院普外科 北京市 100123

钟朝辉, 北京大学人民医院普外科 北京市 100044

周迈, 副主任医师, 主要从事肝胆及肛肠疾病的临床研究.

基金项目: 教育部留学回国基金资助项目, No. 2110000021;
北京大学人民医院研究及发展基金资助项目, No. RDC 2014-12.

作者贡献分布: 研究过程、数据分析及论文写作由周迈完成;
课题的设计及资金提供由钟朝辉完成; 王达庆与焦岗军协助
完成动物模型; 邓五一协助完成数据分析.

通讯作者: 钟朝辉, 副主任医师, 100044, 北京市西城区阜内
大街133号, 北京大学人民医院普外科.
zhongzhaohui@pkuph.edu
电话: 010-66583666

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-06-08

Change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect

Mai Zhou, Da-Qing Wang, Gang-Jun Jiao, Wu-Yi Deng, Zhao-Hui Zhong

Mai Zhou, Da-Qing Wang, Gang-Jun Jiao, Wu-Yi Deng, Department of General Surgery, General Hospital of Civil Aviation Administration of China, Beijing 100123, China

Zhao-Hui Zhong, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Supported by: Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry, No. 2110000021; Research and Development Fund of Beijing University People's Hospital, No. RDC 2014-12.

Correspondence to: Zhao-Hui Zhong, Associate

Chief Physician, Department of General Surgery, Peking University People's Hospital, 133 Funei Avenue, Xicheng District, Beijing 100044, China. zhongzhaohui@pkuph.edu

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To observe the change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and study its effect.

METHODS: Severe acute pancreatitis was induced in 28 male Sprague-Dawley rats by injection of sodium taurocholate into the pancreatobiliary duct. These rats were randomly divided into an experiment group ($n = 14$) and a control group ($n = 14$). Another 14 male SD rats injected with saline served as a sham operation group (SO group, $n = 14$). The experiment group was pretreated by intraperitoneal injection of anisodamine at 20 mg/kg. The control group was pretreated with saline. Twenty-four hours after operation, quantitative ^{99m}Tc -EHIDA hepatobiliary dynamic imaging was performed in each group. Plasma levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and endotoxin (ET) were detected, and the levels of cholecystokinin 8 (CCK8) in plasma, gallbladder and duodenal tissues were also measured. Abdominal viscera bacterial translocation rates were compared among these groups.

RESULTS: In comparison with the SO group and experiment group, a significant delay in duodenal appearance time (DAT) was noted

背景资料

急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)常并发多器官功能损害, 肝脏和胆道是首要受损器官, 因此SAP时首先要积极治疗原发病, 控制炎症反应同时加强保肝利胆治疗, 保护肝胆功能对提高重症胰腺炎的治愈率是非常重要的. 本研究目的是要观察SAP时, 胆道的动力学变化对机体的影响, 为SAP的病理机制的研究提供理论依据, 并通过进一步对比观察, 以期筛选出较为理想的保肝利胆治疗方案, 并探讨其作用机制.

同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

■ 研究前沿

近年随着胆囊切除、内镜治疗手术增加, 术后并发症亦逐渐增多, 而11%-40%的患者无器质性病变, 多为术后胆道动力障碍, 胆道动力学研究日益受到重视。但由于胆道功能和位置的特殊性, 载体研究难度大, 临床研究十分困难, 目前国内外尚无大规模的实验报道。对胆道的测压及肌电活动研究仍处于摸索阶段。我国SAP发病原因最多见仍为胆源性, 目前对SAP胆道系统的研究主要集中在检测是否存在胆道微结石和内镜、腹腔镜、介入等微创治疗方面。但对胰腺炎本身对胆道系统的影响却少有报道。

in the control group ($56.73 \pm 12.34 \text{ s}$ vs $48.44 \pm 11.12 \text{ s}$, $29.52 \pm 11.83 \text{ s}$). A lower level of CCK8 in duodenal tissue was found in the control group than in the SO group and experiment group ($5.24 \text{ pg/mL} \pm 0.56 \text{ pg/mL}$ vs $5.81 \text{ pg/mL} \pm 0.45 \text{ pg/mL}$, $6.25 \text{ pg/mL} \pm 0.53 \text{ pg/mL}$). The levels of TNF- α , IL-1 β , and ET were significantly higher in the control group and experiment group at 24 h after operation than in the SO group ($P < 0.05$ for all). The levels of TNF- α and ET were significantly lower in the experiment group than in the control group (ET: $0.148 \text{ EU/mL} \pm 0.032 \text{ EU/mL}$ vs $0.320 \text{ EU/mL} \pm 0.026 \text{ EU/mL}$, $P = 0.040$; TNF- α : $89.24 \text{ pg/mL} \pm 34.45 \text{ pg/mL}$ vs $123.18 \text{ pg/mL} \pm 41.24 \text{ pg/mL}$, $P = 0.049$). The abdominal viscera bacterial translocation rate was significantly higher in the control group than in the other two groups (0.714% vs 0.573% , 0.143% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The inhibition of biliary motility was observed in rats with acute pancreatitis, and the change in biliary motility may promote viscera bacterial translocation.

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

Key Words: Biliary motility; Severe acute pancreatitis; Radionuclide imaging

Zhou M, Wang DQ, Jiao GJ, Deng WY, Zhong ZH. Dynamic change in biliary motility in rats with severe acute pancreatitis and its effect. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2525-2530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2525.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2525>

摘要

目的: 通过建立急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)模型, 观察急性胰腺炎大鼠胆道动力的变化及其对机体的影响。

方法: 采用胰管注射牛磺胆酸钠制作大鼠SAP模型, 28只♂SD大鼠随机分为实验组(E组, $n = 14$)和对照组(C组, $n = 14$), 另取14只♂SD大鼠仅胰管注射盐水作为假手术组(SO group)。实验组术前1 h腹腔注射山莨菪碱(anisodamine, Ani)20 mg/kg, 对照组给予同体积生理盐水作为对照。分别在24 h后, 进行 ^{99m}Tc -二乙基丁酰苯胺基亚氯二醋酸(^{99m}Tc -dimethyliminodiacetic acid, ^{99m}Tc -EHIDA)肝胆动态功能显像定量分析; 检测血浆肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)、白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、内毒素(endotoxin, ET)的水平; 大鼠十二指肠组织、胆囊组织、血浆中胆囊收缩素8(cholecystokinin 8, CCK8)水平, 以及比较腹腔脏器细菌移位率。

结果: 十二指肠显影时间(duodenal appearance time, DAT), 对照组大于实验组及假手术组($56.73 \pm 12.34 \text{ s}$ vs $48.44 \pm 11.12 \text{ s}$, $29.52 \pm 11.83 \text{ s}$), 十二指肠组织中CCK8对照组显著低于实验组和假手术组($5.24 \text{ pg/mL} \pm 0.56 \text{ pg/mL}$ vs $5.81 \text{ pg/mL} \pm 0.45 \text{ pg/mL}$, $6.25 \text{ pg/mL} \pm 0.53 \text{ pg/mL}$, $P < 0.05$)。对照组、实验组TNF- α , IL-1 β , ET水平, 在术后24 h明显增高($P < 0.05$), 实验组TNF- α , ET水平均低于对照组(ET: $0.148 \text{ EU/mL} \pm 0.032 \text{ EU/mL}$ vs $0.320 \text{ EU/mL} \pm 0.026 \text{ EU/mL}$, $P = 0.040$, TNF- α : $89.24 \text{ pg/mL} \pm 34.45 \text{ pg/mL}$ vs $123.18 \text{ pg/mL} \pm 41.24 \text{ pg/mL}$, $P = 0.049$)。腹腔脏器细菌移位率, 对照组大于实验组及假手术组(0.714% vs 0.573% , 0.143% , $P < 0.05$)。

结论: 急性重症胰腺炎导致大鼠胆道动力下降, 并可能因此加重肠道的细菌移位。

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

关键词: 胆道动力; 急性胰腺炎; 核素显像

核心提示: 本文研究通过对胰腺炎大鼠模型的观察, 发现急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)可导致胆道动力下降, 并可能因此导致肠道细菌移位的加重, 而山莨菪碱可能通过增强胆道动力, 促进胆汁排出, 减轻肠道细菌移位, 减少炎性物质的释放, 改善机体状态。对胆道动力学的进一步观察将对SAP病理机制研究和治疗的完善提供有益探索。

周迈, 王达庆, 焦岗军, 邓五一, 钟朝辉. 急性重症胰腺炎大鼠胆道动力学变化及其对机体的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2525-2530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2525.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2525>

0 引言

胰腺和肝脏在解剖位置、生理功能和血流动力学方面存在密切联系, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见病, 肝脏作为胰腺血回流的第一站, 必然成为急性胰腺炎胰外全身病理损害较早的脏器之一, 同时也成为其病

■ 相关报道

我国SAP发病原因最多见仍为胆源性, 研究证实胆道阻塞引起的肝网状内皮系统功能障碍, 能促使轻度胆源性胰腺炎进展为严重坏死型胰腺炎。而大多数的研究似乎忽略了除了水肿压迫、胆石阻塞等机械因素外, Oddi's括约肌痉挛、胆囊收缩力下降等胆道动力学紊乱亦可造成胆道的阻塞, 并由此对胰腺炎病理进程产生影响。

理机制研究的重要脏器之一^[1-3]. 而与肝脏密不可分的胆道系统在AP过程中有何病理生理改变目前研究报道并不多. 本实验通过大鼠模型, 观察AP时胆道动力学变化并了解其对机体影响.

1 材料和方法

1.1 材料 42只清洁级♂SD大鼠(购自北京大学医学部动物实验中心), 鼠龄3-4 mo, 体质量200-250 g. ELISA检测试剂盒(晶美生物工程北京有限公司); 内毒素检测试剂盒(上海抚生生物科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 分组: 28只大鼠随机分为实验组(E组, $n = 14$)和对照组(C组, $n = 14$), 另取14只为假手术组(sham operation group, SO组). 实验组术前1 h腹腔注射注射山莨菪碱(anisodamine, Ani)20 mg/kg, 对照组给予同体积生理盐水作为对照.

1.2.2 模型制备: 重症急性胰腺炎大鼠模型参照文献[4]制作, 术前禁食12 h, 自由饮水. 腹腔注射3%的戊巴比妥钠35 mg/kg进行麻醉, 取上腹部正中切口进腹, 提取十二指肠, 结扎近肝门处胆管, 于胰胆管乳头开口略偏下对系膜缘肠壁上选一无血管区, 用注射器针逆行注入5%牛磺胆酸钠0.1 mL/100 g(美国Sigma公司), 维持8-10 min后观察到胰腺组织明显水肿, 被膜下可见点状及片状出血灶, 表明成功制作重症急性胰腺炎大鼠模型, 然后退出导管, 将肠管复位, 分层关腹; 等待10 min后拔针, 关腹, 苏醒后禁食, 自由饮水. 假手术组仅牵引十二指肠、胰腺、胰胆管, 注射等体积的生理盐水, 其余操作方法同模型制作.

1.2.3 肝胆动态核素显像: SPECT仪探头配以低能高分辨率准直器, 能峰140 keV, 窗宽20%, 矩阵128×128, 放大系数2.0.

大鼠于术后24 h后再次腹腔注射戊巴比妥钠麻醉并固定于平板上, 经尾静脉注入99mTc-EHIDA 3.7MBq(0.1 mCi)后, 将其置于探头视野中心下方, 采集图像1帧/3 s, 连续采集15 min. 应用感兴趣区(region of interest, ROI)技术对图像进行处理, 画出胆囊区和十二指肠区为感兴趣区ROI, 获得相应的放射性计数, 计算出十二指肠显影时间(duodenal appearance time, DAT)、胆囊高峰摄取时间(the peak time, T_{max})

及半排时间($1/2$ excretory time, $T_{1/2}$)^[5-7].

1.2.4 标本采集方法: 各组大鼠于动态核素显像开腹, 腹主动脉采血4-5 mL, 离心后取血清保存于-80 °C冰箱备测; 分别于回盲部取肠系膜淋巴组织、肝右叶取肝脏组织各2份置入无菌离心管用于细菌培养; 切取胆囊、部分十二指肠组织, 标本生理盐水洗净后, 投入液氮中保存; 大鼠断髓处死.

1.2.5 指标检测: (1)血浆指标: 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)测定: ELISA检测试剂盒说明进行; 血浆内毒素(endotoxin, ET)测定: 按内毒素检测试剂盒说明进行; (2)细菌移位率检测: 于超净工作台中, 用匀浆研磨器将肠系膜淋巴组织、肝脏组织充分研磨, 分别接种于需氧及厌氧培养基上, 37 °C箱中分别进行需氧及厌氧培养, 24-48 h计数需氧菌生长情况, 3-5 d计数厌氧菌生长情况. 培养出细菌者为阳性, 无细菌生长者为阴性, 最后计算各组脏器细菌移位率(细菌培养阳性脏器数/培养脏器总数)^[8]; (3)胆囊收缩素8(cholecystokinin 8, CCK8)的检测: 各取胆囊组织、十二指肠组织0.1 g, 加生理盐水2 mL, 用匀浆器研磨成匀浆, 离心, 取上清1 mL, 血浆1 mL, 行CCK8检测, 按ELISA试剂盒说明进行.

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件包进行统计分析, 计量资料以各实验数据以mean \pm SD表达, 组间比较采用独立样本 t 检验. 计数资料采用 χ^2 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血浆TNF- α , IL-1 β , ET检测 与假手术组相比, 对照组与实验组的TNF- α 、IL-1 β , ET水平, 在术后24 h明显增高($P < 0.05$)(表1). 实验组TNF- α 、ET水平均低于对照组(ET: 0.148 EU/mL \pm 0.032 EU/mL vs 0.320 EU/mL \pm 0.026 EU/mL, $P = 0.040$, TNF- α : 89.24 pg/mL \pm 34.45 pg/mL vs 123.18 pg/mL \pm 41.24 pg/mL, $P = 0.049$), 而血清IL-1 β 水平在两组之间差异无显著性($P = 0.380$)(表1).

2.2 各组的胆道动态核素显像 对照组大于实验组及假手术组(56.73 s \pm 12.34 s vs 48.44 s \pm 11.12 s、29.52 s \pm 11.83 s); 胆囊高峰摄取时间(T_{max}): 各组间未见明显差异($P = 0.773$); 胆

■ 创新点

对SAP胆道系统的研究主要集中于病因学的检测和微创治疗方面, 而忽略了胰腺炎本身对胆道系统的影响, 本研究通过大鼠模型对SAP状态下胆道动力学的变化进行观察, 将从新的角度对SAP病理机制的完善和临床药物治疗进行有益探索.

应用要点

胆道内的小结石阻塞胰管引起的胰腺炎即为胆源性胰腺炎, 其仍为我国SAP主要原因, 同时研究表明胰腺炎时胆道阻塞、胆道动力学紊乱亦可进一步推动胰腺病理损害进程, 因此观察SAP时胆道动力学的变化, 筛选出较为理想的保肝利胆治疗方案, 对保护肝胆功能, 改善重症胰腺炎的预后是非常重要的。

表 1 三组血清TNF-α, IL-1β, ET检测 (n = 14, mean ± SD)

分组	ET(EU/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)
假手术组	0.044 ± 0.012	50.36 ± 35.41	3.12 ± 1.11
对照组	0.320 ± 0.026	123.18 ± 41.24	4.34 ± 1.07
实验组	0.148 ± 0.032 ^a	89.24 ± 34.45 ^a	4.32 ± 1.16 ^a

^aP<0.05 vs 对照组. TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL-1β: 白介素1β; ET: 内毒素.

表 2 各组的胆道动态核素显像数据 (n = 14, mean ± SD)

分组	DAT(s)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)
假手术组	29.52 ± 11.83	1.38 ± 0.77	3.18 ± 0.75
对照组	56.73 ± 12.34 ^{ac}	2.01 ± 0.87	3.71 ± 0.87
实验组	48.44 ± 11.12 ^a	1.45 ± 1.06	3.57 ± 1.07

^aP<0.05 vs 假手术组; ^cP<0.05 vs 实验组. DAT: 十二指肠显影时间; T_{max}: 胆囊高峰摄取时间; T_{1/2}: 胆囊半排时间.

表 3 各组CCK8检测结果 (n = 14, mean ± SD, pg/mL)

分组	十二指肠组织CCK8	血浆CCK8	胆囊组织CCK8
假手术组	6.25 ± 0.53 ^a	4.11 ± 0.50	3.61 ± 0.46
对照组	5.24 ± 0.56	3.89 ± 0.44	3.59 ± 0.38
实验组	5.81 ± 0.45 ^a	3.82 ± 0.38	3.92 ± 0.56

^aP<0.05 vs 对照组. CCK8: 胆囊收缩素.

表 4 细菌移位率检测结果 (n = 14 × 2)

分组	肠系膜淋巴组织细菌培养阳性率(%)	肝脏组织细菌培养阳性率(%)
假手术组	0.143	0.000
对照组	0.714 ^{ac}	0.500
实验组	0.571 ^a	0.357

^aP<0.05 vs 假手术组; ^cP<0.05 vs 实验组.

囊半排时间(T_{1/2}): 各组间未见明显差异(P = 0.260)(表2).

2.3 十二指肠组织、胆囊、血浆胆囊收缩素8(CCK8)ELISA检测结果 血浆、胆囊组织中CCK8各组间未见明显差异; 十二指肠组织中CCK8对照组显著低于实验组和假手术组(5.24 pg/mL ± 0.56 pg/mL vs 5.81 pg/mL ± 0.45 pg/mL、6.25 pg/mL ± 0.53 pg/mL), 假手术组与实验组间无明显差异(表3).

2.4 细菌移位率检测结果 对照组肠系膜淋巴组

织细菌培养阳性率明显高于假手术组(0.714% vs 0.143%, $\chi^2 = 6.478$, P = 0.011), 实验组细菌移位率又略低于对照组(0.573% vs 0.714%, $\chi^2 = 4.329$, P = 0.037). 假手术组仅在肠系膜淋巴组织中培养出细菌. 肝脏细菌培养阳性率各组间未见明显差异(P>0.05)(表4).

3 讨论

研究证实胆道阻塞引起的肝网状内皮系统功能障碍, 能促使轻度胆源性胰腺炎进展为严重坏死型胰腺炎^[9,10]. 而大多数的研究似乎忽略了除了水肿压迫、胆石阻塞等机械因素外, Oddi's括约肌痉挛、胆囊收缩力下降等胆道动力学紊乱亦可造成胆道的阻塞^[11-13]. 本实验通过胆道动态核素显像观察到对照组与假手术组相比, 出现了DAT延长, 说明AP时大鼠胆道动力有明显抑制改变. 而实验组预先给予山莨菪碱后DAT有所缩短, 提示山莨菪碱可以加快AP时胆汁排泄, 改善胆道动力.

CCK是一种广泛分布在消化系统、中枢及外周神经系统的脑肠肽,其能促进胆囊收缩、Oddi括约肌松弛,肠道中CCK通过外周分泌途径作用于局部组织/器官,对胃肠、胆道运动具有重要影响^[7,14]。本实验同时发现对照组十二指肠组织中CCK8水平下降,而给予山莨菪碱的实验组十二指肠组织中CCK8水平有所增加。这一结果与胆道动态核素显像结果相符,提示AP时除了十二指肠乳头水肿、Oddi括约肌痉挛等机械梗阻因素外,还可能通过一系列抑制反射,导致肠道CCK释放减少,胆道系统收缩减弱,胆汁排出变慢,DAT延长。而山莨菪碱可以减轻平滑肌痉挛,还可能通过增加CCK释放,改善胆道动力状态,促进胆汁排出。另有研究^[15-17]表明胆汁在维持肠道微生态环境的稳定方面起着十分重要的作用,在胆道梗阻时,肠道胆盐缺乏致G-杆菌大量繁殖,侵入机体,并通过肠肝循环或十二指肠逆行途径进入胆道系统,不可避免地产生大量内毒素,胆道梗阻是细菌易位的主要因素之一。大量研究证实AP状态下,肠道细菌移位率增加。本实验发现对照组的肠系膜淋巴结细菌培养阳性率高于实验组,而血浆内毒素检测亦发现实验组内毒素水平明显高于实验组和假手术组,提示山莨菪碱可能通过改善胆道动力,促进胆汁排入肠道,减轻了AP的肠道细菌移位和内毒素入血。

AP时过度释放的炎症介质是发生全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的主要原因,炎症因子如TNF- α 、血小板活化因子、IL-1 β 、IL-6、IL-8等的释放促进了炎症反应进程,这种过度的炎症反应引起抗炎物质释放增多,而这一过程可导致免疫抑制,进一步导致全身炎症反应加剧,形成病理进程恶性循环。本实验发现,AP时血浆IL-1 β 和TNF- α 的水平均较假手术组明显增高,而山莨菪碱干预后均可使其降低,这提示山莨菪碱通过改善胆道动力,促进胆汁排泄,减轻肠道细菌移位和内毒素入血,减少了AP炎症因子的释放,对机体具有保护作用。

本实验提示急性重症胰腺炎导致大鼠胆道动力下降,并可能因此加重肠道的细菌移位,而山莨菪碱可能通过增强胆道动力,促进胆汁排出,减轻肠道细菌移位,减少炎症物质的释放,改善机体状态。对胆道动力学的进一步观

察将对AP病理机制研究和治疗的完善提供有益探索。

4 参考文献

- 1 Jha RK, Ma Q, Lei Z, Sha H. Resveratrol ameliorates the deleterious effect of severe acute pancreatitis. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 397-402 [PMID: 22042732 DOI: 10.1007/s12013-011-9313-2]
- 2 Werner J, Hartwig W, Hackert T, Kaiser H, Schmidt J, Gebhard MM, Büchler MW, Klar E. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis. *Surgery* 2012; 151: 372-381 [PMID: 21982067 DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.041]
- 3 da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TE, Boerma D, Bruno MJ, Bakker OJ. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* 2016; 14: 99-108 [PMID: 26542765 DOI: 10.1016/j.surge.2015.10.002]
- 4 谢荣俊, 张树友, 费书珂, 杨成林, 张春礼. 大鼠重症急性胰腺炎模型制备方法的探讨与改进. *中国医药导报* 2007; 4: 22-24
- 5 Yaghoobi M, Romagnuolo J. Sphincter of Oddi Dysfunction: Updates from the Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 31 [PMID: 26143628 DOI: 10.1007/s11894-015-0455-z]
- 6 Cerçi SS, Ozbek FM, Cerçi C, Baykal B, Eroğlu HE, Baykal Z, Yildiz M, Sağlam S, Yeşiladağ A. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2763-2767 [PMID: 19522027 DOI: 10.3748/wjg.15.2763]
- 7 Cakir M, Kayacetin E, Toy H, Bozkurt S. Gallbladder motor function in patients with different thyroid hormone status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 395-399 [PMID: 19373757 DOI: 10.1055/s-0029-1202850]
- 8 何志宇, 陈光远. 重症急性胰腺炎与胃肠动力障碍的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1317-1322
- 9 Qin Y, Pinhu L, You Y, Sooranna S, Huang Z, Zhou X, Yin Y, Song S. The role of Fas expression on the occurrence of immunosuppression in severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3300-3307 [PMID: 23861115 DOI: 10.1007/s10620-013-2793-8]
- 10 Gea-Sorlí S, Bonjoch L, Closa D. Differences in the inflammatory response induced by acute pancreatitis in different white adipose tissue sites in the rat. *PLoS One* 2012; 7: e41933 [PMID: 22870264 DOI: 10.1371/journal.pone.0041933]
- 11 Wu L, Li H, Zheng SZ, Liu X, Cai H, Cai BC. Da-Huang-Fu-Zi-Tang attenuates liver injury in rats with severe acute pancreatitis. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 960-966 [PMID: 24161994 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.051]
- 12 Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 32-40 [PMID: 25406464 DOI: 10.1093/gastro/gou083]
- 13 Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16891-16901 [PMID: 25493002 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16891]
- 14 Wang HH, Liu M, Portincasa P, Tso P, Wang DQ. Lack of endogenous cholecystokinin promotes

■名词解释

胆道动力学:以胆道运动为研究对象,探索胆道运动的内在规律及其内外环境影响机制的科学。胆道运动是一极为复杂的过程,是由胆囊、胆管和Oddi括约肌三者相互协调作用的结果,其运动过程受神经、体液调节及食物、药物、精神因素等其他多种因素的影响,许多机制尚未完全明了。

同行评价

本研究通过大鼠模型观察胰腺炎时胆道动力学、炎症细胞因子、胆囊收缩素、内毒素、细菌移位的变化情况, 并且利用山莨菪碱进行干预, 发现山莨菪碱可能通过增强胆道动力, 减轻肠道细菌移位, 减少炎性物质的释放。从一个新的视角对胰腺炎病理进程进行探索, 具有一定的创新性和实用性。

- cholelithogenesis in mice. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 364-375 [PMID: 26604077 DOI: 10.1111/nmo.12734]
- 15 Deng WS, Zhang J, Ju H, Zheng HM, Wang J, Wang S, Zhang DL. Arpin contributes to bacterial translocation and development of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4293-4301 [PMID: 25892881 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4293]
- 16 Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe Acute Pancreatitis: Gut Barrier Failure, Systemic Inflammatory Response, Acute Lung Injury, and the Role of the Mesenteric Lymph. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 651-656 [PMID: 26237406 DOI: 10.1089/sur.2015.034]
- 17 Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 69-85 [PMID: 18332961 DOI: 10.1080/13651820310001108]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性

陈莉丽, 卜平, 方晓华

陈莉丽, 卜平, 方晓华, 扬州市中医院消化科 江苏省扬州市 225000

陈莉丽, 医师, 主要从事胃肠病学方面的研究.

作者贡献分布: 卜平设计课题、提供实验试剂及实验场所; 陈莉丽进行临床实验、数据分析及论文写作; 方晓华指导数据统计与论文写作.

通讯作者: 方晓华, 主任中医师, 225000, 江苏省扬州市文昌中路575号, 扬州市中医院消化科. sbyy_ccw@163.com

收稿日期: 2016-03-21

修回日期: 2016-04-27

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease

Li-Li Chen, Ping Bu, Xiao-Hua Fang

Li-Li Chen, Ping Bu, Xiao-Hua Fang, Department of Gastrointestinal Medicine, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Hua Fang, Chief Physician of TCM, Department of Gastrointestinal Medicine, Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 575 Wenchang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. sbyy_ccw@163.com

Received: 2016-03-21

Revised: 2016-04-27

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between

plasma brain gut peptides, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and the course of gastroesophageal reflux disease (GERD).

METHODS: One hundred and sventy-eight GERD patients were included. They had five TCM syndromes: liver stomach heat, gas exchange resistance, phlegm stagnation and blood stasis, Qi deficiency, and Qi stagnation and blood stasis. Plasma levels of brain gut peptides including 5-hydroxytryptamine, somatostatin, vasoactive intestinal peptide, endothelin, and motilin were detected.

RESULTS: In the 178 patients with GERD, the proportion of patients with liver stomach heat syndrome was significantly higher in the reflux esophagitis (RE) group than in the non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) group ($P < 0.05$), while the proportions of patients with phlegm stagnation and blood stasis syndrome and Qi deficiency syndrome were significantly higher in the NERD group than in the RE group ($P < 0.05$). Of the 178 GERD patients, 73 (41%) had a disease course < 1 year, 72 (40.5%) had a disease course between 1 and 5 years, and 33 (18.5%) had a course > 5 years. The proportion of patients with a course > 5 years was significantly higher in the NERD group than in the RE group ($P < 0.05$). The proportion of patients with a course < 1 year or between 1 and 5 years in patients with liver stomach heat syndrome was significantly higher than that of patients with a course > 5 years ($P < 0.05$), the proportion of patients with a course between 1-5 years or > 5 years in

背景资料

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 发病的原因主要为胃和食管交界处抗反流屏障异常、食管清除功能异常、胃内压力增高和排空功能障碍等。随着生活条件的改善、饮食结构等的改变, 患病率逐渐升高, 也容易迁延不愈。

同行评议者

禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

■ 研究前沿

针对GERD流行病学调查的研究一直为热点之一, 但中医证型、脑肠肽与GERD之间关系未能深入研究。

patients with Qi deficiency syndrome was significantly higher than that of patients with a course < 1 year ($P < 0.05$), and the proportion of patients with a course > 5 years in patients with phlegm stagnation and blood stasis was significantly higher than that of patients with a course less than 1 year ($P < 0.05$). Motilin levels were significantly lower in patients with a course > 5 years than in patients with a course < 1 year ($P < 0.05$), and there was significant differences between the three groups ($P < 0.05$); 5-hydroxytryptamine and endothelin levels were higher in patients with a course > 5 years than in patients with a course between 1-5 years, but the difference was not significant.

CONCLUSION: The course of GERD patients with different TCM syndromes is different. The course of NERD patients is more likely to increase. GERD patients with a long course of disease often show Qi deficiency syndrome, liver stomach heat syndrome, and phlegm stagnation and blood stasis. Plasma 5-hydroxytryptamine, endothelin and motilin levels may be related to the prolongation of GERD.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Brain gut peptides; TCM syndrome; Reflux esophagitis; Non-erosive gastroesophageal reflux disease

Chen LL, Bu P, Fang XH. Correlation between brain gut peptides, traditional Chinese medicine syndrome and course of gastroesophageal reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(16): 2531-2536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2531>

■ 摘要

目的: 探讨血浆脑肠肽、中医证型与胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)病程之间的关系。

方法: 本文研究以178例GERD患者为研究对象, 分为5个证型: 肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证, 同时应用酶联免疫吸附法随机对部分入组患者进行血浆生长抑素、5-羟色胺、血管活性肠肽、内皮素、促胃动素水平检测。

结果: 178例GERD患者中, 非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组及反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组间比较, RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同中西医证型与病程有关: 178例GERD患者中, 病程不足1年患者73例(41%), 病程1-5年患者72例(40.5%), 病程超过5年患者33例(18.5%)。其中NERD组病程超过5年的患者明显比RE组高; 肝胃郁热证患者小于1年、1-5年明显比超过5年的患者多; 中虚气逆证患者1-5年、大于5年明显比小于1年多; 痰瘀互结证患者病程大于5年明显比小于1年患者多, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血浆脑肠肽水平与病程有关: 病程大于5年患者血浆促胃动素(motilin, MTL)水平显著低于病程小于1年患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 3组间血浆MTL含量差异有统计学意义($P < 0.05$); 病程大于5年患者血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、内皮素(endothelin, ET)高于病程1-5年及病程小于1年患者, 但无统计学意义。

结论: 不同中西医分型GERD患者病程并不相同, NERD患者比RE患者病程容易迁延, 病程长的GERD患者常表现为中虚气逆、痰瘀互结证, 血浆5-HT、ET、MTL可能和GERD患者病情的反复、迁延有关。

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

关键词: 胃食管反流病; 脑肠肽; 中医证; 反流性食管炎; 非糜烂性食管炎

核心提示: 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流进入食管内, 引起各种反流症状和并发症的一种疾病。本文重在探讨GERD患者中医证型、脑肠肽变化水平与病程之间的关系。

陈莉丽, 卜平, 方晓华. 脑肠肽、中医证型与胃食管反流病病程的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2531-2536 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2531>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux

■ 相关报道

有研究表明脑肠肽通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体, 从而影响食管下段括约肌压力, 导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生。

表 1 GERD患者证型分布 [n(%)]

分组	n	肝胃郁热证	痰气交阻证	气滞血瘀证	中虚气逆证	痰瘀互结证
RE组	85(47.75)	50(58.82) ^a	20(23.53)	11(12.94)	3(3.53) ^a	1(1.18) ^a
NERD组	93(52.25)	37(39.78)	25(26.88)	18(19.35)	10(10.75)	3(3.23)
总计	178(100)	87(48.88)	45(25.28)	29(16.29)	13(7.30)	4(2.25)

^a $P<0.05$ vs NERD组. GERD: 胃食管反流病; NERD: 非糜烂性反流病; RE: 反流性食管炎.

disease, GERD)是指胃、十二指肠内容物反流进入食管内,引起各种反流症状和并发症的一种疾病.其临床上表现为反酸、烧心、胸骨后灼痛、反食等典型症状,也可同时合并有嗝气、恶心、咳嗽等非典型症状^[1].随着生活水平、饮食结构等的变化,GERD的发病率逐年增加,病程也容易反复、迁延,严重影响人们的日常生活质量.但导致GERD患者病情反复、迁延的原因并不明确,也有研究^[2-5]表明脑肠肽能够通过内分泌形式作用于胃肠道细胞的相应受体,从而导致了GERD患者食管功能的改变及临床症状的产生.但脑肠肽是否与病程迁延有关,各种不同的中西医分型GERD患者病程有无区别,目前未见相关报道.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-11/2014-01在苏北人民医院就诊的178例GERD患者为研究组,采用GERD影响量表进行问诊采集病程,并根据症状、舌象及脉象进行逐一辨证并予以中医分型.本文研究参照国家技术监督局发布的《中药新药临床研究指导原则》有关证型的定义,对病例进行逐一辨证分型,分为5个证型:肝胃郁热证、痰气交阻证、痰瘀互结证、中虚气逆证、气滞血瘀证.入组的GERD患者皆行胃镜检查,根据内镜下表现,分为非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组.

1.2 方法 采用随机数字表法抽取接受问卷调查的GERD患者72例,其中RE患者38例、NERD患者34例、健康体检者24例,应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、胆囊收缩素、生长抑素(somatostatin, SS)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、促胃动

素(motilin, MTL)、内皮素(endothelin, ET)检测.外周血标本均经知情同意后取得.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件对资料进行统计分析,以mean±SD表示,计数资料则采用 χ^2 检验,计量资料之间的比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 GERD证型分布 178例GERD患者中,肝胃郁热证87例,占48.88%,痰气交阻证45例,占25.28%,气滞血瘀证29例,占16.29%,中虚气逆证13例,占7.30%,痰瘀互结证4例,占2.25%,RE及NERD组间比较,RE组肝胃郁热证较NERD明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 GERD中西医分型与病程相关性 178例GERD患者中,病程不足1年患者73例,占41%.病程1-5年患者72例,占40.5%;病程超过5年患者33例,占18.5%;其中NERD组病程超过5年的患者明显比RE组高,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组之间,病程不足1年及病程1-5年的患者相比无明显统计学差异($P>0.05$).肝胃郁热证患者小于1年、1-5年明显比超过5年的患者多,差异有统计学意义($P<0.05$),中虚气逆证患者1-5年、大于5年明显比小于1年多($P<0.05$),痰瘀互结证患者病程大于5年明显比小于1年患者多($P<0.05$)(表2).

2.3 病程与血浆脑肠肽水平相关性 72例GERD患者中,病程大于5年患者血浆MTL水平显著低于病程小于1年患者,差异有统计学意义($P<0.05$),3组间血浆MTL含量差异有统计学意义($P<0.05$);病程大于5年患者血浆5-HT、ET高于病程1-5年及病程小于1年患者,但无统计学意义(表3).

■ 创新盘点

本文通过对GERD患者进行中医证型分型,并进行脑肠肽的测定,探讨脑肠肽、中医证型与GERD患者病程的关系.

应用要点

对于GERD病情迁延不愈的, 可以考虑针对中医辨证施治, 并对脑肠肽进行相应的调整, 从而对于缓解本病症状及预防复发取得更好的效果。

表 2 GERD中西医分型与病程相关性

分组	n	病程		
		<1年	1-5年	>5年
西医分型				
RE组	85	35(41.1)	40(47.1)	10(11.8) ^a
NERD组	93	38(40.9)	32(34.4)	23(24.7)
中医分型				
肝胃郁热证	87	48(55.2) ^a	32(36.8) ^a	7(8.0)
痰气交阻证	45	14(31.1)	22(48.9)	9(20)
气滞血瘀证	29	10(34.5)	11(37.9)	8(27.6)
中虚气逆证	13	1(7.7)	6(46.2) ^c	6(46.2) ^c
痰瘀互结证	4	0(0)	1(25)	3(75) ^c
总计	178	73(41.0)	72(40.5)	33(18.5)

^a*P*<0.05 vs NERD组, ^c*P*<0.05 vs <1年组, ^e*P*<0.05 vs >5年组. GERD: 胃食管反流病; NERD: 非糜烂性反流病; RE: 反流性食管炎.

3 讨论

GERD是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起胃灼热和反酸症状, 从而导致食管炎及咽喉、气道等食管以外的组织损害的疾病^[6,7]. 发病原因主要为胃和食管交界处抗反流屏障异常、食管清除功能异常、胃内压力增高和排空功能障碍等^[8]. GERD容易复发, 病程容易迁延, 患者需反复就诊, 不仅给患者带来躯体的痛苦, 而且也可造成巨大的精神压力以及经济负担.

GERD不同的中医证型在胃镜下表现不同, 病程也有其自身特征, 可用中医学的病因病机诠释. 在本文研究中, 肝胃郁热证87例, 占48.88%, 明显多于其他证型, 提示本证型与肝胃及火热之邪密切相关. 中医理论认为, 肝主疏泄, 肝气宜升, 喜条达, 恶抑郁; 胃受纳腐熟水谷, 主通降, 喜润恶燥. 若情志不遂, 肝失疏泄, 肝胃不和可致胆汁上逆, 胃灼热反酸; 肝气郁结, 气滞化火或郁久化热, 火热之邪为阳邪, 其性炎上, 易伤津耗气, 易生风动血, 易致疮疡. 故肝胃郁热证易致胆汁反流、食管黏膜充血灼伤, 甚则食管黏膜糜烂, 从而容易导致RE的发生. 本文研究亦证实RE组肝胃郁热证较NERD明显升高, 而NERD组中虚气逆证、痰瘀互结证较RE组明显升高. 其中NERD组病程超过5年的患者明显较RE组高, 说明NERD组患者病情迁延难愈. 究其原因, 与NERD组以中虚气逆证、痰瘀互结证这两个证型为主有关. 中虚气逆证中脾胃虚弱, 气虚不摄, 易致

贲门松弛, 甚则形成裂孔疝, 病情危重, 恢复期长; 久病必虚, 气血化源不足或年高体衰, 精血亏损, 气阴渐伤, 阴损及阳, 中气衰败, 正气不支预后极差. 痰瘀互结证中痰瘀阻滞脉络, 一则加重脏腑气化之损害, 二则阻滞血液之循行, 导致气血循行不畅, 瘀血内停, 结而成块, 痰瘀互结易致食管黏膜受损难于修复, 充血、糜烂程度严重, 甚则形成溃疡^[9,10], 病情较重, 迁延难愈. 这也证明了本文研究中中虚气逆、痰瘀互结这两个证型病程超过5年的患者明显较其他组多, 而肝胃郁热证病程小于1年的患者明显比超过5年的患者多. 对于病程迁延不愈的患者, 应该中西医结合, 注意中医辨证, 进行辨证施治, 可能对于促进患者的恢复, 缩短病程起到一定的作用.

胃肠道受中枢神经(central nervous system, CNS)、肠神经(enteric nervous system, ENS)、自主神经三层神经系统支配, 联系三层神经系统的神经-内分泌网络被称为脑-肠轴^[11-13], 机体通过脑肠轴能够进行胃肠功能的双向调节: 目前已发现20多种神经递质存在于CNS中, 而脑肠肽是其中最主要的神经递质^[14,15]. 但脑肠肽是否和GERD患者病程有关并无相关报道, 在本文研究中, 5-HT、ET、MTL随着病程的延长而逐渐下降, 其中病程>5年患者血浆MTL水平显著低于病程<1年患者, 说明随着病程的延长, 部分收缩食管下段括约肌功能的脑肠肽水平下降, LES压力会进一步下降, 容易导致反流症状的反复发作.

表 3 不同病程GERD患者血浆脑肠肽水平比较 (mean ± SD)

病程	n	5-HT(ng/mL)	CCK(ng/L)	SS(μg/L)	VIP(ng/L)	MTL(ng/L)	ET(ng/mL)
<1年	36	1394.80 ± 609.61	196.57 ± 101.58	30.89 ± 27.46	616.63 ± 267.32	1314.40 ± 677.68	316.48 ± 228.82
1-5年	22	1367.40 ± 949.18	281.31 ± 188.41	28.65 ± 24.13	679.73 ± 198.26	889.12 ± 724.55	228.98 ± 177.10
>5年	14	1082.00 ± 547.98	165.99 ± 135.49	30.70 ± 22.98	627.12 ± 253.16	292.49 ± 80.07 ^a	187.56 ± 101.39

^a*P* < 0.05 vs <1年组. GERD: 胃食管反流病; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; SS: 生长抑素; VIP: 血管活性肠肽; MTL: 胃动素; ET: 内皮素.

但5-HT、ET虽有下降, 无统计学意义, 尚需扩大样本量进一步研究. 不同中医证型的GERD患者病程不同, 可能和部分脑肠肽有一定的关系. 对于病程迁延不愈的患者, 及时进行脑肠肽的调整, 可能对于促进患者康复、缩短病程有一定的益处.

总之, 脑肠肽在GERD的发生、发展中起着重要的作用, 可能和GERD患者病情的反复、迁延有关. 不同中西医分型GERD患者病程并不相同, 临床治疗上应注意将西医辨病与中医辨证相结合, 注重区分中医证型, 对于病情迁延不愈的, 可以考虑针对中医辨证施治, 并对脑肠肽进行相应的调整, 从而对于缓解本病症状及预防复发取得更好的效果.

4 参考文献

- 1 Kase H, Hattori Y, Sato N, Banba N, Kasai K. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: e6-e7 [PMID: 17904682 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.08.019]
- 2 姜若兰. 胃肠激素与胃肠运动. *中华消化杂志* 1996; 16: 353
- 3 Kim JH, Yamamoto T, Lee J, Yashiro T, Hamada T, Hayashi S, Kadowaki M. CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells. *Biomed Res* 2014; 35: 285-293 [PMID: 25152037 DOI: 10.2220/biomedres.35.285]
- 4 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.495]
- 5 Zhao YH, Liu ZI, Li LH, Jiang SH, Shi CH. Systematic review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine treatment of non-acute bronchial asthma complicated by gastroesophageal reflux. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 12-18 [PMID: 22594096 DOI: 10.1016/S0254-6272(12)60025-9]
- 6 Altomare A, Guarino MP, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6523-6528 [PMID: 24151376 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6523]
- 7 Weijenborg PW, Smout AJ, Verseijden C, van Veen HA, Verheij J, de Jonge WJ, Bredenoord AJ. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G323-G329 [PMID: 24924748 DOI: 10.1152/ajpgi.00345.2013]
- 8 Fallone CA, Barkun AN, Göttke MU, Best LM, Loo VG, Veldhuyzen van Zanten S, Nguyen T, Lowe A, Fainsilber T, Kouri K, Beech R. Association of *Helicobacter pylori* genotype with gastroesophageal reflux disease and other upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 659-669 [PMID: 10710054 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01970.x]
- 9 张赞中. 反流性食管炎的中医研究进展. *中医药信息* 2014; 21: 16-17
- 10 高祥华, 李春婷. 反流性食管炎的中医病机及辨治探讨. *吉林中医药* 2004; 24: 15-16
- 11 Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, Dimcevski G, Gregersen H, Simrén M, Drewes AM. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care* 2013; 36: 3698-3705 [PMID: 24026548 DOI: 10.2337/dc13-0347]
- 12 Okumura T. [Brain-gut interaction in the pathophysiology of IBS]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014; 111: 1334-1344 [PMID: 24998724]
- 13 Quigley EM. Bugs on the brain; brain in the gut-seeking explanations for common gastrointestinal symptoms. *Ir J Med Sci* 2013; 182: 1-6 [PMID: 23179664 DOI: 10.1007/s11845-012-0865-y]
- 14 Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; 145: 1237-1244.e1-e5 [PMID: 23999171 DOI: 10.1053/

■名词解释

胃食管反流病 (GERD): 是指胃内容物(包括十二指肠液)反流入食管产生症状或并发症. 典型症状有烧心、反酸、胸骨后疼痛, 其他还有恶心、嗝气、咽部不适、咳嗽、哮喘等.

■同行评价

本文有较好的学术价值, 值得进一步深入研究.

- 15 j.gastro.2013.08.052]
Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the

community: is there a link? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1072-1079 [PMID: 11316149 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03741.x]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性

翁军玲, 田辉, 李鲁波

翁军玲, 宁波市李惠利医院护理部 浙江省宁波市 315040

田辉, 宁波市李惠利医院胸外科 浙江省宁波市 315040

李鲁波, 宁波市江北区文教街道社区卫生服务中心疾病控制科 浙江省宁波市 315000

翁军玲, 主管护师, 主要从事外科护理方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由翁军玲设计; 研究过程及数据分析由翁军玲、田辉及李鲁波共同实施完成; 本论文写作由翁军玲完成.

通讯作者: 翁军玲, 主管护师, 315040, 浙江省宁波市兴宁路57号, 宁波市李惠利医院护理部. 2220348824@qq.com
电话: 0574-87018634

收稿日期: 2016-04-12

修回日期: 2016-04-28

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer

Jun-Ling Weng, Hui Tian, Lu-Bo Li

Jun-Ling Weng, Department of Nursing, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Hui Tian, Department of Thoracic Surgery, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Lu-Bo Li, Center for Disease Control, Ningbo Jiangbei Cultural Street Community Health Service, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Ling Weng, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Ningbo Lihuili Hospital, 57

Xingning Road, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. 2220348824@qq.com

Received: 2016-04-12

Revised: 2016-04-28

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To analyze the correlation between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and discuss their predictive value, in order to find the indications for three field lymphadenectomy.

METHODS: Two hundred patients with ESCC who underwent three field lymphadenectomy at Department of Thoracic Surgery of Ningbo Lihuili Hospital from January 2015 to December 2015 were included. The relationship between para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis was analyzed statistically, and risk factors for cervical lymph node metastasis were analyzed.

RESULTS: With the increase in T stage, the rates of cervical, mediastinal, abdominal and para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis increased gradually. The abdominal lymph node metastasis rate in patients with upper thoracic ESCC was 0%, and the lymph node metastasis rate in patients with ESCC at other parts was more than 40%. The cervical lymph node metastasis rate was 69.23% in upper thoracic ESCC patients with para-recurrent laryngeal nerve lymph

背景资料

食管癌在全部恶性肿瘤死亡调查中居第2位, 年死亡率极高. 在我国食管癌发病数约占全世界食管癌发病总数一半以上. 目前食管癌存在手术、放疗、中医中药和免疫治疗等多种治疗手段, 但仍以手术治疗为主.

同行评议者

刘尚国, 副教授, 副主任医师, 新乡医学院第一附属医院胸外二科; 许建新, 副主任医师, 福建医科大学教学医院莆田市中心医院胸外科

■ 研究前沿

根治性手术不仅可以切除病灶, 还可以对相关淋巴结进行清理, 是治愈食管癌的重要方法之一。三野根治术是目前我国食管癌常见的手术方式。

node metastasis and 44.44% in those without para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there was no significant difference between the two groups. The cervical lymph node metastasis rates were 46.81%, 66.67%, and 50.85%, respectively, in middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC patients with para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and 28.89%, 25%, and 28.18%, respectively, in those without para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there were significant difference between the two groups, suggesting that para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis closely correlates with cervical lymph node metastasis in patients with middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC. In patients who had ≤ 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 53 (31.18%) had cervical lymph node metastasis, while in patients who had > 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 25 (83.33%) had cervical lymph node metastasis, and there was a significant difference between the two groups. In patients who had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and ≤ 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 20 (40%) had cervical lymph node metastasis, while in patients who had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and > 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes, 21 (95.45%) had para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis, and there was a significant difference between the two groups. Multivariate analysis demonstrated that para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and > 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes were independent risk factors for cervical lymph node metastasis.

CONCLUSION: Para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis closely correlates with cervical lymph node metastasis in patients with middle, lower, and middle + lower thoracic ESCC. Para-recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and > 4 metastatic thoracic abdominal lymph nodes are independent risk factors for cervical lymph node metastasis.

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

Key Words: Esophageal cancer; Lymph node metastasis; Three field radical surgery

Weng JL, Tian H, Li LB. Correlation between para-

recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and cervical lymph node metastasis in patients with esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2537-2542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2537>

摘要

目的: 分析食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)转移与颈部淋巴结的关联性, 探讨两者淋巴结转移是否存在一定的预测作用, 以期找到适合三野根治术的条件。

方法: 选取2015-01/2015-12宁波市李惠利医院胸外科收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者。数据处理采用统计软件SPSS20.0, 分析RLN LNs转移与颈部淋巴结之间的关系, 并对颈部淋巴结转移的相关多因素进行分析。

结果: 在浸润深度T1-T4分期中, 随着T分期的增加, 颈部、纵隔、腹部淋巴结及RLN LNs转移率也逐步提升; 上胸段腹部淋巴结转移率为0.00%, 而其他部位淋巴结转移率在40%以上; RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为46.81%、66.67%、50.85%, 而RLN LNs未转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为28.89%、25.00%、28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率均差异明显, 中段及下段食管癌患者RLN LNs转移与颈部淋巴结转移与否密切相关, 具有一定的预示作用; 所有患者中胸腹部淋巴结(TALN)转移 ≤ 4 个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移 > 4 个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义; RLN LNs转移患者中TALN转移 ≤ 4 个组中出现颈部淋巴结转移20例(40.00%), TALN转移 > 4 个组出现颈部淋巴结转移21例(95.45%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义; 将肿瘤位置、T分期、RLN LNs转移和TALN转移 > 4 个等因素进行多因素分析, RLN LNs转移和TALN转移 > 4 个是颈部淋巴结转移的独立危险因素。

结论: 中段及下段食管癌患者RLN LNs转

移对颈部淋巴结转移具有一定的预示作用; RLN LNs转移和TALN转移>4个是颈部淋巴结转移的独立危险因素。即中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野根治手术。

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

关键词: 食管癌; 淋巴结转移; 三野根治手术

核心提示: 本文分析食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性, 探讨两者淋巴结转移是否存在一定的预测作用, 以期找到适合三野根治术的条件。

翁军玲, 田辉, 李鲁波. 食管癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移与颈部淋巴结的关联性. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2537-2542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2537>

0 引言

食管癌在全部恶性肿瘤死亡调查中居第2位, 年死亡率极高^[1]。在我国食管癌发病数约占全世界食管癌发病总数一半以上^[2]。目前食管癌存在手术、放疗、中医中药和免疫治疗等多种治疗手段, 但仍以手术治疗为主^[3]。根治性手术不仅可以切除病灶, 还可以对相关淋巴结进行清理, 是治愈食管癌的重要方法之一^[4]。二野根治术、三野根治术是目前我国食管癌常见的术式, 三野根治术相对创伤较大, 哪些患者适合哪种手术方式是学术界争议的主要问题, 根据大量三野术后资料统计, 食管癌患者颈部淋巴结转移率35%左右^[5,6]。喉返神经旁淋巴结位于颈胸交界处, 通过脉管与右颈部静脉角直接相连, 是转移率最高的淋巴结之一。

因此, 本研究选取2015-01/2015-12宁波市李惠利医院胸外科收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者, 进行喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)与颈部淋巴结的相关性分析。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取宁波市李惠利医院胸外科2015-01/2015-12收治的200例行三野淋巴结清扫术的食管癌鳞癌患者。男163例, 女37例;

年龄: 49-71岁, 平均年龄57.6岁; 肿瘤位置: 上胸段31例, 中胸段13例, 下胸段32例; 美国癌症联合委员会对肿瘤浸润深度(T分期)划分为4期^[7], T1期(浸润至黏膜层)18例, T2期(浸润至肌层)45例, T3期(浸润至外膜层)114例, T4期(侵犯周围组织)23例。术前影像学检查未见颈、胸、上腹部以外的淋巴结转移。所有患者病历资料完整, 术前患者及其家属均签署知情同意书, 且均确诊为胸段食管癌。根据临床实践和大量文献报道, 我们将胸腹部淋巴结(TALN)转移个数=4个作为分割线具有临床实际意义, 将200例所有患者胸腹部淋巴结(TALN)转移个数分为≤4个组170例及>4个组30例; 72例RLN LNs转移患者根据胸腹部淋巴结(TALN)转移个数分为≤4个组50例及>4个组22例。

1.2 方法 手术方式: 三野淋巴结清扫术的术式包括颈胸腹三个切口, 其胸腹部的手术取腹部正中切口进腹。根据日本食管肿瘤研究组制定的标准对淋巴结进行分组^[8]。三野淋巴结根治术(3FL)中清扫范围包括胸、颈、腹三处^[9]。胸部淋巴结: 上段食管旁淋巴结(Nos.105), 胸内喉返旁淋巴结(Nos.106), 膈上淋巴结(Nos.111), 隆凸下淋巴结(Nos.109), 后纵隔淋巴结(Nos.112)^[10]; 颈部淋巴结: 颈部食管旁淋巴结(Nos.101), 锁骨上淋巴结(Nos.104)^[11]; 腹部淋巴结: 左、右贲门淋巴结(Nos.1、2), 大、小弯淋巴结(Nos.3、4), 胃左动脉淋巴结(Nos.7), 肝总动脉淋巴结(Nos.8)^[12]。术后切除原发病灶和淋巴结均送病理科行HE染色检验, 并出具病理报告。

统计学处理 数据处理采用统计软件SPSS20.0。两组率的比较采用 χ^2 检验, 多因素采用Logistic回归进行分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤浸润深度(T分期)与淋巴结转移的关系 200例入选患者根据不同浸润深度(T分期), 计算比较各部位淋巴结转移率。结果显示: 颈部淋巴结及RLN LNs的转移率, 在T1-T4分期中分别为16.67%、35.56%、39.47%、60.87%和0.00%、35.56%、36.84%、56.52%。在T1-T4分期中, 随着浸润深度(T分期)的增加, 颈部、纵隔、腹部淋巴结及RLN LNs转移率也逐步

■ 相关报道

三野根治术相对创伤较大, 哪些患者适合哪种手术方式是学术界争议的主要问题, 根据大量三野术后资料统计, 食管癌患者颈部淋巴结转移率35%左右。

应用要点

喉返神经旁淋巴结(recurrent laryngeal nerve Lymph node, RLN LNs)对颈部淋巴结转移有预测价值, 未转移的中下段食管癌患者, 可考虑不做颈部淋巴结清扫. RLN LNs转移和TALN转移>4个都是预测颈部淋巴结转移的可靠指征, 中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野淋巴结清扫术.

表 1 肿瘤浸润深度(T分期)、肿瘤位置与淋巴结转移的关系

项目	n	淋巴结转移部位(%)			
		颈部淋巴结转移率	纵隔淋巴结转移率	腹部淋巴结转移率	RLN LNs转移率
浸润深度(T)					
T1	18	16.67	22.22	0.00	0.00
T2	45	35.56	46.67	20.00	35.56
T3	114	39.47	50.00	26.32	36.84
T4	23	60.87	65.22	43.48	56.52
肿瘤位置					
上胸段	31	54.84	51.61	0.00	41.94
中胸段	137	35.04	45.99	24.82	34.31
下胸段	32	40.63	56.25	37.50	37.50

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结.

表 2 RLN LNs与颈部淋巴结转移的关系

肿瘤位置	颈部淋巴结转移率		P值
	RLN LNs转移(n = 72)	RLN LNs未转移(n = 128)	
上胸段	9/13(69.23)	8/18(44.44)	0.275
中胸段	22/47(46.81)	26/90(28.89)	0.037
下胸段	8/12(66.67)	5/20(25.00)	0.030
中+下胸段	30/59(50.85)	31/110(28.18)	0.003
合计	39/72(54.17)	39/128(30.47)	0.041

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结.

提升(表1).

2.2 肿瘤位置与淋巴结转移的关系 根据肿瘤位置分为上胸段、中胸段、下胸段, 并计算比较不同肿瘤位置的各部位淋巴结转移率. 结果显示: 上胸段腹部淋巴结转移率为0.00%, 而其他部位淋巴结转移率在40%以上, 而不同位置的颈部淋巴结及RLN LNs转移率分别为54.84%、35.04%、40.63%和41.94%、34.31%、37.50%(表1).

2.3 RLN LNs与颈部淋巴结转移的关系 200例患者根据RLN LNs转移与否分为转移组72例及未转移组128例, 并计算比较两组颈部淋巴结转移率. 结果显示: RLN LNs转移组中出现颈部淋巴结转移39例(54.17%), RLN LNs未转移组也出现颈部淋巴结转移39例(30.47%). RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中胸段、下

胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为46.81%、66.67%、50.85%, 而RLN LNs未转移组中胸段、下胸段及中+下胸段的颈部淋巴结转移率分别为28.89%、25.00%、28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义, 可见, RLN LNs转移对中+下段患者的颈部淋巴结转移与否有一定的预示作用; 总的来说, 中段及下段食管癌患者RLN LNs转移与颈部淋巴结转移与否密切相关(表2).

2.4 颈部淋巴结转移的相关多因素分析 所有患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义. RLN LNs转移患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移20例(40.00%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移21例(95.45%), 两组间的颈部淋巴结转移率差异均具有统计学意义. 将肿瘤位置、T分期、RLN LNs转移和TALN转移

表 3 颈部淋巴结转移的相关多因素分析

相关因素	OR值	危险比(95%CI)	P值
肿瘤位置	6.248	0.372(0.118–2.598)	0.127
T分期	6.937	1.721(1.032–3.188)	0.101
RLN LNs转移	12.122	3.604(2.107–6.215)	0.009
TALN转移>4个	14.529	0.271(0.019–2.093)	0.001

RLN LNs: 喉返神经旁淋巴结; TALN: 胸腹部淋巴结.

>4个等因素进行多因素分析, RLN LNs转移和TALN转移>4个是颈部淋巴结转移的独立危险因素(表3).

3 讨论

近年来, 随着手术治疗技术的进步, 食管癌手术根治术的病死率也逐渐下降, 从而食管癌患者的生存时间在手术治疗后也有所延长^[13]. RLN LNs位于颈胸交界处, 是食管癌转移率最高的淋巴结之一^[14]. 在解剖学上, 颈胸交界并无明显标志, 有些诊疗机构将RLN LNs归为颈部淋巴结不在少数, 因此行二野根治术也不会对其进行常规清扫^[15]. 从解剖学角度, 有关学者对颈部淋巴结转移的机制进行了阐述, 并通过对临床资料统计分析发现RLN LNs转移对颈部淋巴结转移具有预测作用^[16].

本文研究中, RLN LNs转移组中出现颈部淋巴结转移39例(54.17%), RLN LNs未转移组出现颈部淋巴结转移39例(30.47%), 说明当RLN LNs转移时, 颈部淋巴结转移率已经较高, 推测RLN LNs可能是肿瘤细胞向颈部淋巴结转移的中转站^[17]. RLN LNs转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为69.23%, RLN LNs未转移组上胸段的颈部淋巴结转移率为44.44%, 两组间的颈部淋巴结转移率无明显差异; RLN LNs转移组中+下胸段的颈部淋巴结转移率为50.85%, RLN LNs未转移组中+下胸段的颈部淋巴结转移率为28.18%, 两组间的颈部淋巴结转移率均差异明显; 可能是颈部与上段食管距离较近, 肿瘤细胞可直接转移至颈部各组淋巴结, 而不出现RLN LNs转移^[18]; 在中段及下段一旦出现RLN LNs转移, 则表明肿瘤细胞已经开始了向颈部淋巴结的转移^[18]. 另外, 所有患者中TALN转移≤4个组中出现颈部淋巴结转移53例(31.18%), TALN转移>4个组出现颈部淋巴结转移25例(83.33%), 两组间的颈部淋巴

结转移率均差异显著; 可能是当TALN转移>4个时, 肿瘤细胞已出现较大的扩散转移, 而最易转移的颈部淋巴结, 此时也已普遍转移^[19].

总之, RLN LNs对颈部淋巴结转移有预测价值, 未转移的中下段食管癌患者, 可考虑不做颈部淋巴结清扫^[20]. RLN LNs转移和TALN转移>4个都是预测颈部淋巴结转移的可靠指征, 中段及下段食管癌RLN LNs转移或TALN转移>4个的患者, 较适合行三野淋巴结清扫术^[21].

4 参考文献

- Wang YC, Wei LJ, Liu JT, Li SX, Wang QS. Comparison of Cancer Incidence between China and the USA. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 128-132 [PMID: 23691468]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337]
- Chen W, He Y, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zou X, He J. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. *J Thorac Dis* 2013; 5: 19-26 [PMID: 23372946]
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- Shimada H, Okazumi S, Shiratori T, Akutsu Y, Matsubara H. Mode of lymphadenectomy and surgical outcome of upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 619-625 [PMID: 19156473 DOI: 10.1007/s11605-008-0790-6]
- Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1105-1126 [PMID: 23026272 DOI: 10.1016/j.suc.2012.07.010]
- Akutsu Y, Matsubara H. Lymph node dissection for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 397-401 [PMID: 23529259 DOI: 10.1007/s11748-013-0237-1]
- Rice TW, Blackstone EH. Esophageal cancer staging: past, present, and future. *Thorac Surg Clin* 2013; 23: 461-469 [PMID: 24199696 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.07.004]
- Strong VE, D'Amico TA, Kleinberg L, Ajani J. Impact of the 7th Edition AJCC staging classification on the NCCN clinical practice

■名词解释

喉返神经旁淋巴结: 位于颈胸交界处, 通过脉管与右颈部静脉角直接相连, 是转移率最高的淋巴结之一.

■同行评价

本文选题具有临床意义, 分析具体.

- guidelines in oncology for gastric and esophageal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 60-66 [PMID: 23307982]
- 10 Li H, Yang S, Zhang Y, Xiang J, Chen H. Thoracic recurrent laryngeal lymph node metastases predict cervical node metastases and benefit from three-field dissection in selected patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 105: 548-552 [PMID: 22105736 DOI: 10.1002/jso.22148]
- 11 Taniyama Y, Nakamura T, Mitamura A, Teshima J, Katsura K, Abe S, Nakano T, Kamei T, Miyata G, Ouchi N. A strategy for supraclavicular lymph node dissection using recurrent laryngeal nerve lymph node status in thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1930-1937 [PMID: 23642437 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.069]
- 12 Shiozaki H, Yano M, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Yasuda T, Fujiwara Y, Monden M. Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indication for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2001; 14: 191-196 [PMID: 11869318 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2001.00206.x]
- 13 Stiles BM, Mirza F, Port JL, Lee PC, Paul S, Christos P, Altorki NK. Predictors of cervical and recurrent laryngeal lymph node metastases from esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1805-1811; discussion 1811 [PMID: 21095315 DOI: 10.1016/j.athoracsur]
- 14 Tabira Y, Yasunaga M, Tanaka M, Nakano K, Sakaguchi T, Nagamoto N, Ogi S, Kitamura N. Recurrent nerve nodal involvement is associated with cervical nodal metastasis in thoracic esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 232-237 [PMID: 10989896 DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00348-3]
- 15 邢雪, 张志强, 温浩, 李秀娟. 食管癌淋巴结转移的危险因素. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1544-1548
- 16 刘俊峰, 王义舫, 高杨, 王福顺, 曹富民, 李保庆, 王其彰. 食管鳞状细胞癌淋巴结转移与预后的关系. *中国第九届全国食管癌学术会议*, 2009: 109-202
- 17 Tabira Y, Kitamura N, Yoshioka M, Tanaka M, Nakano K, Toyota N, Mori T. Significance of three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus based on depth of tumor infiltration, lymph nodal involvement and survival rate. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 737-740 [PMID: 10597014]
- 18 Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki T, Hatakeyama K. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 205-211 [PMID: 14759776 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.10.005]
- 19 杨溯. 食管鳞癌患者胸内喉返神经旁淋巴结转移对颈部淋巴结的预示作用及相关三野手术指征的探讨. 上海: 复旦大学, 2012
- 20 杨扬, 王启, 刘延凤, 许瑞彬. 胸段食管癌喉返神经旁淋巴结转移对颈淋巴结转移的预测价值. *医学研究杂志* 2014; 43: 155-157
- 21 孙智广. 胸段食管鳞状细胞癌淋巴结转移规律的研究. 石家庄: 河北医科大学, 2014

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎, 淄博市第一医院消化内科 山东省淄博市 255200

唐小鹤, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 唐小鹤与孙美洲对此文所作贡献均等; 此课题由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎设计; 研究过程由唐小鹤、孙美洲、孙辉、周存金及谢宜奎操作完成; 研究所用活检钳及分析工具由孙坤与王玉凤提供; 数据分析及论文写作由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎完成。

通讯作者: 谢宜奎, 主任医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内科。

yyepianzhou1987@126.com

电话: 0533-4251487

收稿日期: 2016-04-20

修回日期: 2016-04-29

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis

Xiao-He Tang, Mei-Zhou Sun, Hui Sun, Cun-Jin Zhou, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Yi-Kui Xie

Xiao-He Tang, Mei-Zhou Sun, Hui Sun, Cun-Jin Zhou, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Yi-Kui Xie, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Yi-Kui Xie, Chief Physician, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, 4 Emeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. yyepianzhou1987@126.com

Received: 2016-04-20

Revised: 2016-04-29

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To compare the sampling effect and

pathological results of two biopsy forceps in the endoscopic biopsy for chronic gastritis.

METHODS: One hundred and thirty chronic gastritis patients hospitalized at the First Hospital of Zibo City from July of 2013 to July of 2014 were included and divided into groups A and B, with 65 cases in each. Group A underwent gastroscopy and biopsy with needle-free stomach forceps, and group B underwent gastroscopy and biopsy with needle forceps. The sampling effect and pathological results were compared between the two groups.

RESULTS: With regard to the sampling effect, the rates of satisfaction to sampling effect at the greater curvature of the stomach and gastric antrum were 80% and 76.9%, respectively, in group A, which were significantly lower than those (92.3% and 90.7%) in group B ($P < 0.05$). A comparison of the pathological results of the tissues collected from groups A and B with the final pathological results revealed that the pathological diagnostic accuracy and final pathological diagnostic accuracy were 61.5% and 72.3%, respectively, for superficial gastritis and 30.7% and 46.2% for atrophic gastritis in group A ($P > 0.05$). The corresponding percentages in group B were 69.2% and 72.3% for superficial gastritis and 43.1% and 46.2% for atrophic gastritis ($P > 0.05$). There were no significant differences between groups A and B ($P > 0.05$).

CONCLUSION: For endoscopic biopsy in patients with chronic gastritis, the type of biopsy forceps is related to sampling effect, but not to pathological results. Needle biopsy

背景资料

慢性胃炎(chronic gastritis)分为浅表性、萎缩性两类诊断, 萎缩性胃炎又被公认为癌前病变, 在临床工作中内镜活检及病理检查为其金标准, 胃黏膜组织活检标本的取材深度及活检钳功能对慢性胃炎的诊断起关键作用。

同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

■ 研发前沿

慢性胃炎的诊断及治疗在于病理, 而病理的取材取决于活检技术, 随着科技进步发展, 胃黏膜定位活检技术是新近开展的针对胃癌前病变准确监测的新技术。他能够进行精确的胃黏膜定位活检, 即对病变部位标记定位的同时, 在胃镜直视下进行活检。

forceps are better needle-free stomach biopsy forceps.

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

Key Words: Chronic gastritis; Biopsy; Biopsy forceps

Tang XH, Sun MZ, Sun H, Zhou CJ, Sun K, Wang YF, Xie YK. Comparison of two types of biopsy forceps in gastroscopic biopsy for chronic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2543-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2543>

摘要

目的: 比较两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检时取材效果及病理结果并进行分析。

方法: 选取2013-07/2014-07淄博市第一医院收治的慢性胃炎患者130例作为研究对象, 并进行胃镜检查并活检, 将其随机分为A、B两组, 各65例, A组患者采用无针胃钳, 而B组患者采用有针胃钳进行取材, 比较两组患者的取材效果及病理结果相关性分析。

结果: A组活检取材效果与B组进行比较, A组中胃体大弯侧取材效果及胃角偏体侧部位取材效果满意率分别为80.0%、76.9%, 而B组分别为92.3%、90.7%, 两组相比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A组与B组所取组织病理结果与最终病理结果相比较, A组病理诊断与最终病理诊断为浅表性胃炎准确率为61.5%、72.3%, 病理诊断为萎缩性胃炎的准确率为30.7%、46.2%, 两者数据相比较, $P > 0.05$; 而B组诊断为浅表性胃炎准确率分别为69.2%、72.3%, 诊断为萎缩性胃炎的准确率分别为43.1%、46.2%, 两者数据比较, $P > 0.05$; A组与B组再进行比较, $P > 0.05$ 。

结论: 对于慢性胃炎患者进行胃镜活检时, 取材效果与活检钳的类型相关, 活检病理与其类型无关, 有针活检钳比无针活检钳取材效果好, 临床上可推广应用。

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

关键词: 慢性胃炎; 活检; 活检钳

核心提示: 本文就在临床中对两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检的取材效果及病理结果准确率

进行比较, 研究两种活检钳在临床中的效果, 为提高临床医师临床诊断及病理诊断的能力, 并为疾病的诊断及治疗依据提供手段。

唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎. 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2543-2546 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2543>

0 引言

慢性胃炎(chronic gastritis)系指不同病因引起的胃黏膜的慢性炎症或萎缩性病变, 大体分为浅表性、萎缩性两类诊断主要包含内镜诊断及病理组织学诊断两方面内容。临床上内镜活检并病理组织学检查成为慢性胃炎诊断的金标准, 对慢性胃炎的严重程度和类型进行判断。目前慢性萎缩性胃炎被公认为癌前病变, 对该病的诊断主要通过内镜检查联合病理检查, 胃黏膜组织活检标本的取材深度及活检钳功能对慢性胃炎的诊断的起到至关重要作用, 对于活检钳的临床研究, 目前该临床研究较局限, 关于这方面研究的报道文献不多。本文就两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检的取材效果及病理结果进行比较, 研究目的是比较两种活检钳在临床中的作用, 为疾病的诊断更明确, 提高临床诊断及病理诊断的精度及准确度, 为临床医师提供诊断及治疗依据的手段。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2014-07淄博市第一医院收治的慢性胃炎患者130例作为研究对象, 将其随机分为A组与B组, 各65例。其中男74例(A组36例, B组38例), 女56例(A组29例, B组27例); 年龄40-73岁, 平均年龄55.58岁 \pm 9.15岁, 差异无统计学意义。全部患者进行内镜检查及病理活检予以确诊, 排除标准: (1)消化性溃疡及消化系肿瘤患者; (2)近2年内有胃肠道手术史; (3)长期吸烟及饮酒史; (4)慢性心、肝、肺、肾功能障碍及长期服用非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的患者^[1]; (5)肝硬化合并食道静脉曲张患者。本组患者全部签署知情同意书, 并经过伦理委员会批准。所选胃镜为OLYMPUS-CLV-260, 一次无菌活体取样钳为南京迈创医疗器械有限公司生产的型号为TM-BF-23/16-B-C的有针活检钳, 一次性

■ 相关报道

长期以来, 李泉、周扬等学者对活检钳在慢性胃炎胃镜活检取材效果及病理进行报道, 发现病理诊断与内镜诊断的结合是点与面的结合, 但其研究结果不尽相同。

无针胃钳为南京微创医学科技有限公司生产的型号为MTN-BF-23/16-A-C-2无针活检钳。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查及活检取材: A组患者进行无针胃钳取样, B组患者进行有针胃钳取样。首先选取固定医师并尽量保持手法一致, 对两组患者均按照规定进行胃镜检查, 再使用活检钳取胃体大弯侧以及胃角偏体侧组织各一块, 两种类型的活检钳夹取部位尽量相近, 取后标注部位, 放入40 g/L甲醛溶液浸泡并分类保存, 送病理检查。

1.2.2 评价标准: 按照中华消化病学会病理组织学诊断标准^[2], 取材标准取材达到胃黏膜肌层者为满意。并每例患者所取4块标本中有1块取材满意便可出具最终病理诊断结果^[3]。最终诊断结果严格以病理诊断为准。

统计学处理 本研究数据采用SPSS19.0统计学软件进行分组比较并进行分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用配对 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的取材效果对比分析 胃体大弯侧取材效果比较: A组及B组共活检65块, A组取材效果满意52块, 取材满意率为80%, B组取材效果满意60块, 取材满意率为92.3%, 两组相比较, 差异都有统计学意义($P<0.05$); 胃角偏体侧取材效果比较: A组及B组共活检65块, A组取材效果满意50块, 满意率为76.9%, B组取材效果满意59块, 取材满意率为90.7%, 两组相比较, 差异都有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组活检钳病理检查结果与最终病理结果对比分析 A组病理诊断与最终病理诊断相比较: A组病理诊断为浅表性胃炎40例, 萎缩性胃炎20例, 准确率分别为61.5%、30.7%; 最终病理诊断为浅表性胃炎的47例, 萎缩性胃炎30例, 准确率分别为72.3%、46.2%, 两者相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

B组病理诊断与最终病理诊断相比较: B组病理诊断为浅表性胃炎45例, 萎缩性胃炎28例, 准确率分别为69.2%、43.1%; 最终病理诊断为浅表性胃炎的47例, 萎缩性胃炎30例, 准确率分别为72.3%、46.2%, 两者相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$);

A组与B组病理诊断相比较: A组病理诊断为浅表性胃炎、萎缩性胃炎例数与B相比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

临床上慢性胃炎一般分为浅表性胃炎和萎缩性胃炎, 浅表性胃炎是慢性胃炎中最常见的类型。随着病程的进展, 胃腺体的减少、消失, 胃黏膜变薄, 萎缩可呈局灶性或弥漫性, 发展为慢性萎缩性胃炎。其发生和发展是一个慢性的病理过程, 目前公认为癌前病变, 常伴有的肠化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生。近年来随着胃镜检查及病理诊断的发展, 活检及组织病理检查成为病理诊断的金标准^[4]。

目前临床上所使用的活检钳的类别较多, 因其大小、设计、材质及制作等均具有差异性, 这些特性直接影响着取材标本的大小和深度, 导致病理诊断的不准确, 影响医生的诊断^[5]。目前, 我国常用的活检钳主要两类分针型与无针型, 关于两种活检钳的临床相关报道不多。本研究所使用的两种活检钳结构不同, TM-BF-23/16-B-C的有针活检钳型, 最大可张开6.7 mm, 而MTN-BF-23/16-A-C-2无针活检钳, 可张开6.0 mm, 两者在钳头直径、有效长度及可过钳道都一样, 分别为2.3 mm、160 cm、2.8 mm。使用活检钳取组织送病理时与位置的恰当, 病变组织的准确性, 所取组织深度的适当度及所取组织的数量密切相关, 以上要注意。本研究显示, 两组患者的取材效果对比, A组采用无针活检钳取样效果与B组有针活检钳取样效果比较, 其差异有统计学意义($P<0.05$)。但周扬等^[6]对有针胃钳进行活检的患者与采用无针胃钳进行活检的患者的取样深度满意率比较研究发现, 其差异无统计学意义。而两组活检钳病理检查结果与最终病理检查结果两两相比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两者研究结果相一致。由此可见, 本文研究得出采用有针胃钳的取材效果较无针胃钳的取材效果较好。但最终病理与两组活检钳病理结果相比, 效果一致, 在临床工作中, 高质量的活检组织标本, 可为病理检查诊断提供保证, 并临床提供准确的诊断^[7,8]。

胃活检能够呈现不同病灶部位的胃黏膜及细胞形态变化, 并通过病理变化, 对其正确判断, 确定临床治疗方案, 有助于患者早日康复。王和建^[9]研究通过胃黏膜活检对患者病变组织的进行病理分析, 及时对患者的病灶部位进行

应用要点

本研究发现有针活检钳取材效果较好, 在临床工作中可推广应用, 但本研究样本较小, 还需大样本数据进一步研究并证实。

创新盘点

本研究以临床上常用的无针钳与有针钳为切入点, 重点研究其对慢性胃炎活检效果及病理结果进行分析及比较, 综合评估临床效果, 为临床医师提供可靠的实验数据。

■ 名词解释

肠化生(IM): 胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所代替, 即胃黏膜中出现类似肠黏膜的上皮细胞, 其与胃癌的发生有密切关系。

确定并病理诊断, 及早诊断。作为消化内科医生要不断提高胃镜诊断能力, 通过病理分析, 提高符合率及诊断率, 减少漏诊率^[10]。本文应用有针活检钳能够进行胃黏膜定位活检, 并在胃镜直视下进行活检, 克服了盲目性和主观性^[11]。曹东辉^[12]的研究资料表明, 在病理诊断为萎缩性胃炎时, 胃镜诊断和病理诊断的统一性偏低, 要提高内镜操作及活检技术, 并要求观察仔细, 活检病理结果直接影响到临床诊疗方案的选择^[13]。李泉等^[3]研究发现, 浅表性胃炎及萎缩性胃炎的内镜诊断与病理诊断符合率为67.42%, 其结果高于文献报道。临床上对于活检钳的研究, 目前多局限于不同活检方法之间单纯的比较^[14,15], 而对不同类型活检钳用于慢性胃炎活检取材并病理的临床研究较少见。本研究旨在比较目前临床上常用的无针钳与有针钳对慢性胃炎活检临床比较, 评估临床效果, 为临床医师提供理论实验依据及经验。

总之, 临床上对慢性胃炎进行活检取样, 有针型活检钳钳较无针胃钳所达效果佳。在临床工作中进行活检取样时, 还是建议有针活检钳进行病理活检取样, 并可推广应用, 但在所取病理诊断上进行比较无明显差异, 因本研究样本例数较小, 下一步还需大样本及多中心的临床研究进一步证明其优点^[16]。

4 参考文献

- 1 王艳斌, 徐红, 张建广, 孙岩, 王丽波, 王琇. 慢性萎缩性胃炎胃镜活检时两种活检钳取材深度的对比分析. 吉林医学 2009; 30: 401-403
- 2 中华医学会消化内镜分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 77-78
- 3 李泉, 刘萱, 谭小藻. 对比两种活检钳在慢性胃炎诊

- 断中的价值. 中华消化内镜杂志 2005; 22: 407-409
- 4 Schafer TW, Hollis-Perry KM, Mondragon RM, Brann OS. An observer-blinded, prospective, randomized comparison of forceps for endoscopic esophageal biopsy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 192-196 [PMID: 11818921 DOI: 10.1067/mge.2002.121225]
- 5 Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, Hahn EG, Ell C. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002; 50: 465-470 [PMID: 11889063 DOI: 10.1136/gut.50.4.465]
- 6 周杨, 胡晓, 黄光莉. 慢性萎缩性胃炎胃镜活检时两种活检钳取材深度的对比分析. 临床医药文献杂志 2015; 2: 6639-6642
- 7 罗贵光. 慢性萎缩性胃炎病理诊断与内镜诊断的相关性研究. 现代诊断与治疗 2013; 24: 1395-1396
- 8 刘丽娜, 狄建华. 慢性萎缩性胃炎胃镜下与病理诊断的一致性分析. 甘肃医药 2013; 32: 773-774
- 9 王和建. 胃黏膜活检并病理诊断. 转化医学电子杂志 2015; 2: 125-127
- 10 杨茂升, 刘永贵. 慢性萎缩性胃炎的胃镜和病理诊断的相关性分析. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 32-33
- 11 朱雅碧, 黎红光, 尚惺杰, 陈光兰, 汪望月. 定标活检技术评价瑞巴派特联合胃复春对慢性萎缩性胃炎疗效. 中国内镜杂志 2009; 15: 569-576
- 12 曹东辉. 胃镜诊断和病理诊断慢性萎缩性胃炎的相关性分析研究. 中国现代药物应用 2015; 9: 52-53
- 13 郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3917-3922
- 14 Chu KM, Yuen ST, Wong WM, Wong KW, Lai KC, Hu WH, Leung SY, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. A prospective comparison of performance of biopsy forceps used in single passage with multiple bites during upper endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 338-342 [PMID: 12664392 DOI: 10.1055/s-2003-38147]
- 15 Fantin AC, Neuweiler J, Binek JS, Suter WR, Meyenberger C. Diagnostic quality of biopsy specimens: comparison between a conventional biopsy forceps and multibite forceps. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 600-604 [PMID: 11677476 DOI: 10.1067/mge.2001.118945]
- 16 苏振华, 魏思忱, 王亮. 窄带成像放大内镜诊断慢性萎缩性胃炎的价值. 胃肠病学 2015; 20: 676-679

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■ 同行评价

本文研究内容有临床意义, 且有一定的临床应用价值。

雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

王仲征, 应武江, 孟祥娣, 奉化市中医医院消化内科 浙江省奉化市 315500

王仲征, 副主任中医师, 主要从事消化内科方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由王仲征设计; 研究过程及数据分析由王仲征、应武江及孟祥娣共同实施完成; 本论文写作由王仲征完成.

通讯作者: 王仲征, 副主任中医师, 315500, 浙江省奉化市中山路22号, 奉化市中医医院消化内科. 2148396195@qq.com
电话: 0574-88510502

收稿日期: 2016-03-31

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-06-08

Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng, Department of Gastroenterology, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Zheng Wang, Associate Chief Physician of TCM, Department of Gastroenterology, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, 22 Zhongshan Road, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. 2148396195@qq.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the impact of rabeprazole

on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis.

METHODS: Two hundred elderly patients with chronic atrophy gastritis treated at our hospital from January 2013 to December 2013 were randomly divided into a study group and a control group, with 100 cases in each group. The control group received omeprazole + levofloxacin + furazolidone, and the study group received rabeprazole + levofloxacin + furazolidone. Clinical efficacy, serum gastrin and endothelin, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The clinical effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (96.0% vs 75.0%, $P < 0.05$). Serum levels of gastrin were significantly increased after treatment in the two groups, and the increase was more significant in the study group ($P < 0.05$). Serum levels of endothelin were significantly decreased after treatment in the two groups, and the decrease was more significant in the study group ($P < 0.05$). The rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication was significantly higher in the study group than in the control group (93.0% vs 70.0%, $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The clinical application of rabeprazole in elderly patients with chronic atrophy gastritis can improve the clinical efficacy and serum levels of gastrin and endothelin.

背景资料

慢性萎缩性胃炎是消化内科常见疾病之一, 多以老年患者为主, 经常导致患者生活质量下降. 积极的治疗慢性萎缩性胃炎的临床效果和改善体质在临床中有重要的作用.

同行评议者

王莉, 主任医师, 海南省农垦总医院病理科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第五附属医院消化内科

■ 研发前沿

本文研究对老年慢性萎缩性胃炎的治疗方法进行分析, 并重点分析贝雷拉唑在老年患者治疗中的应用及安全性, 从客观指标胃泌素与内皮功能方面进行分析, 从而提高该病的治疗效果。

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

Key Words: Elderly; Chronic atrophy gastritis; Rabeprazole; Gastrin; Endothelin

Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD. Impact of rabeprazole on serum gastrin and endothelin in elderly patients with chronic atrophy gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2547-2551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2547.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2547>

摘要

目的: 探讨雷贝拉唑在老年慢性萎缩性胃炎患者治疗中的效果, 并分析其对血清胃泌素(gastrin, GAS)与内皮素(endothelin, ET)的影响。

方法: 选取奉化市中医医院2013-01/2013-12间的200例老年慢性萎缩性胃炎患者为研究对象, 将其按照前瞻性随机对照法分为研究组与对照组, 均100例。对照组给予奥美拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 研究组给予雷贝拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 观察两组患者的临床疗效与血清GAS以及ET变化、不良反应。

结果: 研究组临床治疗有效率96.0%, 显著高于对照组的75.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后研究组与对照组的GAS较治疗前均明显的提高, 研究组提高程度高于对照组, 而ET均较治疗前有明显的降低, 研究组降低程度高于对照组, 二者的数据比较差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除率高于对照组(93.0% vs 70.0%, $P<0.05$)。研究组不良反应发生率低于对照组(4.0% vs 14.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 临床中老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 并且改善血清中GAS与ET水平, 作用明显, 值得临床中应用推广。

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

关键词: 老年; 慢性萎缩性胃炎; 雷贝拉唑; 胃泌素; 内皮素

核心提示: 老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 提高总有效率,

并在改善血清中胃泌素与内皮素水平方面也有明显的优势。同时, 不良反应也少, 治疗安全性高, 临床应用价值高。

王仲征, 应武江, 孟祥娣. 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2547-2551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2547.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2547>

0 引言

慢性萎缩性胃炎是消化内科常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率。临床中多以老年患者为主, 常常伴有肠生化的情况。其病理检查发现胃黏膜萎缩变薄, 且固有的腺体萎缩或者消失^[1]。该病的发病机制比较复杂, 病程时间也比较长, 很容易造成复发^[2]。临床中治疗的方案也比较多, 且疗效不一^[3]。本研究重点探讨雷贝拉唑在老年慢性萎缩性胃炎治疗中的疗效和对患者血清中胃泌素(gastrin, GAS)与内皮素(endothelin, ET)的影响, 旨在为临床中治疗该病提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 将选取奉化市中医医院2013-01/2013-12间的200例老年慢性萎缩性胃炎患者为研究对象, 经过病理诊断符合慢性萎缩性胃炎, 即胃固有腺体萎缩, 胃黏膜肌层出现增厚, 伴有肠上皮生化和固有膜炎症和幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染情况。将其按照前瞻性随机对照研究法分为研究组与对照组, 均100例。研究组男性55例, 女性45例。年龄区间60-83岁, 平均71.4岁±3.5岁。病程时间1-23年, 平均9.9年±2.1年。对照组男性57例, 女性43例。年龄区间61-85岁, 平均72.6岁±3.0岁。病程时间1-25年, 平均10.4年±1.9年。研究组与对照组患者的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)符合临床中对于慢性萎缩性胃炎的病理诊断标准; (2)无严重传染疾病和危重疾病, 无肾功能不全; (3)患者均知情同意, 能够积极地配合治疗, 依从性较好。排除标准: (1)不符合慢性萎缩性胃炎的病理诊断标准; (2)伴有严重的消化道溃疡和胃黏膜病理显示中度异型增生或者疑似癌变患者; (3)伴有严重的传染疾病和危重疾病以及肾功能不全; (4)出现对本实验药物过敏; (5)不能够按照规范用药;

■ 相关报道

临床中对于慢性萎缩性胃炎的治疗有较多的报道, 多以常规抗菌药物进行处理, 但是从老年患者角度分析研究并不多见。而此次研究对老年患者的临床用药效果及安全性进行分析, 更好的提高老年患者的用药安全。

表 1 研究组与对照组治疗有效率对比 ($n = 100$)

分组	显效	有效	无效	有效率(%)
研究组	68	28	4	96(96.0)
对照组	45	30	25	75(75.0)
χ^2 值				6.014
P 值				<0.05

■ 创新亮点

本文研究阐述了老年慢性萎缩性胃炎患者应用贝雷拉唑的临床效果, 并从主客观角度进行分析, 且这一研究方向具有独特性, 观察的指标详细, 在临床中有较好的指导作用。

(6)不能够配合此次研究. 奥美拉唑(批准文号: 国药准字H20084393, 生产单位: 济南明鑫制药股份有限公司), 左氧氟沙星(批准文号: 国药准字H20064486, 批准文号: 国药准字H20064486, 生产单位: 湖北纽兰药业有限公司), 呋喃唑酮(批准文号: 国药准字H32022544, 生产单位: 江苏恒顺中奇药业有限公司)雷贝拉唑[批准文号: 国药准字H20090091, 生产单位: 卫材(中国)药业有限公司].

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本次研究对照组患者给予奥美拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 奥美拉唑: 20.0 mg/次, 2次/d; 左氧氟沙星: 0.2 g/次, 2次/d; 呋喃唑酮: 100.0 mg/次, 3次/d^[4]. 研究组雷贝拉唑+左氧氟沙星+呋喃唑酮方案治疗, 雷贝拉唑: 20.0 mg/次, 1次/d; 左氧氟沙星: 0.2 g/次, 2次/d; 呋喃唑酮: 100.0 mg/次, 3次/d^[5]. 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程, 观察其临床治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗总有效率; (2)治疗前后血清GAS与ET; (3)不良反应(腹泻、呕吐、恶心、皮疹).

1.2.3 评定标准: (1)临床疗效评定: 依据参照中华医学会消化病学分会2000年制定的《全慢性胃炎研讨会共识意见》中临床治疗疗效进行综合评估^[6], 将其分为三个等级: 显效: 临床症状与体征均消失, 胃镜检查胃黏膜红润, 炎症消失, 且病变范围明显缩小. 同时, 病理检查证实腺体萎缩、非典型增生和肠上皮生化消失; 有效: 临床症状与体征有明显的改善, 胃镜检查胃黏膜红白相间, 多以红为主, 急性炎症消失, 病理检查腺体萎缩、非典型增生和肠上皮生化消失, 或者减轻在1个级度; 无效: 治疗后患者的临床症状与体征无任何的改善, 且胃镜检查胃黏膜急性炎症无转化, 甚至恶化. 临床治疗有效率 = 显效%+有效%; (2)*H. pylori*治愈观察: 患者在停药4 wk之后进行复查¹⁴C-呼气试验, *H. pylori*阴性为*H. pylori*根除; (3)血清

指标测定: 治疗前后空腹静脉采血5.0 mL, 抗凝处理, 分离出上层血清. 然后应用酶联免疫吸附法进行测定ET和GAS, 全自动酶标仪测定, 按照试剂盒说明书进行操作^[7].

统计学处理 采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析, 计量数据以mean±SD形式表示, 组间独立样本采取 t 检验或者 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床治疗有效率及*H. pylori*根除率观察 数据对比, 研究组临床治疗有效率显著高于对照组(96.0% vs 75.0%), 二者的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1). 经过两组的数据分析, 研究组*H. pylori*根除率93.0%(93/100), 对照组*H. pylori*根除率70.0%(70/100), 研究组*H. pylori*根除率高于对照组, 数据比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.261$, $P < 0.05$).

2.2 治疗前后GAS和ET变化 经过数据分析, 治疗前研究组与对照组的GAS与ET比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后研究组与对照组的GAS较治疗前均明显的提高, 研究组提高程度高于对照组, 而ET均较治疗前有明显的降低, 研究组降低程度高于对照组, 二者的数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.3 两组不良反应观察 经过数据分析, 研究组不良反应发生率明显低于对照组(4.0% vs 14.0%), 二者数据差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

慢性萎缩性胃炎是消化系统疾病, 其发病机制比较复杂. 临床中研究显示, *H. pylori*感染是造成该病的主要原因之一. 临床中对于该病常常采取清除*H. pylori*药物进行治疗, 并且具有较好的效果^[8]. 但是, 临床中清除*H. pylori*药物相比较多, 且缺乏统一的标准.

临床中常常采取奥美拉唑和左氧氟沙星以及呋喃唑酮三联疗法治疗, 左氧氟沙星与呋

■名词解释

胃泌素：由胃窦部及十二指肠近端黏膜中G细胞分泌的一种胃肠激素，主要刺激壁细胞分泌盐酸，还能刺激胰液和胆汁的分泌；
內皮素：调节心血管功能的重要因子，对维持基础血管张力与心血管系统稳态起重要作用。

表 2 研究组与对照组治疗前后GAS与ET对比 (n = 100, mean ± SD, ng/L)

分组	GAS		ET	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	101.3 ± 11.7	178.2 ± 13.4	88.6 ± 9.4	66.3 ± 5.7
对照组	100.7 ± 12.3	141.8 ± 12.8	86.8 ± 8.9	76.2 ± 6.2
χ ² 值	0.162	21.025	0.163	9.247
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

GAS: 胃泌素; ET: 內皮素.

表 3 研究组与对照组患者治疗不良反应发生率对比 (n = 100, n(%))

分组	腹泻	呕吐、恶心	皮疹	不良反应发生率(%)
研究组	2	2	0	4(4.0)
对照组	5	6	3	14(14.0)
χ ² 值				4.537
P值				<0.05

喃唑酮能够间接的灭杀*H. pylori*, 从而提高*H. pylori*的清除效果^[9,10]. 而奥美拉唑属于H⁺-K⁺-ATP酶质子泵抑制剂, 主要是在小肠吸收之后, 并经过血液循环而在胃壁浓集, 最终达到抑制胃酸的效果^[11]. 但是, 临床中应用奥美拉唑三联疗法的总体效果并不是很理想. 而雷贝拉唑是一种新型的质子泵抑制, 在抗*H. pylori*感染中具有重要的作用^[12]. 这种药物可以直接的降低胃内酸度, 从而提高左氧氟沙星与呋喃唑酮的稳定型, 增强抗菌的效果^[13]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于老年慢性萎缩性胃炎患者治疗中应用雷贝拉唑效果显著, 能够大大提高患者的临床治疗效果. 数据显示, 研究组患者临床治疗有效率达到了96.0%, 显著高于对照组的75.0%. 进一步说明, 雷贝拉唑治疗效果高于常规的奥美拉唑效果. 同时, 数据还显示, 研究组患者治疗后ET均较治疗前有明显的降低, 而GAS较治疗前明显的升高, 变化差异程度高于对照组, 差异有统计学意义. ET是一种调节心血管功能因子, 尤其对维持血管张力与血管系统稳定性具有重要的作用. GAS属于一种胃肠激素, 能够直接刺激细胞壁分泌胃酸. 由此可见, 雷贝拉唑在慢性萎缩性胃炎治疗的作用机制可能为调控血清中GAS与ET的表达, 将其含量, 从而进一步减轻炎症的影响, 大大提高其临床治疗整体效果^[14,15]. 另外, 临床中应用雷贝拉唑还能够降低恶心、呕吐

和皮疹以及腹泻等不良反应, 从而提高治疗的安全性.

总之, 临床中对于老年慢性萎缩性胃炎治疗中应用雷贝拉唑治疗能够提高临床疗效, 并且改善血清中GAS与ET水平, 不良反应也少, 安全性高, 值得临床中应用.

4 参考文献

- 1 黄振鹏, 梁仲惠, 李锦丽, 叶家享. 复方枸橼酸阿莫西林治疗慢性非萎缩性胃炎的效果研究. 中国医药 2014; 9: 73-76
- 2 陈慧敏, 李晓波, 戈之铮. 雷贝拉唑和铝碳酸镁治疗胆囊切除术后伴胆汁反流的胃炎作用比较. 中华消化杂志 2010; 30: 529-534
- 3 芦永福. 雷贝拉唑为主的不同序贯治疗根除幽门螺杆菌疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2767-2769
- 4 杨勇. 3种质子泵抑制剂治疗反流性胃炎的疗效分析. 现代预防医学 2010; 37: 1379-1380
- 5 熊真. 康复新液联合雷贝拉唑治疗99例慢性萎缩性胃炎临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2014; 25: 4670-4671
- 6 兰庆榜, 黄飞烟. 康复新液联合雷贝拉唑治疗慢性糜烂性胃炎的疗效观察. 西部医学 2011; 23: 1322-1323
- 7 周槐娜, 熊江琴, 黄捷平. 雷贝拉唑阶梯停药疗法对十二指肠球部溃疡近期及远期疗效的初步观察. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 52-54, 57
- 8 谢丽华, 胡红松, 谭朝晖, 陈晓红, 黄雪梅, 陈学福. 益生菌联合序贯疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎96例的疗效分析. 广西医学 2013; 35: 914-916
- 9 陈静, 王奇, 陈军贤. 雷贝拉唑与奥美拉唑治疗慢性萎缩性胃炎的疗效对比研究. 现代实用医学 2014; 26: 1380-1381
- 10 姚爱红. 雷贝拉唑联合莫沙比利治疗慢性胃炎的临床疗效分析. 湖南中医药大学学报 2013; 33: 21-22

- 11 Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hirano-Kuwata S, Shoda T, Hata K, Yoshida S, Makino S, Hanafusa T. The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases. *Intern Med* 2014; 53: 1413-1418 [PMID: 24990333 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2394]
- 12 何英, 李顺品, 万明. 雷贝拉唑四联治疗幽门螺杆菌感染临床观察. *中国当代医药* 2012; 19: 25-26
- 13 王小晓, 段飞, 刘娟, 邵明义, 魏明. 奥瑞凝胶对反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素及血浆胃动素分泌的影响. *中国实验方剂学杂志* 2010; 16: 142-143
- 14 McLeay SC, Green B, Treem W, Thyssen A, Mannaert E, Kimko H. Population pharmacokinetics of rabeprazole and dosing recommendations for the treatment of gastroesophageal reflux disease in children aged 1-11 years. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 943-957 [PMID: 25168707 DOI: 10.1007/s40262-014-0168-8]
- 15 周慧敏, 吕文亮, 高清华, 周燕萍, 王阶, 李天望, 刘林. 慢性胃炎脾胃湿热证与血清胃泌素及幽门螺杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 845-847

同行评价

本文立意新颖, 观点明确, 对临床中老年慢性萎缩性胃炎的治疗有较好的指导作用. 同时, 文章的可读性强、方法可行, 结果真实可信, 结论明确, 值得临床中推广应用.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征

崔志强

■背景资料

淋巴结转移、腹膜转移和肝转移是胃癌术后转移的常见基本形式。除特殊情况外,胃癌术后转移的基本征象和诊断标准与术前近似。胃癌术后转移影像学评价的优势在于,在随访过程中,如若发现可疑病灶且又难以确诊时,可以通过对照上一次的CT平扫结果来观察病灶的变化,从而对可以病灶加以鉴别。

崔志强, 河北省承德市中心医院放射科 河北省承德市 067000

崔志强, 主治医师, 主要从事医学影像诊断工作。

作者贡献分布: 本文由崔志强独立完成。

通讯作者: 崔志强, 主治医师, 067000, 河北省承德市双桥区广仁大街11号, 河北省承德市中心医院放射科。
cuizhiqiangdaew@sina.com
电话: 0314-2022121

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-08

MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer

Zhi-Qiang Cui

Zhi-Qiang Cui, Department of Radiology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Qiang Cui, Attending Physician, Department of Radiology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, 11 Guangren Street, Shuangqiao District, Chengde 067000, Hebei Province, China. cuizhiqiangdaew@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-08

■同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科;
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

Abstract

AIM: To investigate the MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer.

METHODS: From August 2011 to December

2014, 96 patients with intestinal metastasis of gastric cancer by X-ray underwent plain and contrast-enhanced abdominal CT scans at our hospital, and 68 of them underwent a second CT scan. The changes in intestinal wall and peritoneal cavity were observed.

RESULTS: The changes in the bowel wall in patients with intestinal metastases of gastric cancer were mainly rectal and colonic wall thickening and annular enhancement. Plain CT scans showed that 37.5% of patients with intestinal metastases of gastric cancer had abdominal effusion, which was mainly located in the pelvic cavity. A second plain CT scan showed that more than 50% of patients became sicker in patients with involvement of the colon or rectum.

CONCLUSION: Intestinal metastases of gastric cancer can cause bowel wall thickening and enhancement. Abdominal effusion, which is mainly located in the pelvic cavity, is an important sign of intestinal metastases of gastric cancer. X-ray double contrast barium enema may show negative results, which can be detected by CT earlier.

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

Key Words: Intestinal metastasis of gastric cancer; MSCT; Imaging features

Cui ZQ. MSCT imaging features of intestinal metastases of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2552-2555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2552>

摘要

目的: 探讨胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征及发展规律。

方法: 将2011-08/2014-12来承德市中心医院治疗的胃癌肠转移患者96例, 所有患者在X线初次发现肠转移的同期均进行了全腹CT平扫与增强检查, 另有68例患者进行了二次CT复查。观察并分析胃癌肠转移患者的肠壁变化、腹膜腔变化等情况。

结果: 胃癌肠转移的肠壁变化主要表现在直肠和结肠肠壁的增厚及环形增强。经CT平扫, 37.5%的胃癌肠转移患者有腹腔积液, 且积液主要位于盆腔; 二次CT平扫显示, 在累及直肠或结肠的患者中, 超过50%的患者病情加重。

结论: 胃癌肠转移可引起肠壁的增厚及强化。腹腔积液是胃癌肠转移的重要征象, 且积液主要位于盆腔; X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 部分病例的CT改变可能要早于钡餐灌肠。

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

关键词: 胃癌肠转移; 多层螺旋CT; 影像学特征

核心提示: CT可以显示腹膜腔积液、腹膜增厚的位置与分布。腹腔积液是胃癌肠转移的重要征象, 积液主要位于盆腔; 复查随访病灶的变化过程发现: X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 部分病例的CT改变可能要早于钡餐灌肠。

崔志强. 胃癌肠转移的多层螺旋CT影像学特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2552-2555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2552>

0 引言

淋巴结转移、腹膜转移和肝转移是胃癌术后转移的常见基本形式。除特殊情况外, 胃癌术后转移的基本征象和诊断标准与术前近似^[1,2]。胃癌术后转移影像学评价的优势在于, 在随访过程中, 如若发现可疑病灶且又难以确诊时, 可以通过对照上一次的CT平扫结果来观察病灶的变化, 从而对可以病灶加以鉴别^[3]。本研究通过对胃癌术前、术后及随访3 mo的CT平扫

结果, 对胃癌肠转移患者的肠壁变化、腹膜腔变化及其发展规律进行分析, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2011-08/2014-12来河北省承德市中心医院行胃癌根治手术的患者256例, 其中术后随访3 mo后, 7例患者删失, 249例随访者中有96例发生了肠转移, 包括男性62例, 女性34例, 年龄段35-71岁, 平均年龄50.5岁±15.4岁。所选患者均采用活组织病理及肿瘤标志物CEA等进行检查, 均符合临床上关于胃癌肠转移的诊断标准, 两组基本资料比较差异不明显($P>0.05$)。胃癌肠转移纳入及排除标准: (1)手术病理证实; (2)除外原发性大肠癌和大肠恶性淋巴瘤; (3)影像学或内镜诊断大肠转移, 临床治疗观察随访确定诊断; (4)排除胃癌淋巴转移、胃癌肝转移、胃癌骨转移、胃癌肺转移; (5)排除多脏器恶性肿瘤合并胃癌造成的腹膜腔转移; (6)排除凝血障碍、肝肾功能不全、有药物过敏史及精神障碍的患者。

1.2 方法 胃癌病例手术前CT检查和手术后CT随访检查方式: 常规采取以3 mL/s快速静脉注射370 mgI/mL 100 mL, 开始注药后70 s后自肝至骨盆的5 mm连续扫描。增强扫描前先行肝区平扫检查, 部分病例进行了开始注药后30 s动脉期扫描和Imm容积扫描与扫描多平面重组图像(multiple planar reconstruction, MPR)重建。临床观察指标: 分析肠壁有无增厚、增厚的部位和增厚部位的增强方式, 网膜、系膜有无增厚, 腹水的有无以及液体的分布部位等。对于发现大肠转移后, 进行二次CT平扫复查的患者, 观察分析治疗过程中CT变化。

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学处理, 计数资料用 n 或百分率表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌肠转移患者的肠壁和腹膜腔变化情况 胃癌肠转移的CT平扫: 肠壁变化情况主要表现在直肠和结肠肠壁的增厚及环形增强(表1, 图1)。CT平扫显示37.5%(36/96)胃癌肠转移患者有腹腔积液。其中, 腹水位于结肠下间隙者2例, 位于结肠上间隙者9例, 位于两侧结肠旁沟者3例, 位于盆腔者22例。

2.2 病变的发展与变化的观察 在累及直肠的病例中, 有30例患者进行了二次CT平扫, 其中, 直

■ 研究前沿

由于胃癌术后患者往往营养状况不佳, 体质量减轻, 形体消瘦, 因此, 进一步增大了胃癌肠转移及病变范围可能下延至盆腔的诊断难度。

■ 相关报道

罗玲通过研究指出螺旋CT能够清楚的显示胃癌病变的全貌、病变情况及病灶与周围脏器的关系。

■ 创新点

X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 因此, 认为部分病例的CT改变可能要早于钡灌肠。多数患者在随访中病变特征逐渐典型, 侵犯直肠的病变在随访过程中病变范围可向下扩展延伸至盆腔。

表 1 胃癌肠转移患者的肠壁变化情况 n(%)

变化部位	n	肠壁增厚	肠壁强化	肠壁分层
直肠肠壁	37	31(83.3)	28(75.7)	15(40.5)
结肠肠壁	59	51(86.4)	48(81.4)	15(25.4)

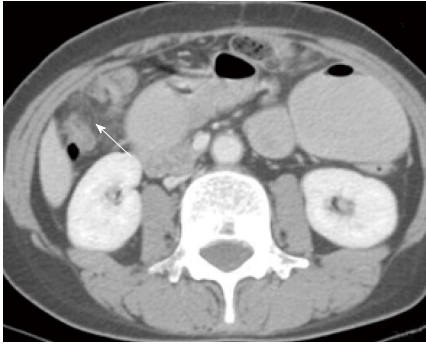


图 1 胃癌肠转移患者的肠壁变化情况。

肠肠壁发展为增厚者17例, 并有明显的内层强化; 原有直肠肠壁增厚的病例在复查过程中肠壁无明显的变化的有10例; 在随访过程病例中, 肠壁由增厚恢复正常厚度的有3例。在累及结肠的病例中, 有38例接受了二次CT平扫, 病情加重者22例, 病情好转或减轻者3例, 病变无显著变化者13例。

3 讨论

胃癌是我国常见病及多发病, 在所有肿瘤中, 胃癌发生率在男性高居第2位, 在女性为第4位。在我国住院的胃癌病例中, 超九成均为中晚期, 5年生存率不到四分之一^[4]。胃癌的主要高危人群为男性、吸烟、年长、长期饮食腌制蔬菜或熏肉、有胃癌家族史或患有慢性萎缩性胃炎、胃溃疡等人群为胃癌的高发人群^[5]。胃癌致死率极高, 在所有肿瘤中排名第三, 因此其早期防治至关重要。目前, 手术治疗是胃癌的主要治疗手段^[5-7], 而胃癌术后复发、病灶转移是导致进展期胃癌预后差的重要因素。

胃癌术后复发主要包括吻合口复发及残胃复发, 胃癌术后病灶转移则常见于腹膜、淋巴结及肝脏转移。唐磊^[8]发表文献指出: CT、磁共振成像等影像学检查对于判断胃癌术后复发或转移有重要价值。尽管关于胃癌术后肠转移的文献鲜有报道, 但毋庸置疑的是其早期检出及诊断对提高胃癌患者预后意义重大。另外, 多篇文献报道^[9-12]: 螺旋CT检查利于胃癌的

检出、定性、分期及预后评估, 是一种有价值的检查方法。此外, 罗玲^[13]通过研究指出: 螺旋CT能够清楚的显示胃癌病变的全貌、病变情况及病灶与周围脏器的关系。黄志杰等^[14]、史龙新^[15]也得出了相似的结论。

本研究中, 256例患者进行了胃癌根治手术(10例删失), 术后随访3 mo后, 249例随访者中有96例发生了肠转移, 而在这96例胃癌肠转移的患者中, 37例患者出现了直肠肠壁的增厚或强化或肠壁分层, 而59例患者出现了结肠肠壁的增厚或强化或肠壁分层, 且这些改变主要表现为肠壁增厚和肠壁环形增强。推测这是由于发生胃癌肠转移的癌细胞趋向于弥散分布于间质中, 同时, 由于大量的胶原纤维组织形成而引起受累的肠段管壁异常增厚导致的。此外, 动脉期在增厚的内层呈明显的强化从而引起肠壁的强化。另外, 通过对腹部进行多层螺旋CT平扫, 我们还可以清楚地看到腹腔积液、腹膜增厚的位置与分布。其中, 腹腔积液是胃癌肠转移的重要特征之一, 本研究中, 积液位于结肠下间隙者2例, 位于结肠上间隙者9例, 位于两侧结肠旁沟者3例, 位于盆腔者22例。这也印证了, 由于胃癌根治术往往已切除大网膜及胃与周围脏器间的系膜及韧带连接, 因此肠转移往往还表现为肠壁增厚及盆腔转移^[16]。

本研究中, 通过对96例患者进行随访发现: X线气钡双对比灌肠表现轻微者CT图像上可能阴性, 因此, 认为部分病例的CT改变可能要早于钡灌肠。多数患者在随访中病变特征逐渐典型, 侵犯直肠的病变在随访过程中病变范围可向下扩展延伸至盆腔。

此外, 由于胃癌术后患者往往营养状况不佳, 体质量减轻, 形体消瘦, 因此, 进一步增大了胃癌肠转移及病变范围可能下延至盆腔的诊断难度。

4 参考文献

- 1 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 2 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J,

- Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287 [PMID: 18308253 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X]
- 3 Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, Sobue T. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-267 [PMID: 18344316 DOI: 10.1093/jjco/hyn017]
- 4 石汉平, 李苏宜, 王昆华, 伍晓汀, 李勇, 赵青川, 丛明华, 方玉, 陈子华, 董明, 林源, 李薇, 曹伟新, 巴一, 陈公琰, 许红霞, 李增宁, 齐玉梅, 薛长勇, 施万英, 赵长海. 胃癌患者营养治疗指南. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 2: 37-40
- 5 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行). 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 29-36
- 6 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版). 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 62-71
- 7 季加孚, 陕飞. 胃癌综合治疗的进展研究. 中华外科杂志 2011; 49: 193-197
- 8 唐磊. 胃癌术后复发、转移的影像学诊断. 中国实用外科杂志 2015; 35: 1132-1144
- 9 张晓丹, 高剑波, 李荫太. 胃癌的螺旋CT诊断进展. 国外医学: 临床放射学分册 2003; 26: 363-367
- 10 关永春, 靖立新. 胃癌的螺旋CT增强和双对比造影的价值分析. 医学影像学杂志 2008; 18: 90-92
- 11 敖丽英. 胃癌的螺旋CT诊断及临床价值. 吉林医学 2010; 31: 2259-2259
- 12 李健丁, 孙华平. 胃癌的螺旋CT诊断及分期. 放射学实践 2002; 17: 1-4
- 13 罗玲. 胃癌的螺旋CT诊断及临床价值. 安徽卫生职业技术学院学报 2009; 8: 25-26
- 14 黄志杰, 王博, 林军生. 胃癌的螺旋CT诊断. 中国实用医药 2012; 7: 98-99
- 15 史龙新. 36例胃癌的螺旋CT诊断分析. 齐齐哈尔医学院学报 2013; (2): 219-220
- 16 蔡嵘, 任刚. 胃癌影像学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1783-1790

同行评价

本文研究内容实用, 结果可靠, 有较好的临床应用价值.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌

■背景资料

肝硬化患者常常伴有蛋白质-能量营养不良, 然而在我国, 肝硬化患者的营养问题并未得到临床医师和护士的足够重视。多项研究结果表明合理的营养支持治疗是肝硬化患者内科综合治疗中不可或缺的重要组成部分。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 张大志, 重庆医科大学附属第二医院感染病科 重庆市 400010

杨振松, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450000

宗凌, 重庆医科大学附属第二医院营养科 重庆市 400010

张运芝, 主要从事慢性肝病患者营养管理方面的研究。

基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会基金资助项目, No. 20142033; 重庆医科大学附属第二医院优秀青年人才基金资助项目, No. [2014]43。

作者贡献分布: 此课题由罗玲设计; 张大志指导; 数据收集由张运芝、袁春兰、杨振松及宗凌完成; 论文写作由张运芝与罗玲完成。

通讯作者: 罗玲, 副教授, 副主任护师, 硕士生导师, 400010, 重庆市渝中区临江门74号, 重庆医科大学附属第二医院感染病科。314620906@qq.com

收稿日期: 2016-03-30
 修回日期: 2016-05-06
 接受日期: 2016-05-09
 在线出版日期: 2016-06-08

Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Zhen-Song Yang, Da-Zhi Zhang, Ling Zong

Yun-Zhi Zhang, Ling Luo, Chun-Lan Yuan, Da-Zhi Zhang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Zhen-Song Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Ling Zong, Department of Clinical Nutrition, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,

Chongqing 400010, China

Supported by: Health and Family Planning Commission Funded Project of Chongqing City, No. 20142033; Fund for Excellent Young Talents in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. [2014]43.

Correspondence to: Ling Luo, Associate Professor, Associate Chief Nurse, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 74 Linjiangmen, Yuzhong District, Chongqing 400010, China. 314620906@qq.com

Received: 2016-03-30

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis.

METHODS: The study introduced random control study and the self-control study. A total of 189 malnourished patients with liver cirrhosis screened by subject global assessment were divided randomly into either a study group ($n = 90$) or a control group ($n = 89$). The control group was treated with a routine diet, and the study group received nutritional support treatment with a whole protein enteral nutrient between two meals or at night on the basis of a routine diet. Changes in body mass index, arm circumference, triceps skin fold, calf circumference, prothrombin activity, albumin, prealbumin, total lymphocyte count, edema, abdomen ascites and Child-Pugh classification were assessed and compared between the two groups before treatment and two weeks after the treatment.

RESULTS: After nutritional treatment, the

■同行评议者

元海成, 主治医师, 天津市南开医院微创外科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

study group showed significantly increased albumin and improved edema and abdomen ascites compared with the control group ($P < 0.05$). Body mass index, prothrombin activity, albumin, prealbumin, total lymphocyte count, edema, abdomen ascites and Child-Pugh classification were significantly improved in the study group after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Nutritional support treatment with a whole protein enteral nutrient can significantly correct malnutrition and improve liver function in malnourished patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Whole protein enteral nutrient; Liver cirrhosis; Malnutrition; Therapeutic effect

Zhang YZ, Luo L, Yuan CL, Yang ZS, Zhang DZ, Zong L. Effects of whole protein enteral nutrient in malnourished patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2556-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2556>

摘要

目的: 观察整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良患者的疗效。

方法: 本研究采用随机对照和自身前后对照试验, 将经主观全面评价法确定存在营养不良的189例肝硬化患者随机分为实验组90例和对照组89例, 对照组给予常规饮食, 实验组在常规饮食的基础上于两餐之间或夜间接受整蛋白型肠内全营养素支持治疗。治疗前和治疗后2 wk观察患者的体质量指数、上臂围、三头肌皮褶厚度、小腿围、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数、水肿和腹水及Child-Pugh分级等方面有无改善。

结果: 营养支持治疗后, 实验组患者的白蛋白升高幅度、水肿和腹水的消退程度显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 实验组在体质量指数、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数、水肿、腹水及Child-Pugh分级方面较治疗前改善显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 整蛋白型肠内全营养素的支持治疗不仅可以纠正肝硬化患者的营养不良, 还能在一定程度上改善肝功能。

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

关键词: 整蛋白型肠内全营养素; 肝硬化; 营养不良; 治疗效果

核心提示: 整蛋白型肠内全营养素在提高肝硬化患者的血清白蛋白水平的同时, 血浆胶体渗透压随之升高, 组织间隙的水分重新回到血管内, 形成有效循环; 通过补充微量营养素, 细胞功能得到一定恢复, 机体对细胞膜内外的水分调控能力也有所恢复。

张运芝, 罗玲, 袁春兰, 杨振松, 张大志, 宗凌. 整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化型营养不良的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2556-2562 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2556>

0 引言

营养不良是肝硬化患者的常见并发症, 发生率可高达80%-100%, 其中80%的患者表现为蛋白质-能量营养不良^[1]. 营养不良与肝硬化相关并发症的发生率和死亡率有关, 严重影响患者的临床结局^[2]. 本研究通过对肝硬化型营养不良患者进行营养支持, 即在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素, 观察其治疗效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-03/2014-11重庆医科大学附属第二医院感染病科收治的189例肝硬化患者作为研究受试对象. 纳入标准包括: (1)符合肝硬化诊断^[3]; (2)入院当日经主观全面评价法^[4]确定存在营养不良(分级为B级或C级); (3)住院时间 ≥ 3 d; (4)自愿配合并签署知情同意书. 排除标准包括: (1)HIV感染者; (2)酗酒、吸毒、药物滥用者; (3)肝癌或其他肿瘤患者; (4)合并严重的心、肾、肺等器官疾病的患者; (5)精神障碍、意识不清者. 将189例患者随机分为实验组90例和对照组89例, 对照组给予常规饮食, 而实验组在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素. 两组患者在性别、年

■ 研究前沿

肝硬化患者常处于负氮平衡的代谢状态, 严重影响患者的临床结局, 故需要摄入比正常饮食更多的蛋白质. 因此合理有效的营养支持对于纠正营养不良、改善肝功能、防治并发症是非常有必要的。

■ 相关报道

Owen等研究发现, 肝硬化患者饥饿一个夜晚引起的代谢异常, 相当于正常人饥饿3 d的改变; 若患者能够在夜间进行1次加餐, 提供夜间所需能量, 就可以减少体内脂肪和蛋白质的氧化分解。

表 1 两组患者统计学资料的分布比较

项目	对照组	实验组
性别		
男	68	60
女	21	30
年龄(岁)		
18-49	56	46
50-65	33	44
病因		
乙型肝炎后肝硬化	68	76
丙型肝炎后肝硬化	3	1
酒精性肝硬化	11	6
原发性胆汁淤积性肝硬化	2	3
自身免疫性肝炎后肝硬化	5	2
隐源性肝硬化	0	2

龄、病因分布等一般统计学资料方面差异均无统计学意义(表1)。

1.2 方法

1.2.1 营养评估: 入院第2或3日时, 均按以下程序对纳入对象进行营养评估: (1)查看患者的病史记录: 包括临床诊断、现病史、用药史、治疗情况等; (2)床旁膳食调查: 采用24 h回顾法; (3)估算患者每日能量摄入不足的部分: 根据患者主诉和食物成分表估算出患者每日实际经口摄入总能量, 再根据患者的标准体质量按30 kcal/kg^[5]计算出每日所需能量, 两者之差即为患者每日能量摄入不足的部分; (4)评估患者能量摄入的影响因素: 饮食习惯和饮食方式、体力劳动强度、对疾病的认知、经济情况等, 其中所有患者的体力劳动强度均为轻-中等体力劳动强度。

1.2.2 营养支持: 对实验组患者进行为期2 wk的营养支持治疗。营养支持的原则为: 根据患者每日能量摄入不足的部分及其他各方面评估的结果, 在常规饮食的基础上个体化添加整蛋白型肠内全营养素200-800 kcal(平均400 kcal), 并观察患者耐受情况。整蛋白型肠内全营养素每100 g可提供400 kcal热量, 蛋白质16.5 g, 脂肪8.2 g, 碳水化合物65.0 g, 非供能营养素28种, 包含了中国居民膳食营养素推荐摄入量的如膳食纤维、维生素、钾、钙、磷、铁、锌、铜、硒等在内的所有营养素, 还补充了胆碱、生物素、牛磺酸三种营养素。蛋白质配方为支链氨基酸、乳清蛋白、大豆分离蛋白, 脂肪来源于玉米油, 碳水化合物为麦芽糊精和酶解米

粉。服用方法为: 先将每30-50 g粉剂倒入100 mL 60 ℃左右的温开水中, 搅拌均匀后再倒入温开水至200 mL, 并再次搅匀后于两餐之间或夜间22时口服。若患者需补充能量400 kcal/d, 则将100 g的营养粉分2-3次服用, 方法同上。

1.2.3 评价指标: 两组患者均在营养支持治疗前和治疗后2 wk观察以下指标: (1)人体测量: 体质量指数(body mass index, BMI)、上臂围(arm circumference, AC)、三头肌皮褶厚度(triceps skinfold thickness, TSF)、小腿围(calf circumference, CC); (2)实验室检查: 总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)、白蛋白(albumin, Alb)、前白蛋白(prealbumin, PA)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA); (3)水肿、腹水情况; (4)Child-Pugh分级。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件, 计量资料采用 t 检验或秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 以双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 营养治疗前后两组患者人体测量学指标及实验室检查结果的比较 两组患者的体质量指数、上臂围、三头肌皮褶厚度、小腿围均无明显变化, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白均有所升高, 总淋巴细胞计数均有所下降, 其中实验组的白蛋白升高幅度要明显大于对照组($P<0.05$), 而其他实验室检查结果变化幅度的差异无统计学意义($P>0.05$)。比较实验组治疗前后的体质量指数、凝血酶原活动度、白蛋白、前白蛋白、总淋巴细胞计数, 结果表明差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 营养治疗前后, 两组患者水肿和腹水情况、Child-Pugh分级的比较 两组患者水肿和腹水均有所消退, Child-Pugh分级也有所改善。其中, 实验组患者的水肿和腹水消退幅度要明显大于对照组($P<0.05$)。经营养支持治疗后的实验组患者, 其水肿、腹水情况和Child-Pugh分级较前改善显著, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

3.1 肝硬化患者营养支持的必要性 肝硬化患者普遍存在营养不良。在糖、脂肪、蛋白质三大能量物质代谢紊乱的同时, 还存在不同程度的

表 2 治疗前后两组患者人体测量学指标及实验室检查结果的变化 (mean ± SD)

指标	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI(kg/m ²)	22.49 ± 2.80	22.36 ± 2.85	22.04 ± 3.19	21.78 ± 3.09 ^a
AC(cm)	24.24 ± 2.70	24.23 ± 2.69	25.04 ± 3.11	25.02 ± 3.08
TSF(cm)	14.58 ± 4.48	14.56 ± 4.45	14.53 ± 4.89	14.62 ± 4.68
CC(cm)	32.67 ± 1.86	32.61 ± 1.66	32.27 ± 2.99	32.26 ± 2.48
PTA(%)	56.65 ± 19.37	59.35 ± 23.71	55.38 ± 21.22	60.53 ± 24.16 ^a
Alb(g/L)	29.59 ± 5.26	30.26 ± 4.78	29.87 ± 5.94	31.65 ± 4.54 ^{ac}
PA(g/L)	62.39 ± 46.67	68.74 ± 50.68	51.62 ± 35.97	71.16 ± 49.44 ^a
TLC(× 10 ⁹ /L)	1.16 ± 0.98	1.10 ± 0.73	1.15 ± 0.95	1.15 ± 0.65 ^a

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组. BMI: 体质指数; AC: 上臂围; TSF: 三头肌皮褶厚度; CC: 小腿围. PTA: 凝血酶原活动度; Alb: 白蛋白; PA: 前白蛋白; TLC: 总淋巴细胞计数.

■ 创新亮点

针对肝硬化患者每日能量摄入不足的部分, 结合营养评估结果的各个方面, 在常规饮食的基础上对肝硬化型营养不良的患者个体化加用整蛋白型肠内全营养素治疗, 结果表明营养支持不仅可以纠正其营养不良, 还能在一定程度上改善患者的肝功能.

表 3 两组患者治疗前后的水肿、腹水和Child-Pugh情况

项目	对照组		实验组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
水肿				
无	50	60	54	75
轻-中度	36	28	34	15
重度	3	1	2	0
χ^2 值			12.786 ¹	6.592 ²
P值			0.001 ¹	0.020 ²
腹水				
无	38	44	44	58
轻-中度	42	39	40	31
重度	9	6	6	1
χ^2 值			6.634 ¹	6.402 ²
P值			0.035 ¹	0.036 ²
Child-Pugh分级				
A级	14	25	5	18
B级	35	37	36	44
C级	40	27	49	28
χ^2 值			13.875 ¹	1.757 ²
P值			0.001 ¹	0.414 ²

¹实验组治疗前后对比; ²治疗后实验组与对照组对比.

脂溶性维生素、叶酸、锌、镁、硒、锰等营养素的营养不良^[6]. 最常见的原因是门静脉高压所致的厌食、纳差、腹胀、恶心、呕吐等症状, 直接影响肝硬化患者进食, 导致营养摄取和吸收能力下降. 此外, 禁食、“肝病饮食”以及频繁的腹腔穿刺等医源性因素^[7]也会造成不合理饮食, 进一步加重患者的营养不良. 据报道, 只有30%的肝硬化患者能够保证每日摄入足够量的蛋白质和能量, 维持机体的正氮平衡

^[8]. 随着临床营养学的发展, 人们越来越意识到营养支持的重点和意义不仅仅局限于患者营养膳食的补充、足够量的能量摄入、机体正氮平衡的维持, 更值得关注的问题是通过营养支持治疗可否缓解疾病、增强其他治疗措施的疗效、促进患者康复、减少并发症. 而最近有多项研究结果表明合理的营养支持治疗不仅可以纠正肝硬化患者的营养不良, 还能减少肝性脑病、感染等肝硬化相关并发症的发生,

应用要点

肝硬化患者宜少食多餐, 特别建议患者在夜间加用整蛋白型肠内全营养素, 不仅不会减少患者的正常饮食摄入, 相反还可以缓解患者的饥饿, 提高对营养素的吸收、摄取能力, 保证每日足够量的蛋白质和能量摄入, 以增加糖原储备、减少蛋白质和脂肪的分解和消耗。

促进肝功能恢复, 从而改善临床预后, 提高生活质量^[9-11]。因此, 营养支持治疗是肝硬化患者内科综合治疗中不可或缺的重要组成部分。

3.2 整蛋白型肠内全营养素的作用与个体化的支持治疗方案 主观全面评价法是肝硬化患者营养状态评估的最佳方法^[12], 能相当好地区分患者的营养状态^[13], 而肝硬化患者的营养状态具有个体差异性^[14]。故在本研究中, 采用主观全面评价法选择病例。综合实验组患者的营养评估结果, 针对其每日能量摄入不足的部分, 经口个体化补充能量200-800 kcal/d(平均为400 kcal/d), 即50-200 g的整蛋白型肠内全营养素, 以保证患者每日足够量的蛋白质和能量摄入。整蛋白营养制剂被公认为理想的肠内营养剂, 富含复合氨基酸、脂肪、碳水化合物、膳食纤维、维生素、矿物质, 营养素成份全面, 可作为唯一营养来源或部分营养补充, 服用安全且方便^[15]。乳清蛋白和大豆分离蛋白是良好的蛋白质来源, 必需氨基酸含量高^[16]。玉米油为植物油, 含丰富的不饱和脂肪酸, 更适合肝病患者。碳水化合物为麦芽糊精和酶解米粉, 口感较好, 易消化、吸收。膳食纤维有良好的促消化作用, 可加快肠蠕动, 防止便秘。锌能维持正常味觉, 促进食欲, 增加进食量。硒是谷胱甘肽氧化物酶的重要构成成分, 有保护肝细胞和组织的作用。

肝硬化患者应以少食多餐为宜。我们鼓励实验组患者根据个人需要自由选择两餐之间或夜间22时口服营养制剂。这样不仅不会减少患者的正常饮食摄入, 相反还可以缓解患者的饥饿, 提高对营养素的吸收、摄取能力, 保证每日足够量的蛋白质和能量摄入, 以增加糖原储备、减少蛋白质和脂肪的分解和消耗。Owen等^[17]研究发现, 肝硬化患者饥饿一个夜晚(10-12 h)引起的代谢异常, 相当于正常人饥饿3 d的改变; 若患者能够在夜间进行1次加餐, 提供夜间所需能量, 就可以减少体内脂肪和蛋白质的氧化分解。Plank等^[18]研究也证实, 与白天加餐相比, 夜间加餐确实可以显著提高肝硬化患者的总白蛋白水平。因此, 我们强烈建议患者选择夜间加用整蛋白型肠内全营养素。

3.3 整蛋白型肠内全营养素治疗对肝硬化患者的影响 从表2可以看出2 wk的营养支持仅

使体质量指数发生变化($P<0.05$), 而上臂围、三头肌皮褶厚度和小腿围并没有明显改变($P>0.05$)。这是因为体质量指数极易受水肿、腹水的影响, 且由于纳入的研究对象长期处于营养不良的状态, 蛋白质和能量摄入不足, 而肝硬化患者的营养不良并非单纯“饥饿”的后果, 还与病理性蛋白质分解加快有关^[19], 考虑到肝硬化疾病的严重程度, 患者短期内蛋白质和能量摄入量的增加并不能立即改善人体测量学指标, 但统计学上的无显著性差异并不能否定整蛋白型肠内全营养素支持的医疗作用^[20], 一定程度上保证了患者足够量的蛋白质和能量摄入, 有利于维持机体的正氮平衡。

从表2可以看出经过2 wk的营养支持治疗, 实验组患者的白蛋白升高幅度显著高于对照组($P<0.05$), 实验组自身前后对比, 白蛋白水平也显著高于治疗前, 而在前白蛋白的改变方面, 实验组自身前后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。白蛋白可反映机体蛋白质营养状况, 持续的低蛋白血症被认为是判断营养不良的可靠指标。研究中我们对肝硬化型营养不良患者辅以富含支链氨基酸的氨基酸制剂作为补充蛋白质的来源, 既减轻了肝脏的负担, 又可抵抗蛋白质的分解代谢, 提高白蛋白水平。白蛋白和前白蛋白都在肝脏内合成, 与白蛋白相比, 前白蛋白的生物半衰期短, 故在蛋白质的急性改变方面较白蛋白更为敏感。目前, 并没有明确的证据表明限制蛋白质摄入有任何益处, 而限制蛋白质摄入的缺点却是显而易见的, 如会增加蛋白质的分解代谢、加速肌肉消耗氨基酸, 还可能加重肝性脑病^[21]。Córdoba等^[22]研究表明, 整蛋白饮食[蛋白质1.2 g/(kg·d)]对合并肝性脑病的肝硬化患者来说仍是安全的。而在本研究中, 经过营养支持后的肝硬化患者也并未发生肝性脑病。说明整蛋白型肠内全营养素治疗肝硬化患者的营养不良是安全的。可能的原因为该营养制剂的蛋白质配方为支链氨基酸和植物蛋白, 支链氨基酸能增加粪氮排泄, 植物蛋白含非吸收性纤维, 被肠菌酵解产酸有利于氨的清除, 从而减少了肝性脑病的发生。

所有肝硬化患者的水肿和腹水较治疗前都有所改善, 特别是实验组的改善更为显著。可能的原因是随着实验组患者的血清白蛋白

水平升高, 血浆胶体渗透压升高, 组织间隙的水分重新回到血管内, 形成有效循环; 通过补充微量营养素, 细胞功能得到一定恢复, 机体对细胞膜内外的水分调控能力也有所恢复^[23]. 营养支持治疗前后, 实验组患者的凝血酶原活动度和Child-Pugh分级显著改善, 与袁伟等^[24]的研究结果一致. 提示随着蛋白质摄入量的增加, 蛋白质的合成增加可以促进受损肝细胞的修复和再生, 进而一定程度上改善肝硬化患者的肝脏储备功能. 值得注意的是, 蛋白质的补充未能直接作用于机体的凝血功能和胆红素的肠肝循环, 以及未直接参与降酶和抗病毒的机制, 因而营养支持不能从根本上对抗疾病的进展, 尚不能逆转肝硬化结节的形成. 令人乐观的一点是, 整蛋白型肠内全营养素治疗并未引起患者的不良反应. 因此, 建议在补充营养后至少连续监测1 mo, 观察营养支持对患者肝功能的影响, 进一步探索肝硬化患者的营养支持和预后相互关联的问题.

采用整蛋白型肠内全营养素对肝硬化患者进行营养支持治疗, 不仅可以纠正其营养不良, 还能一定程度上改善患者的肝功能. 本研究仅观察了整蛋白型肠内全营养素短期内对肝硬化型营养不良患者的营养状态和肝功能的影响, 因此长期全面的治疗作用还有待于进一步的研究. 同时建议在今后的临床工作中, 必须提高和加强肝硬化患者的营养保健意识, 建立包括营养师、临床医师和护师等在内的多学科合作团队, 加强医护之间的交流沟通, 更加突出营养师的作用, 以早期发现肝硬化患者存在营养不良, 并及时予以个性化的营养支持治疗.

4 参考文献

- 1 王艳梅, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 朱超慧, 朱建华. 肝硬化患者营养支持及疗效评价. 临床消化病杂志 2012; 24: 34-237
- 2 Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 415-422 [PMID: 24557965 DOI: 10.4318/tjg.2013.0637]
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 4 Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13 [PMID: 3820522 DOI: 10.1177/014860718701100108]
- 5 刘均娥, 范旻. 临床营养护理学(第1版). 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 236
- 6 张敏. 对有营养风险肝硬化患者饮食干预的效果观察. 长春: 吉林大学, 2012
- 7 Verslype C, Cassiman D. Cirrhosis and malnutrition: assessment and management. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 510-513 [PMID: 21299163]
- 8 Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, Ohtake T, Ueno Y, Kato A, Suzuki K, Shiraki R, Moriwaki H, Habu D, Saito M, Nishiguchi S, Katayama K, Sakaida I. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42: 621-626 [PMID: 22686857 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00990.x]
- 9 Khlynov IB, Likovskaia TV, Chikunova MV. Role of enteral nutrition in correction of protein-energy metabolism and quality of life indices in liver cirrhosis of viral etiology. *Eksp Klin Gastroenterol* 2012; (2): 30-36 [PMID: 22808789]
- 10 Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015; 35: 2072-2078 [PMID: 25645300 DOI: 10.1111/liv.12798]
- 11 Kawamura N, Nakajima H, Takashi SI. Administration of granulated BCAA and quality of life. *Hepatol Res* 2004; 30S: 42-45 [PMID: 15607138 DOI: 10.1016/j.hepres.2004.10.008]
- 12 Andreatta Gottschall CB, Feijó Nunes F, Eugênia Deutrich Aydos M, Bragança AC, Felix DR, Rabito EI, Álvares-da-Silva MR. Contribution of dynamometry and the Royal Free Hospital global assessment to the nutritional assessment of patients with chronic liver diseases. *Revista Chilena de Nutrición* 2012; 39: 152-158 [DOI: 10.4067/S0717-75182012000400007]
- 13 Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J* 2010; 9: 27 [PMID: 20576106 DOI: 10.1186/1475-2891-9-27]
- 14 Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 859697 [PMID: 23197979 DOI: 10.1155/2012/859697]
- 15 屈莉红, 刘璐, 钟惠德, 张潇, 李杨. 添加整蛋白型肠内营养粉剂对肝硬化患者营养状况及肝功能的影响. 肝脏 2014; 19: 339-380
- 16 张泽生, 郭宝芹, 刘素稳, 王浩, 赵娟娟. 乳清浓缩蛋白和大豆分离蛋白的营养价值评价. 大豆通报 2007; 5: 22-30
- 17 Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821-1832 [PMID: 6630528 DOI: 10.1172/JCI111142]
- 18 Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, McIlroy K, Donaghy AJ, McCall JL. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008; 48: 557-566 [PMID: 18627001 DOI: 10.1002/

■名词解释

主观全面评价法: 是由Detsky等在1987年建立, 主要指标包括近2 wk体质量改变、进食改变、胃肠道症状、活动能力、有无应激反应、三头肌皮褶厚度、肌肉消耗及有无水肿腹水; 由伦敦皇家自由医院于2006年在传统的SGA基础上增加了体质量指数、上臂肌围和膳食改变情况, 在一定程度上提升了其准确性.

■ 同行评价

本文研究了整蛋白型肠内全营养素短期内治疗肝硬化型营养不良的疗效, 结果对指导临床有一定的现实意义。

- 19 沈洪亮, 奚峰, 许辰, 张薇. 肝炎肝硬化患者蛋白质营养不良的变化特点. 临床内科杂志 2006; 23: 91-92
- 20 刘莉, 穆敬平, 陈悦, 柯昌征. 肝硬化患者蛋白质-能量营养不良(PEM)的营养支持治疗. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 955-957
- 21 Milke García MP. Nutritional support in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2011; 10 Suppl 2: S45-S49 [PMID: 22228881]
- 22 Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41: 38-43 [PMID: 15246205 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.023]
- 23 吴圣楠. 肝硬化患者营养状况及营养干预对体成分影响. 天津: 天津医科大学, 2014
- 24 袁伟, 张宇一, 张正国, 邹颖, 王介非, 钱志平. 高支链氨基酸饮食对乙型肝炎肝硬化患者营养状态及预后的影响. 肝脏 2014; 19: 307-310

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放

余安, 黄强, 刘臣海, 林先盛, 谢放, 安徽医科大学附属省立医院普外科 肝胆胰安徽省重点实验室 安徽省合肥市 230001

余安, 硕士, 主要从事胆胰外科方面的研究.

作者贡献分布: 余安与谢放负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 林先盛与刘臣海负责论文的数据分析与文献审核; 黄强负责论文的审阅与修改.

通讯作者: 黄强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属省立医院普外科, 肝胆胰安徽省重点实验室. hq-sohu@sohu.com

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-18

接受日期: 2016-04-25

在线出版日期: 2016-06-08

Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis

An Yu, Qiang Huang, Chen-Hai Liu, Xian-Sheng Lin, Fang Xie

An Yu, Qiang Huang, Chen-Hai Liu, Xian-Sheng Lin, Fang Xie, Department of General Surgery, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepatobiliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiang Huang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hepatobiliary and Pancreatic Laboratory of Anhui Province, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. hq-sohu@sohu.com

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-18

Accepted: 2016-04-25

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To systematically evaluate the efficacy and safety of the rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy (LC).

METHODS: From February 31, 2006 to February 31, 2016, RCTs evaluating the rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI database, Wanfang and VIP database. The data were extracted and analyzed using the RevMan 5.3.5 software.

RESULTS: Six RCTs were enrolled in the meta-analysis. Among 616 patients analyzed, the rendezvous technique was used in 307 patients and POERCP + LC in 309 patients. The results of meta-analysis showed significant differences between the rendezvous technique group and POERCP + LC group regarding stone clearance rate (OR = 2.24, 95%CI: 1.26-4.65, $P = 0.08$), cannulation failure rate (OR = 0.39, 95%CI: 0.18-0.83, $P = 0.01$), and overall morbidity (OR = 0.41, 95%CI: 0.22-0.75, $P = 0.004$). Sub-group analysis of morbidity also revealed significant differences between the rendezvous technique group and POERCP + LC group regarding post-ERCP pancreatitis (OR = 0.15, 95%CI: 0.05-0.44, $P = 0.0005$) and hyperamylasemia (OR = 0.18, 95%CI: 0.09-0.36, $P = 0.0001$), but the differences in the complication morbidity of LC and conversions rate were not significant ($P > 0.05$).

背景资料

近年来,随着腹腔镜及内镜等微创技术的快速发展,腹腔镜胆囊切除术中行内镜时应用Rendezvous技术治疗胆囊结石合并胆总管结石方案也已在国内外逐渐开展,“rendezvous”这个词最早由Miscusi首次提出用来形容术中同步的腹腔镜联合内镜的治疗手段.目前在国内外该方式应用的并不多,该技术的安全性和有效性有待进一步验证.

同行评议者

朱小朝, 副主任医师, 宿迁市第一人民医院普外科

■ 研究背景

为了对Rendezvous技术的安全性和有效性进行评估和比较, 本文研究对近年来国内外发表的关于应用Rendezvous技术的临床随机对照试验进行Meta分析。

CONCLUSION: The rendezvous technique is superior to POERCP + LC in terms of stone clearance, cannulation success, complication morbidity of ERCP and hospital stay. Large, multicenter prospective randomized controlled trials are still needed to confirm the findings of this meta-analysis.

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

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Rendezvous; Cholecysto-choledocholithiasis; Meta-analysis

Yu A, Huang Q, Liu CH, Lin XS, Xie F. Rendezvous technique for cholecysto-choledocholithiasis during laparoscopic cholecystectomy: A systemic review and meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2563-2570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2563.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2563>

摘要

目的: 系统评价腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石的安全性和有效性。

方法: 检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学数据库、CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊数据库等, 查找2006-02-31/2016-02-31公开发表的关于腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究, 通过纳入和排除标准筛选文献, 对纳入的研究进行分析并提取试验数据。采用Cochrane协助网的RevMan5.3.5软件进行数据分析。

结果: 本研究共纳入6篇RCT, 纳入患者616例, 其中应用Rendezvous技术307例, POERCP+LC为309例, Meta分析结果显示: Rendezvous组在结石清除率($OR = 2.24$, 95%CI: 1.26-4.65, $P = 0.08$)、插管失败率($OR = 0.39$, 95%CI: 0.18-0.83, $P = 0.01$)、术后总并发症发生率($OR = 0.41$, 95%CI: 0.22-0.75, $P = 0.004$)等方面均优于POERCP+LC组, 亚组分析表明相比POERCP+LC组, Rendezvous技术可有效降低ERCP相关并发症发生率, 在LC相关并发症及中转开腹发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 腹腔镜胆囊切除术中联合内镜时应用Rendezvous技术优于POERCP+LC方案, 该方案提高了结石清除率和插管成功率, 并且可以降低ERCP相关的并发症发生率, 缩短住院时间, 但仍需大样本、多中心、前瞻性RCT研究来进一步说明两种方案的差异。

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

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; Rendezvous技术; 胆石症; Meta分析

核心提示: 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术是一种有效的清除胆管结石合并胆总管结石的方案。该方案由于导丝的应用, 提高了选择性胆管插管成功率, 并且可降低ERCP相关的并发症发生率, 另外在一次手术解决胆管和胆总管两处的问题, 明显缩短了住院时间。

余安, 黄强, 刘巨海, 林先盛, 谢放. 腹腔镜胆囊切除术中应用Rendezvous技术的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2563-2570 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2563.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2563>

0 引言

胆管结石合并肝外胆管结石占胆石症10%-33%。随着腹腔镜及内镜等微创技术的快速发展, 胆管结石合并肝外胆管结石的病例可选择腹腔镜胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)为基础的多种微创手术方案^[1], 除LC联合腹腔镜胆总管探查外, 目前最广泛应用的治疗方案为所谓的“双镜联合手术”, 即LC术前行内镜下胆管取石(preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography, POERCP+LC)。近年来, 在腹腔镜胆囊切除术中行内镜时应用Rendezvous技术治疗胆管结石合并胆总管结石方案也已在国内外逐渐开展^[2]。Rendezvous技术最早由Deslandres等^[3]在1993年描述, 是在腹腔镜胆囊切除术的同时, 从胆囊管插入导丝经胆总管到达十二指肠大乳头, 从而指导十二指肠镜下的插管, 最后可以通过乳头肌切开应用取石网篮取石。目前在国内外该方式应用的并不多, 但是根据已发表文章多数认为, 相比传统方案, 该方案有效率高、术后并发症少等优点。为了对Rendezvous技术的安全性和有效

性进行评估和比较, 本研究对近年来国内外发表的关于应用Rendezvous技术的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机检索Cochrane Library、PubMed、Embase、中国生物医学数据库、CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊数据库等, 并结合文献追溯的方法, 收集2006-02-31/2016-02-31以前发表的关于Rendezvous技术临床疗效的前瞻性RCT的文献。采用主题词、自由词结合的方式, 以“laparoendoscopic rendezvous” “laparoendoscopic procedure” “ERCP” “intraoperative cholangiography” “intraoperative endoscopic sphincterotomy” “cholecystolithiasis” “choledocholithiasis” “gallstones” and “common bile duct stones.” 为英文检索词, 以“括约肌切开术”或“ERCP”或“EST”, “胆囊结石”和“胆总管结石”, “胆囊切除术”或“腹腔镜”中文检索词, 检索相应数据库, 并根据不同数据库适当调整。另外, 并手工检索相关杂志及会议论文中未发表的文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)纳入研究应是在2006-02-31/2016-02-31公开发表的中文或者英文文献; (2)研究对象: 临床诊断为胆囊结石合并胆总管结石并行手术治疗, 年龄、性别、国籍不限; (3)研究必须采用随机对照试验; (4)试验旨在比较Rendezvous技术与POERCP+LC或LC+LCBDE治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效; (5)有相关术后评价指标, 并给出相关评价标准。

1.2.2 排除标准: (1)回顾性研究, 如专家评述、病例总结、个案报道等; (2)除中、英文外, 其他语言发表的文献; (3)对病例资料及相关结果描述不完整者; (4)原始数据不完整的文献; (5)重复发表的文献以大样本为纳入对象, 其余排除; (6)腹腔镜胆囊切除术中联合内镜取石时未采用或未完全采用Rendezvous技术的文献。

1.2.3 文献筛选: 采用2009年Meta分析报告规范PRISMA标准^[4], 由2位评价者根据纳入标准独立筛选文献, 独立阅读所获文献的题目及摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献, 再对可能符合纳入标准的文献, 阅读全文, 以确定该

文献是否真正符合纳入标准。如果存在争议, 需要第3位独立的评价者进行评价。

1.2.4 文献偏倚风险评估: 根据Cochrane Handbook偏倚风险评价工具, 主要从研究序列产生、纳入病例的分配隐藏、施盲情况、选择性结局报告及其他偏倚风险等方面评价文献偏倚风险。

1.2.5 数据提取: 数据提取包括: 研究作者、发表时间、例数、平均年龄、性别、干预措施及其结果等, 主要分析指标: 胆管取石成功率、插管成功率和总并发症发生率, 次要分析指标: LC相关并发症、高淀粉酶血症、ERCP后胰腺炎、中转开腹发生率和住院时间。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3.5软件进行统计学分析。显著性水平设定为 $P = 0.05$ 。I²评估异质性大小, I²<25%提示有轻度异质性, 25%≤I²≤75%之间提示中度异质性, I²>75%提示明显异质性。若存在异质性则进行亚组分析或者敏感性分析。异质性检验 $P>0.05$ 时表示各研究间无明显异质性, 此时分析采用固定效应模型, 而异质性者分析异质性产生的原因, 并进行敏感性分析处理, 对仍然无法消除异质性的文献, 若其具有临床一致性, 采用随机效应模型合并分析。二项分类资料计算比值比(odds ratio, OR)为合并统计量, 连续变量资料计算加权均数差(weighted mean difference, WMD)为合并统计量。统计结果用95%可信区间(confidence interval, CI)表示。当文献数据未给出平均数及标准差时, 则根据Hozo算法估计^[5]。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入文献特征 严格按照PRISMA标准进行文献筛选, 共检索到9篇随机对照试验符合纳入标准, 但其中比较Rendezvous技术与LC+LCBDE两种方案的RCT研究术中行ERCP时仅有部分病例应用Rendezvous技术^[6-8], 因此, 我们排除了这些文献。最终共纳入6篇RCT^[9-14], 其中5篇英文文献, 1篇中文文献, 均为关于比较Rendezvous技术与POERCP+LC的RCT研究, 共计患者616例, 其中应用Rendezvous技术307例, POERCP+LC为309例, 文献筛选的PRISMA流程如图1。纳入研究的文献中各组患者基本资料(年龄、性别、病种等)比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。文献资

■ 相关报道

Di Mauro等的一项回顾性研究显示Rendezvous技术并不能显著提高胆管结石清除率, 却增加了中转开腹的风险, 延长了手术时间, 但仍有研究表明该技术能降低术后并发症发生率。

■ 创新亮点

目前已有研究对此进行Meta分析, 但纳入文献较少, 且未包含中文文献, 本文结合近10年来最新的中英文随机对照试验, 并对此进行了荟萃分析。

表 1 纳入文献的基本特征

作者及发表年	研究设计	分组	n	男/女	年龄(岁)	入选标准	手术方案
Lella等 ^[9] 2006	随机对照试验	RV组	60	52/68	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24-48 h LC
		POERCP组	60		/		Rendezvous技术
Morino等 ^[10] 2006	随机对照试验	RV组	46	15/31	56.6(22-82)	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24-72 h LC
		POERCP组	45	20/25	63.1(25-83)		Rendezvous技术
Rábago等 ^[11] 2006	随机对照试验	RV组	59	/	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后8 wk内LC
		POERCP组	64	/	/		Rendezvous技术
Tzovaras等 ^[12] 2012	随机对照试验	RV组	50	23/27	66(22-87)	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后48 h内LC
		POERCP组	49	23/26	69(25-85)		Rendezvous技术
Sahoo等 ^[13] 2014	随机对照试验	RV组	42	30/53	/	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后LC
		POERCP组	41		/		Rendezvous技术
张国强等 ^[14] 2015	随机对照试验	RV组	50	20/30	56.5 ± 12.4	胆囊结石合并胆总管结石	ERCP术后24 h LC
		POERCP组	50	26/24	57.4 ± 12.5		Rendezvous技术

ERCP: 逆行胰胆管造影; LC: 腹腔镜胆囊切除。

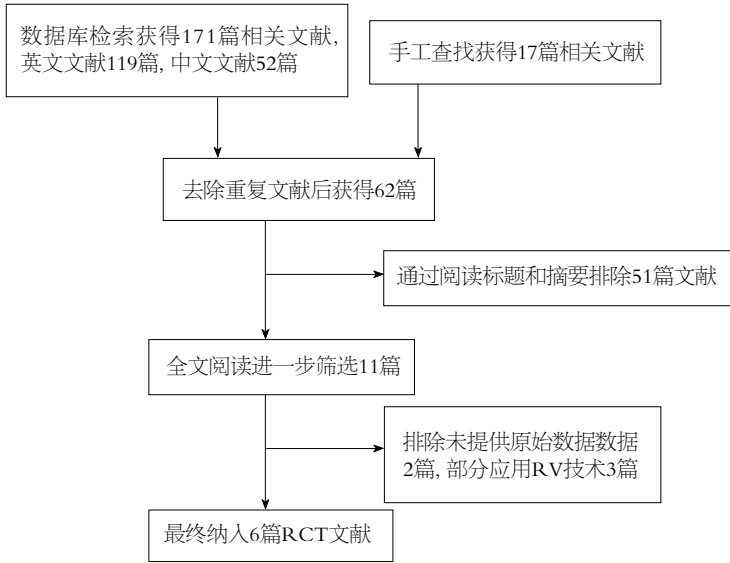


图 1 文献检索筛选及结果. RCT: 随机对照试验。

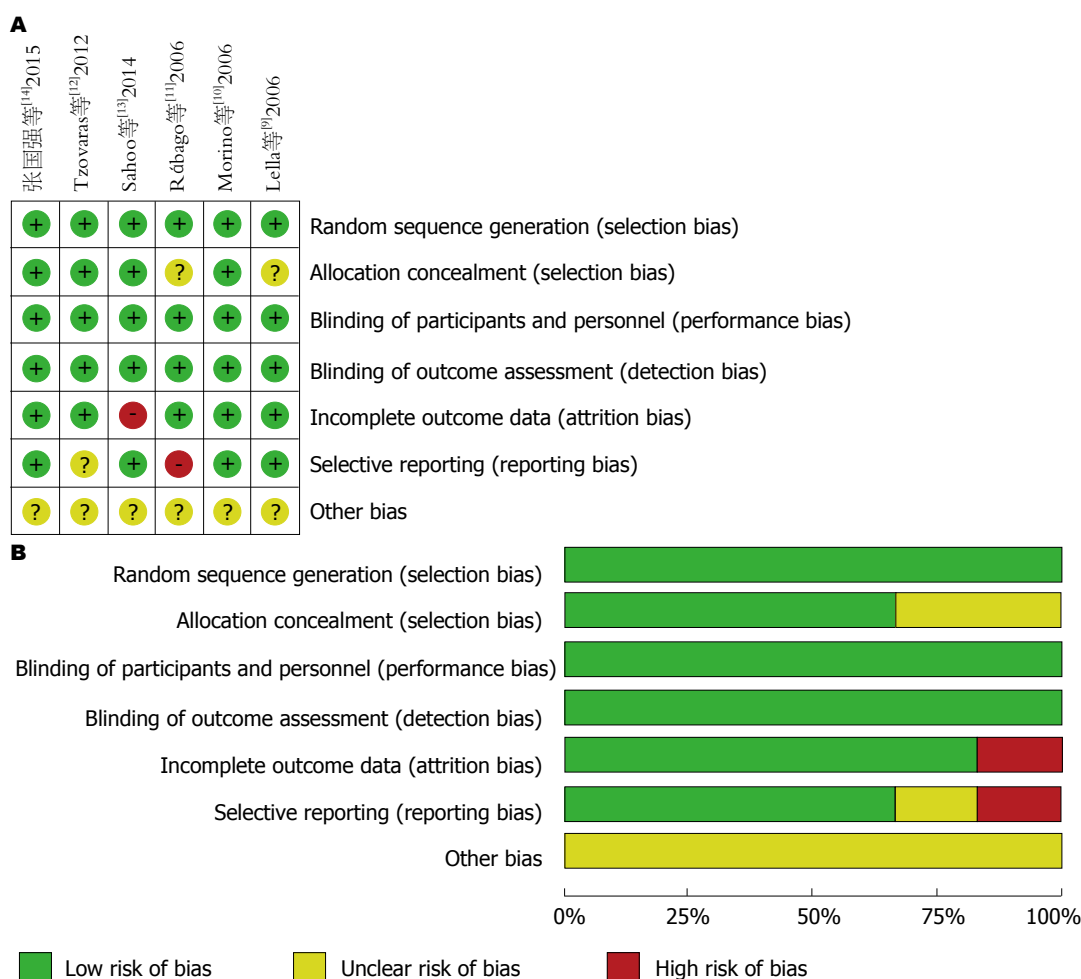
料如表1。

2.2 纳入文献的质量评价及偏倚风险评估 纳入的6篇RCT文献均参考Cochrane Handbook5.1偏倚风险评价工具进行偏倚风险评价, 结果见偏倚风险图(图2A)及偏倚风险概述图(图2B)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 结石清除率和插管失败率: 6项RCT研究均报道了腹腔镜胆囊切除术前行内镜取石与术中应用Rendezvous技术取石的结石清除率,

但Meta分析时发现 $I^2 = 57\%$, 提示中度异质性, 异质性检验发现各研究间具有明显异质性($P = 0.04$), 遂进行敏感性分析, 发现当剔除Rábago等^[11]的研究后异质性明显下降($I^2 = 13\%$), 因此我们在最终未纳入该篇研究。最终的Meta分析结果表明: Rendezvous组在结石清除率方面优于POERCP组(94.4% vs 87.3%), 两者比较差异有统计学意义($P = 0.008$, 图3A)。另外有5项RCT研究报道了内镜插管失败率, 分析结果表



应用要点

相比于术前行内镜取石方案,Rendezvous技术具有明显的优越性,随着该技术的深入开展,选择合适的适应证,Rendezvous技术将会在今后的微创外科领域中拥有广阔的发展空间。

图 2 6篇RCT的偏倚风险情况. A: 风险概述图; B: 偏倚风险图。

明Rendezvous组插管失败率显著低于POERCP组(3.50% vs 8.88%), 两者差异具有统计学意义(OR = 0.39, 95%CI: 0.18-0.83, $P = 0.01$, 图3B)。

2.3.2 手术并发症发生率及死亡率: 纳入的所有文献中仅Tzovaras等^[12]的研究中报道了1例因术后腹腔感染导致多器官功能衰竭死亡, 其他研究中均无死亡病例。4项RCT研究了总体并发症发生率, Meta分析显示: Rendezvous组和POERCP组术后总体并发症发生率分别为8.85%和19.8%, 差异具有统计学意义(OR = 0.41, 95%CI: 0.22-0.75, $P = 0.004$, 图3C)。对术后各主要并发症进一步的亚组分析结果表明: 术中应用Rendezvous技术能显著降低ERCP相关并发症发生率, 术后高血淀粉酶血症和ERCP后胰腺炎发生率显著低于POERCP组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而LC相关并发症及中转开腹等发生率差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。另外, 术中应用Rendezvous技术能显著缩短住院时间(WMD = -2.49, 95%CI:

-3.24--2.59, $P < 0.00001$)。

3 讨论

随着技术和器械的快速发展, 胆囊结石合并胆总管结石患者可采用LC联合LCBDE或“双镜”联合等多种手术方式, 近年来, Rendezvous技术(即腹腔镜术中联合内镜取石)已经成为热点, “rendezvous”这个词最早由Miscusi首次提出用来形容术中同步的腹腔镜联合内镜的治疗手段。该词是一个法语词, 原意是“约会”的意思, 很生动地形容了腹腔镜和内镜通过导丝在胆总管实现“约会”^[15]。目前这一技术也逐渐在国内少数几家医院开展, 目前关于该技术的报道较少, 且得出的结论不一致, 其安全性及有效性尚未达成共识。Di Mauro等^[16]的一项回顾性研究显示Rendezvous技术并不能显著提高胆管结石清除率, 却增加了中转开腹的风险, 延长了手术时间, 但仍有研究表明该技术能降低术后并发

同行评价

Rendezvous技术是国内外对胆管结石合并胆总管结石微创治疗方面的先进技术, 本文通过检索国内外最有代表性的数据库获得的随机对照试验进行系统评价, 研究内容很有价值, 也很新颖, 具有重要的临床意义。

表 2 术中应用Rendezvous技术(RV)与术前行内镜相关因素比较的Meta分析

项目	纳入文献	RV	POERCP	异质性检验		OR/WMD	
				I ² (%)	P值	95%CI	P值
高淀粉酶血症	[10], [11], [13-15]	248	245	47	0.13	0.18(0.09, 0.36)	0.00010
ERCP后胰腺炎	[10-15]	307	309	0	0.42	0.15(0.05, 0.44)	0.00050
LC相关并发症	[11-13], [15]	205	208	0	0.79	1.15(0.43, 3.07)	0.79000
中转开腹	[10], [11], [13], [15]	206	200	0	0.82	3.44(0.71, 16.78)	0.13000
住院天数(d)	[10-12], [13], [15]	265	268	0	0.55	-2.49(-3.24, -2.59)	0.00001

ERCP: 逆行胰胆管造影; LC: 腹腔镜胆囊切除。

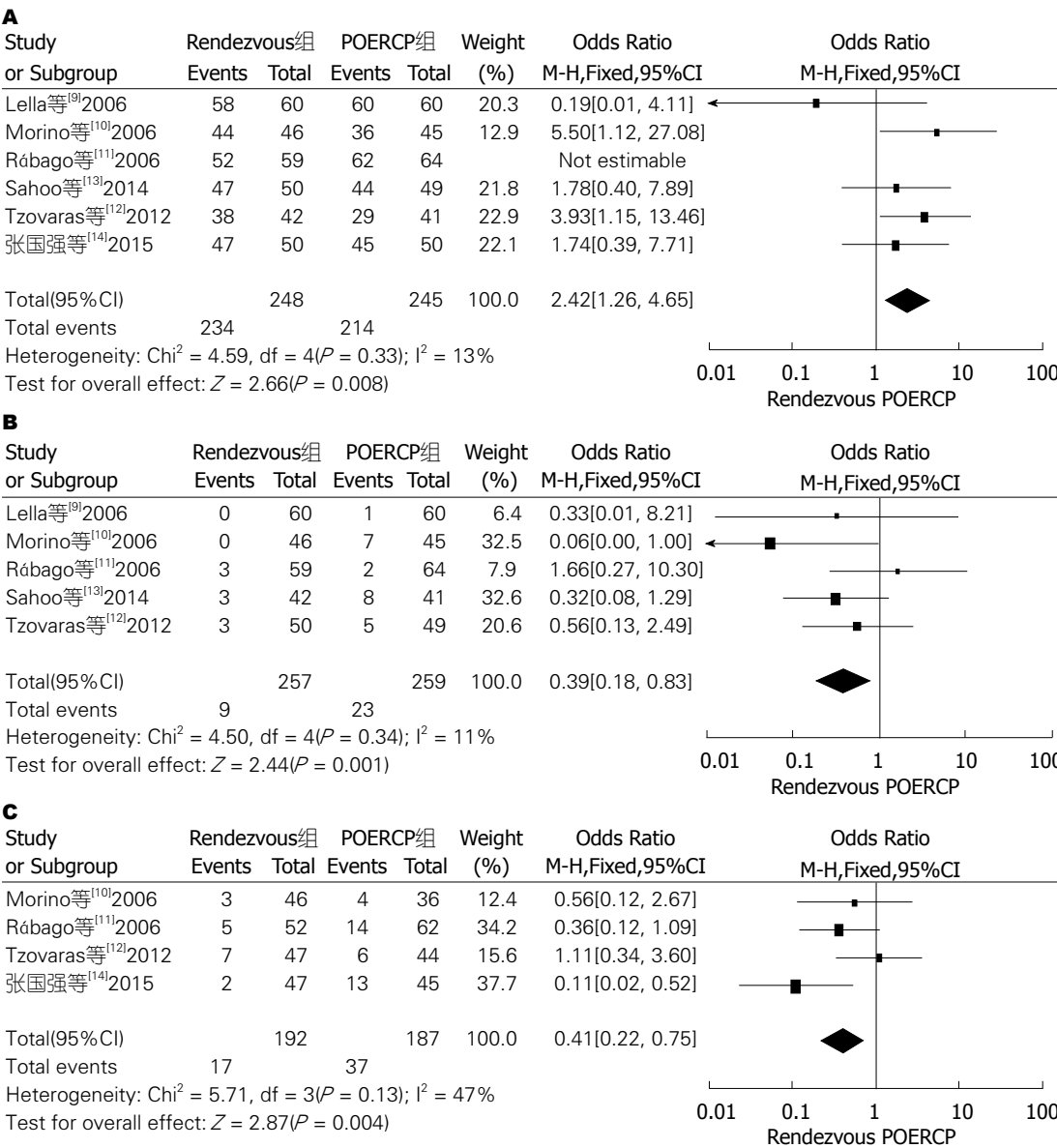


图 3 术中应用Rendezvous技术与术前行内镜比较的森林图 A: 结石清除率比较; B: 插管失败率比较; C: 并发症总发生率比较。

症发生率。目前已有研究对此进行Meta分析, 荟萃分析。但纳入文献较少, 且未包含中文文献, 本研究对LC术中联合Rendezvous技术与LC术前内镜取石两种方案治疗胆石症的临床

研究进行了合并分析, 结果表明: Rendezvous组在胆总管结石清除率和ERCP插管的成功率方面均显著高于POERCP+LC组, 另外, Rendezvous组中总的并发症发生率显著低于POERCP+LC组, 进一步亚组分析显示: 两组LC相关并发症及中转开腹发生率相似, 然而在Rendezvous组中与ERCP相关并发症的发生率明显降低, 其中高淀粉酶血症和ERCP后胰腺炎显著低于POERCP+LC组。

ERCP相关高淀粉酶血症和急性胰腺炎是ERCP常见并发症^[17], 主要是由于多次插管及导丝进入胰管和造影剂进入胰管引起的, 但Rendezvous技术充分利用了胆囊管、胆总管、十二指肠乳头的解剖通道, 经由胆囊管插入的顺行导丝确保了乳头选择性胆管插管的成功, 完全避免了常规ERCP逆行插管时可能发生的胰管插管^[18], 另外与传统逆行造影方法不同, Rendezvous技术通过胆囊管注入造影剂, 可以避免造影剂压力过高引起的ERCP术后胰腺炎的发生, 因此这个方面Rendezvous组优于POERCP+LC组^[19]。另外, 与术前行ERCP比较, Rendezvous技术避免了术前的非必需的ERCP, 可以在一次麻醉的情况下解决问题, 减少患者的痛苦, 减少术后并发症的发生率, 可明显缩短住院时间^[20]。然而, 该技术也有不足, 首先术中患者由于腹腔镜的操作而不得不保持仰卧位, 与正常完成ERCP的俯卧位不同, 此改变会引起ERCP下的操作困难, 而且术中ERCP会引起肠管的胀气, 从而影响腹腔镜医师的操作, 造成腹腔镜的操作困难。Morino等^[10]建议可以应用腹腔镜巾钳应用于空肠起始处来避免肠管胀气, 张国强等^[14]采用在行内镜操作之前尽量完成LC操作, 这样完成ERCP后LC相对影响较小, 我们的结果亦显示二组LC相关的并发症发生率相似, 术中中转开腹率无差异。另外, 纳入的所有文献中都提及到术中联合内镜需要内镜医师和外科医师的协作, 以及对该技术实施所要求的杂交手术室等均限制了该技术的开展^[21,22]。

本文虽严格按照纳入及排除标准进行文献筛选, 但是各项研究仍存在不同程度的异质性。分析其异质性的主要来源有: (1)研究设计入选标准不一致; (2)文献中统计结果的定义不一致, 导致对于并发症的定义, 有多种解释, 不同的诊断标准可能影响了研究的结果; (3)纳入

文献的术后处理有所不同, 术者因素存在差异; (4)纳入文献的例数仍较少, 仍需有大样本多中心的RCT试验进一步说明两种“双镜联合”术式在术后并发症发生率方面的差异。

总之, 对近10年相关的RCT研究进行系统评价显示: 腹腔镜胆囊切除术中联合内镜时应用Rendezvous技术是一种有效的清除胆管结石合并胆总管结石的方案。该方案由于导丝的应用, 提高了选择性胆管插管成功率, 并且可以降低ERCP相关的并发症发生率, 如ERCP后胰腺炎、高淀粉酶血症等, 另外在一次手术解决胆囊和胆总管两处的问题, 明显缩短了住院时间。因此相比于术前行内镜取石方案, Rendezvous技术具有明显的优越性, 随着该技术的深入开展, 选择合适的适应证, Rendezvous技术将会在今后的微创外科领域中拥有广阔的空间和发展。然而因为研究设计、诊断标准、术者水平的差异以及纳入文献较少, 使得我们对结果的解释更加谨慎, 所以仍需大样本、多中心、前瞻性随机对照研究来进一步说明两种方案的差异。

4 参考文献

- 1 吴阶平, 裘法祖. 黄家骊外科学(第四版). 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1274
- 2 Cavina E, Franceschi M, Sidoti F, Goletti O, Buccianti P, Chiarugi M. Laparo-endoscopic "rendezvous": a new technique in the choledocholithiasis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1430-1435 [PMID: 9840078]
- 3 Deslandres E, Gagner M, Pomp A, Rheault M, Leduc R, Clermont R, Gratton J, Bernard EJ. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 54-58 [PMID: 8454146 DOI: 10.1016/S0016-5107(93)70011-5]
- 4 Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2013; 8: e83138 [PMID: 24386151 DOI: 10.1371/journal.pone.0083138]
- 5 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5: 13 [PMID: 15840177 DOI: 10.1186/1471-2288-5-13]
- 6 ElGeidie AA, ElShobary MM, Naeem YM. Laparoscopic exploration versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: a prospective randomized trial. *Dig Surg* 2011; 28: 424-431 [PMID: 22236538 DOI: 10.1159/000331470]
- 7 Hong DF, Gao M, Bryner U, Cai XJ, Mou YP. Intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones during laparoscopic

- cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 448-450 [PMID: 11819626 DOI: 10.3748/wjg.v6.i3.448]
- 8 La Greca G, Barbagallo F, Sofia M, Latteri S, Russello D. Simultaneous laparoendoscopic rendezvous for the treatment of cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc* 2010; 24: 769-780 [PMID: 19730946 DOI: 10.1007/s00464-009-0680-3]
- 9 Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholedocholithiasis: a valid method in cases with patient-related risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2006; 20: 419-423 [PMID: 16424987 DOI: 10.1007/s00464-005-0356-6]
- 10 Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg* 2006; 244: 889-93; discussion 893-896 [PMID: 17122614 DOI: 10.1097/01.sla.0000246913.74870.fc]
- 11 Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, Castro JL, Quintanilla E, Romeo J, Llorente R, Vázquez Echarri J, Martínez-Veiga JL, Gea F. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006; 38: 779-786 [PMID: 17001567 DOI: 10.1055/s-2006-944617]
- 12 Tzovaras G, Baloyiannis I, Zachari E, Symeonidis D, Zacharoulis D, Kapsoritakis A, Paroutoglou G, Potamianos S. Laparoendoscopic rendezvous versus preoperative ERCP and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecysto-choledocholithiasis: interim analysis of a controlled randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255: 435-439 [PMID: 22261836 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182456ec0]
- 13 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
- 14 张国强, 冯雪峰, 金燕平, 李贤杰, 应福明, 范天逸, 周善学. 腹腔镜胆囊切除联合术中与术前内镜十二指肠乳头括约肌切开治疗胆石症. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 248-252
- 15 张建, 黄耀, 吴孟超. 腹腔镜术中联合内镜在治疗胆囊结石合并肝外胆管结石的应用前景. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 685-687
- 16 Di Mauro D, Faraci R, Mariani L, Cudazzo E, Costi R. Rendezvous technique for cholecystocholedochal lithiasis in octogenarians: is it as effective as in younger patients, or should endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy be preferred? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 13-21 [PMID: 24229423 DOI: 10.1089/lap.2013.0278]
- 17 Noel R, Enochsson L, Swahn F, Löhr M, Nilsson M, Permert J, Arnelo U. A 10-year study of rendezvous intraoperative endoscopic retrograde cholangiography during cholecystectomy and the risk of post-ERCP pancreatitis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2498-2503 [PMID: 23355164 DOI: 10.1007/s00464-012-2768-4]
- 18 Baloyiannis I, Tzovaras G. Current status of laparoendoscopic rendezvous in the treatment of cholelithiasis with concomitant choledocholithiasis. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 714-719 [PMID: 26140098]
- 19 Swahn F, Nilsson M, Arnelo U, Löhr M, Persson G, Enochsson L. Rendezvous cannulation technique reduces post-ERCP pancreatitis: a prospective nationwide study of 12,718 ERCP procedures. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 552-559 [PMID: 23419386 DOI: 10.1038/ajg.2012.470]
- 20 Tzovaras G, Baloyiannis I, Kapsoritakis A, Psychos A, Paroutoglou G, Potamianos S. Laparoendoscopic rendezvous: an effective alternative to a failed preoperative ERCP in patients with cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc* 2010; 24: 2603-2606 [PMID: 20349090 DOI: 10.1007/s00464-010-1015-0]
- 21 Rábago LR, Ortega A, Chico I, Collado D, Olivares A, Castro JL, Quintanilla E. Intraoperative ERCP: What role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 248-255 [PMID: 22195234 DOI: 10.4253/wjge.v3.i12.248]
- 22 Gurusamy K, Wilson E, Burroughs AK, Davidson BR. Intra-operative vs pre-operative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and common bile duct stones: cost-utility and value-of-information analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012; 10: 15-29 [PMID: 22077427 DOI: 10.2165/11594950-000000000-00000]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗, 西安交通大学第二附属医院消化内科 陕西省西安市 710004

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗, 陕西省胃肠疾病临床医学研究中心 陕西省西安市 710004

杨龙宝, 主要从事胰腺癌相关因素的研究.

作者贡献分布: 课题设计由王进海完成; 研究过程数据收集及论文书写由杨龙宝完成; 乔璐与谢宁负责数据分析; 数据收集由卜翔、宋亚华及安苗完成.

通讯作者: 王进海, 教授, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学部第二附属医院消化内科.
jinhaiwang@hotmail.com

收稿日期: 2016-03-22

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-06-08

Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Long-Bao Yang, Jin-Hai Wang, Lu Qiao, Ning Xie, Xiang Bu, Ya-Hua Song, Miao An, Clinical Medicine Research Center for Gastrointestinal Diseases in Shaanxi Province, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jin-Hai Wang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. jinhaiwang@hotmail.com

Received: 2016-03-22

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To assess the correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in Chinese female Hans from northwest China, in order to find a new strategy for the prevention and treatment of pancreatic cancer.

METHODS: A total of 154 female pancreatic cancer patients treated at the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2008 to 2014 were included in a case group, and 251 gender and age matched hospitalized patients without gynecological and endocrine disease were included in a control group. A case-control study was carried out, and odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) estimating the relative risk of each factor (including parity, age at menarche and age at menopause) to pancreatic cancer were calculated to assess their correlation.

RESULTS: In the female Han population, compared with the hospitalized patients without gynecological and endocrine disease, multiple births (≥ 3) was a risk factor for pancreatic cancer (OR = 2.42, 95%CI: 1.43-4.10). In univariate analysis, compared with non-menopausal women, menopausal woman had a higher risk to develop pancreatic cancer (OR = 4.65), and menarche at age less than or equal to 14 years was associated with a lower risk to develop pancreatic cancer. In multivariate analysis, age at menarche and age at menopause were not associated with

背景资料

近年来胰腺癌的发病率不断增高, 其恶性程度高, 5年生存率不足10%. 女性发病率低于男性, 已有学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药史、流产史等生殖相关因素方面解释女性胰腺癌发病率低于男性的现象. 我国有关生殖因素与胰腺癌关系的研究较少.

同行评议者

李兆申, 教授, 主任医师, 上海长海医院消化科; 夏时海, 教授, 主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

■ 研究前沿

我国胰腺癌的发病率数呈不断上升的趋势, 由于缺乏特异的早期临床表现及有效的早期检测手段, 其致死率极高。有关生殖因素与胰腺癌的关系尚不完全清楚, 对于生殖因素影响胰腺癌发病机制的研究也较少, 明确二者的关系有助于通过早期干预降低胰腺癌的发病风险, 足以将其放在医学前沿问题中认真研究。

the incidence of pancreatic cancer. When distribution characteristics of parity in patients with pancreatic cancer were studied, compared with the control group of patients, patients with pancreatic cancer had a significantly higher proportion of multiple births (≥ 3) compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In the female Han population, multiple births may be a risk factor for pancreatic cancer. Age at menarche and age at menopause are not significantly associated with the incidence of pancreatic cancer. Compared with hospitalized patients without gynecological and endocrine disease, patients with pancreatic cancer have a higher proportion of multiple births.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Reproductive factors; Case-control studies; Etiology

Yang LB, Wang JH, Qiao L, Xie N, Bu X, Song YH, An M. Correlation between reproductive factors and pancreatic cancer in northwest China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2571-2576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2571.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2571>

摘要

目的: 探讨中国西北地区汉族女性人群生殖因素与胰腺癌的相关性, 为胰腺癌防治提供新策略。

方法: 以2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的154例女性胰腺癌患者作为病例组, 采用同期就诊于西安交通大学第二附属医院的251例与病例组患者性别、年龄相匹配的非内分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者作为对照组。用病例对照研究的方法计算比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(95%CI), 分析生殖因素各因素与胰腺癌的相互关系, 包括胎次、月经初潮年龄、绝经年龄3个方面。

结果: 与非内分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者相比, 汉族女性人群多胎生育(≥ 3 胎)为胰腺癌的危险因素, OR值为2.42, 95%CI为1.43-4.10; 在单因素分析时, 绝经妇女较未绝经妇女发生胰腺癌的风险高, OR值为4.65, 月经初潮年龄 >14 岁的女性较月经初潮年龄 ≤ 14 岁的女性发生胰腺癌的风险低。

但在进一步进行多因素分析时, 月经初潮年龄及绝经年龄与胰腺癌的发病并无相关性。对胎次与胰腺癌的分布进行研究时发现, 与非胰腺癌患者相比, 胰腺癌患者中生育3胎以上的患者比例高, 结果有统计学意义。

结论: 与非内分泌、非妇科相关疾病的女性患者相比, 汉族女性人群中多胎生育可能为胰腺癌的危险因素, 绝经年龄、月经初潮年龄与胰腺癌的发病无关; 与非胰腺癌患者相比, 胰腺癌患者中生育3胎以上的患者比例高。

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

关键词: 胰腺癌; 生殖因素; 病例对照研究; 病因学

核心提示: 胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 治疗的关键在于早期预防, 识别其相关危险因素尤为重要。多胎生育可能为胰腺癌发病的危险因素, 而绝经年龄及月经初潮年龄与胰腺癌的发病无关。

杨龙宝, 王进海, 乔璐, 谢宁, 卜翔, 宋亚华, 安苗. 我国西北地区生殖因素与胰腺癌的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2571-2576 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2571.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2571>

0 引言

胰腺癌作为高度恶性的消化系统肿瘤之一, 好发于中老年人, 男性发病率比女性高30%-50%^[1]。虽然吸烟、饮酒、肥胖、糖尿病、肿瘤家族史等因素已被多位学者认为是胰腺癌发病的危险因素, 但从上述方面并不足以解释这种现象的发生。多项研究^[2,3]表明生殖因素可能在胰腺癌的发病中起作用。虽然许多学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药病史、流产史等^[4-7]方面解释女性胰腺癌的发病率低于男性的事实, 但目前尚未得出统一的结论, 女性生育因素与胰腺癌的关系仍不十分清楚。本研究回顾性的分析154例我国西北地区汉族女性胰腺癌患者的临床资料, 探讨女性生殖因素与胰腺癌的相互关系。

1 材料和方法

1.1 材料 154例女性胰腺癌患者均来自2008-2014年就诊于西安交通大学第二附属医院的住院患者, 均为汉族, 均来自我国西北地区(包括陕

■ 相关报道

有研究认为多胎生育、绝经年龄晚、第一胎年龄早等生殖因素均为胰腺癌发病的危险因素, 但也有学者对于生殖因素与胰腺癌的关系呈不同的观点。

表 1 病例组与对照组患者的基本特征 $n(\%)$

变量	病例组($n = 154$)	对照组($n = 251$)	P 值
肥胖	87(56.5)	66(26.3)	<0.01
高血糖	35(22.7)	25(10.0)	<0.01
高血脂	67(43.5)	54(21.5)	<0.01
高血压	52(33.8)	80(31.9)	>0.05
绝经	146(94.8)	200(79.7)	<0.01
多胎生育	77(50.0)	96(38.2)	<0.05
延迟月经初潮	66(42.9)	137(54.6)	<0.05

多胎生育: 生育次数 ≥ 3 次; 延迟月经初潮值: 月经初潮年龄 >14 岁。

西、甘肃、青海三省及宁夏、新疆两自治区)。胰腺癌诊断依据包括病理学、临床和手术。临床诊断标准为至少如下2项以上的影像学支持(必须包括3-6其中的一项): (1)B超提示胰腺局部增大和占位性病变; (2)计算机断层扫描成像(computed tomography, CT)提示胰腺局部增大和占位性病变; (3)逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)提示胰管截然中断, 断端呈鼠尾征, 管壁僵硬不规则或有胆管牵拉征、双管征; (4)胰胆管磁共振造影(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP)提示有胰管或同时胆管的狭窄、扩张, 胰腺占位性病变; (5)超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)提示有胰腺区低密度占位性病变; (6)血管造影; (7)正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)。手术诊断标准为手术中探查扪及实物性肿块或至少1条以上影像学证据^[8]。多胎定义为生育3胎及以上。月经初潮年龄取正常月经年龄的高值即14岁作为分界。对照组患者来自于同期就诊于西安交通大学第二附属医院的非分泌、非妇科相关疾病的女性住院患者, 与病例组患者民族、居住地、住院日期、出生日期相匹配, 所有对照组病例均符合各自疾病的诊断标准。排除标准为存在内分泌疾病、妇科相关疾病、胰腺良性疾病、诊断不明确或资料不全。

1.2 方法 采用回顾性研究方法: 查阅病历或电话咨询, 分别记录住院日期、病案号、姓名、年龄、性别、烟酒史、居住地、身高、体质量、既往病史、确诊日期、月经初潮年龄、绝经年龄、胎次、口服避孕药病史、第一胎年龄。

统计学处理 数据收集整理采用Excel表

格, 采用SPSS13.0软件进行统计学处理。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料用率($\%$)表示。样本均数的比较采用 t 检验, 单因素分析用 χ^2 检验。对胰腺癌可能相关因素进行单因素分析, 对于有统计学意义的危险因素进行多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 即认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 排除不符合纳入标准的患者11例, 共收集到符合纳入标准的女性胰腺癌患者154例。发病年龄最小35岁, 最大90岁, 平均年龄 66.4 ± 10.6 岁。其中老年胰腺癌(根据文献资料, 选取年龄 ≥ 65 岁的胰腺癌患者)79例, 占51.6%。具体组成上, <30 岁的有0.3%, 30-35岁的有2.6%, 40-49岁的有6.3%, 50-59岁的有19.5%, 60-69岁的有36.7%, 70-79岁的有25.7%, 80岁以上的有8.9%(表1)。

2.2 既往史及病理分型 154例女性胰腺癌患者中, 未生育者1例(0.9%), 生育1胎者19例(12.0%), 生育2胎者33例(21.4%), 生育3胎者29例(18.8%), 生育4胎者42例(27.4%), 生育5胎及以上者30例(19.5%)。其中多胎生育者共101例(65.6%)。154例女性胰腺癌患者中, 未绝经者8例(5.2%), 已绝经者146例(94.8%)。154例女性胰腺癌患者中, 月经初潮年龄 >14 岁者66例(42.9%), 月经初潮年龄 ≤ 14 岁者88例(57.1%)。

经病理诊断的有23例, 其中, 其中腺癌16例(69.6%), 腺鳞癌1例(4.3%), 腺泡细胞癌1例(占4.3%), 其他还有内分泌癌, 肉瘤样癌。

2.3 病例组与对照组患者的基本特征 对病例组与对照组患者基本特征的分析显示, 病例组与对照组高血压患病率差别无统计学意义; 肥胖、高脂血症、高血糖的患病率病例组大于

■ 创新盘点

本文收集了5年内来自于中国西北5省就诊于西安交通大学第二附属医院的汉族女性胰腺癌人群, 样本数量大, 资料收集较全面, 并对可能相关因素进行单因素及多因素分析, 并进一步分析了生殖因素在胰腺癌患者中的分布特点。

应用要点

识别影响胰腺癌发病的生殖因素, 不仅有助于医护人员加强对胰腺的认识, 尽早对高危发患者群进行早期筛查, 提高胰腺癌的早期检出率, 也可有利于通过人为干预的方式改善相关生殖因素, 从而降低胰腺癌的发病风险。

表 2 病例组与对照组多种因素的单因素分析

变量	病例组	对照组	P值	OR值
高血糖			0.00	2.66
有	35	25		
无	119	226		
高血压			0.78	1.06
有	52	80		
无	102	171		
肥胖(BMI≥25 kg/m ²)			0.00	3.64
有	87	66		
无	67	185		
高脂血症(mmol/L)			0.00	2.81
TG≥1.7或HDL-C<0.9(男), <1.0(女)	67	54		
TG<1.7或HDL-C≥0.9(男), ≥1.0(女)	87	197		
绝经			0.00	4.65
是	146	200		
否	8	51		
生育次数(次)			0.02	1.62
>2	77	96		
≤2	77	155		
月经初潮年龄(岁)			0.02	0.62
>14	66	137		
≤14	88	114		

BMI: 体质量指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度胆固醇。

对照组, 绝经、多胎生育的比率病例组大于对照组, 月经初潮年龄>14岁的比率病例组小于对照组, 差别具有统计学意义。

2.4 病例组与对照组患者的单因素及多因素分析 对病例组与对照组患者单因素及多因素分析显示, 在单因素分析中, 多胎生育、绝经可能为胰腺癌发病的危险因素, OR值分别为1.62和4.65; 高血糖、肥胖、高脂血症也可能为胰腺癌发病的危险因素, 三者的OR值分别为2.66、3.64和2.81; 月经初潮年龄>14岁可能为胰腺癌发病的保护因素, OR值为0.62, 病例组与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。高血压可能为胰腺癌发病的危险因素, OR值为1.06, 但病例组与对照组相比差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果显示多胎生育、肥胖、高脂血症及高血糖与胰腺癌关系密切($P<0.05$)(表2,3)。

2.5 胎次与胰腺癌的相关性分析 病例组与对照组患者胎次与胰腺癌关系的进一步分析显示, 生育4胎及5胎以上的女性患胰腺癌的风险较高, OR值分别为2.37和1.82。病例组与对照组

相比差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

胰腺癌作为恶性程度极高的消化道肿瘤之一, 多见于中老年人, 男性发病率高于女性, 位于我国癌症致死率的第6位, 是老年患者死亡的原因之一^[9]。既往已有多位学者试图从胎次、月经初潮年龄、绝经年龄、口服避孕药史、流产史等生殖相关因素方面解释女性胰腺癌发病率低于男性的现象。但并没有得出统一的定论, 生殖因素与胰腺癌的关系尚不十分清楚。我国有关生殖因素与胰腺癌关系的研究较少。本研究回顾性分析女性胰腺癌患者胎次、月经初潮年龄、绝经年龄等生殖因素的临床特点, 探讨以上各因素与胰腺癌发病的相关性。

在单因素分析中, 多胎生育、绝经、高血脂、肥胖、高血糖可能为胰腺癌发病的危险因素, 月经初潮年龄>14岁可能为胰腺癌发病的保护因素, 病例组与对照组相比差异有统计学意义。高血压在病例组及对照组间的差异无统计学意义。对有统计学意义的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果显示多胎生育、高

表 3 两组对象多因素回归分析

变量	B值	S值	Wald值	P值	OR(95%CI)
高血糖	1.15	0.35	11.08	0.00	3.16(1.61–6.22)
肥胖	1.14	0.28	17.03	0.00	3.12(1.82–5.36)
高脂血症	1.08	0.29	14.23	0.00	2.93(1.68–5.13)
多胎生育	0.88	0.27	10.74	0.00	2.42(1.43–4.10)

表 4 胎次与胰腺癌的分布

胎次	病例组	对照组	OR	95%CI	P值
0	1	3	0.54	0.06–5.24	0.60
1	34	65	0.81	0.51–1.30	0.39
2	42	87	0.71	0.46–1.10	0.12
3	22	49	0.69	0.40–1.19	0.18
4	32	25	2.37	1.24–4.09	0.00
≥5	23	22	1.82	0.90–3.53	0.06

■名词解释

胰腺癌：胰腺癌是一种恶性程度很高，诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤，其发病率和死亡率近年来明显上升，5年生存率<10%，是预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌早期的确诊率不高，手术死亡率较高，而治愈率很低。患者可表现为腹痛、黄疸、腹部包块等。

血脂、肥胖及高血糖与胰腺癌关系密切。但在多因素分析中，并未发现有证据证实月经初潮年龄>14岁及绝经与胰腺癌的发病相关，这与既往研究^[10,11]结果相一致。在进一步分析不同胎次在胰腺癌患者中的分布情况时发现，多胎生育者在胰腺癌患者中的比例明显高于对照组，生育4胎及5胎以上者患胰腺癌的风险较高。这与周国平等^[12]既往在我国女性人群中的研究结果相一致，但也有学者^[13]认为多胎生育可能为胰腺癌发病的保护因素。

目前有关多胎生育与胰腺癌发病的关系目前尚无统一论，有学者认为多胎生育是胰腺癌发病的危险因素之一，此论点主要有以下理论来支持：(1)妊娠初期母体胰岛素的分泌量较前增加，妊娠中晚期胎盘分泌的胎盘泌乳素及孕酮对胰岛素有拮抗作用，二者共同作用可引起胰岛素抵抗，后者对胰腺癌的发病有促进作用^[14]；(2)妊娠可导致体质量增加，肥胖被认为是胰腺癌发病的危险因素之一。但也有部分学者认为多胎生育可能为胰腺癌发病的保护因素，支持此论点的论据主要有：(1)Yen^[15]的研究表明，怀孕妇女的血清雌激素水平较孕前显著增高，多胎生育使得女性长期处于高雌激素暴露状态，后者可抑制癌前病变及啮齿动物模型中转移胰腺癌的生长^[16,17]；(2)雌激素可通过激活巨噬细胞发挥抗癌和抗促癌作用；(3)生育4胎以上妇女的血清胰岛素样生长因子水平较初产妇明显降低，而胰岛素样生长因子可通过促

进增殖及抑制凋亡增加胰腺癌发病的风险^[18]。

本研究结果证实，多胎生育可能为胰腺癌发病的危险因素。目前我国鼓励少生优生，可在一定程度上降低大众患胰腺癌的风险。有关生殖因素与胰腺癌发病关系研究结果的不同，可能是由于样本量、统计方法的不一致。有关生殖因素及胰腺癌发病的关系有待进一步的研究。积极开展及深入研究胎次与胰腺癌发生发展的分子机制，对于胰腺癌的防治有重大的现实意义。

4 参考文献

- 1 Anderson KE, Mack TM, Silverman DT. Cancer of the pancreas. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer Epidemiology and Prevention(3rded). New York: NY: Oxford University: 721-762 [DOI: 10.1007/s10552-009-9375-2]
- 2 Benz C, Hollander C, Miller B. Endocrine-responsive pancreatic carcinoma: steroid binding and cytotoxicity studies in human tumor cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 2276-2281 [PMID: 3697973]
- 3 Bourhis J, Lacaine F, Augusti M, Huguier M. Protective effect of oestrogen in pancreatic cancer. *Lancet* 1987; 2: 977 [PMID: 2889905 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91469-3]
- 4 Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Tumino R, Masala G, Krogh V, Panico S, Ricceri F, Redondo ML, Dorronsoro M, Molina-Montes E, Huerta JM, Barricarte A, Khaw KT, Wareham NJ, Allen NE, Travis R, Siersema PD, Peeters PH, Trichopoulou A, Fragogeorgi E, Oikonomou E, Boeing H, Schuetz M, Canzian F, Lukanova A, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, Weiderpass E, Gram IT, Lund E, Lindkvist B, Johansen D, Ye

■ 同行评价

本文数据全面, 结果明确, 讨论丰富, 临床指导性强。

- W, Sund M, Fedirko V, Jenab M, Michaud DS, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Menstrual and reproductive factors in women, genetic variation in CYP17A1, and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2013; 132: 2164-2175 [PMID: 23015357 DOI: 10.1002/ijc.27875]
- 5 Chang CC, Chiu HF, Yang CY. Parity, age at first birth, and risk of death from pancreatic cancer: evidence from a cohort in Taiwan. *Pancreas* 2010; 39: 567-571 [PMID: 20173674 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c7341e]
- 6 Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. A case-control study of reproductive factors, female hormone use, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 473-478 [PMID: 19941157 DOI: 10.1007/s10552-009-9478-9]
- 7 Lo AC, Soliman AS, El-Ghawalby N, Abdel-Wahab M, Fathy O, Khaled HM, Omar S, Hamilton SR, Greenson JK, Abbruzzese JL. Lifestyle, occupational, and reproductive factors in relation to pancreatic cancer risk. *Pancreas* 2007; 35: 120-129 [PMID: 17632317 DOI: 10.1097/mpa.0b013e318053e7d3]
- 8 邓瑞雪, 陆星华, 王丽, 李辉, 钱家鸣, 杨爱明, 钟守先, 郭晓钟, 周璐, 吴晰, 杨晓鸥, 蒋卫军. 建立医院胰腺癌高危评分模型及筛查方案的研究. *中华医学杂志* 2005; 85: 2038-2042
- 9 Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. Critical appraisal of clinical practice guidelines for treating pancreatic cancer based on the global disease burden. *J Evid Based Med* 2015; 8: 11-21 [PMID: 25594942 DOI: 10.1111/jebm.12140]
- 10 Stevens RJ, Roddam AW, Green J, Pirie K, Bull D, Reeves GK, Beral V. Reproductive history and pancreatic cancer incidence and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1457-1460 [PMID: 19423523 DOI: 10.1158/1055-9965]
- 11 Teras LR, Patel AV, Rodriguez C, Thun MJ, Calle EE. Parity, other reproductive factors, and risk of pancreatic cancer mortality in a large cohort of U.S. women (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1035-1040 [PMID: 16184468 DOI: 10.1007/s10552-005-0332-4]
- 12 周国平, 李兆申, 余志良, 邹晓平, 贺佳, 蔡全才, 胡先贵, 王强. 生育史与胰腺癌相关性研究. *解放军医学杂志* 2002; 27: 294-295
- 13 Guan HB, Wu L, Wu QJ, Zhu J, Gong T. Parity and pancreatic cancer risk: a dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One* 2014; 9: e92738 [PMID: 24658609 DOI: 10.1371/journal.pone.0092738]
- 14 赵娜, 李素梅. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展. *国际病理科学与临床杂志* 2012; 32: 135-139
- 15 Yen SS. Endocrinology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*(3rd ed). Philadelphia, PA: Saunders: 382-412
- 16 Sumi C, Longnecker DS, Roebuck BD, Brinck-Johnsen T. Inhibitory effects of estrogen and castration on the early stage of pancreatic carcinogenesis in Fischer rats treated with azaserine. *Cancer Res* 1989; 49: 2332-2336 [PMID: 2706621]
- 17 Sumi C, Brinck-Johnsen T, Longnecker DS. Inhibition of a transplantable pancreatic carcinoma by castration and estradiol administration in rats. *Cancer Res* 1989; 49: 6687-6692 [PMID: 2479469]
- 18 Holmes MD, Pollak MN, Hankinson SE. Lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 862-867 [PMID: 12223430]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响

周丽珍, 刘小媛

周丽珍, 刘小媛, 丽水市中心医院急诊医学科急诊监护室
浙江省丽水市 323000

周丽珍, 护师, 主要从事急症监护的研究。

作者贡献分布: 周丽珍与刘小媛对此文所作贡献均等; 此课题由周丽珍设计; 研究过程由周丽珍与刘小媛操作完成; 数据分析由周丽珍完成; 本论文写作由周丽珍与刘小媛完成。

通讯作者: 周丽珍, 护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区括苍路289号, 丽水市中心医院急诊医学科急诊监护室。
zhoulizhen1986@sina.com

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-05-03
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-08

Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage

Li-Zhen Zhou, Xiao-Yuan Liu

Li-Zhen Zhou, Xiao-Yuan Liu, Emergency Intensive Care Unit, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Zhen Zhou, Nurse, Emergency Intensive Care Unit, Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhoulizhen1986@sina.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-05-03
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To analyze the nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage.

METHODS: Fifty patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage treated at Lishui Central Hospital from January 2015 to December 2015 were selected and randomly divided into a control group and a study group. The patients in the control group were given conventional care, while those in the study group were given evidence-based nursing intervention. The success rate of hemostasis, improvement of anxiety and depression, nursing satisfaction and clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The success rate of hemostasis was significantly higher in the study group than in the control group (100.00% vs 80.00%, $P < 0.05$). The scores of anxiety and depression after nursing were decreased, and the improvement of anxiety and depression in the study group was better than that in the control group (46.31 ± 8.03 vs 54.77 ± 9.36 , 49.71 ± 9.02 vs 58.12 ± 10.23 , $P < 0.05$). The nursing satisfaction in the study group was significantly higher than that in the control group (100.00% vs 68.00%, $P < 0.05$). The clinical total effective rate in the control group after nursing was significantly lower than that in the study group (76.00% vs 100.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The success rate of hemostasis

背景资料

急性颅脑损伤后并发应激性消化道出现病变的几率较高, 其中出血率为20%-47%, 对患者预后造成严重影响。近年来, 循证护理在其他病症患者护理干预中的应用效果较显著, 但是急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者很少采用循证护理干预。

同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

■ 研发前沿

循证护理是在循证医学理念影响下出现的护理观念, 近几年在临床护理中得到了广泛应用, 可通过相关资料收集找出具有实用性、可行性的资料, 与患者自身情况相结合, 为患者制定具有循证护理依据、针对性护理方案。

of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage is higher, and the anxiety and depression in patients can be obviously improved.

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

Key Words: Evidence-based nursing; Craniocerebral injury; Stress digestive tract hemorrhage

Zhou LZ, Liu XY. Nursing effects of evidence-based nursing intervention in patients with acute craniocerebral injury complicated with stress digestive tract hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2577-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2577.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2577>

摘要

目的: 分析急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者实施循证护理干预的效果。

方法: 选取2015-01/12丽水市中心医院收治的急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者50例, 采用随机数字法分为对照组与研究组, 给予对照组患者常规护理, 研究组患者行循证护理进行干预, 比较两组患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及护理后临床疗效。

结果: 研究组患者止血成功率为100.00%高于对照组的80.00% ($P < 0.05$); 两组患者经过护理后焦虑、抑郁评分均有所下降, 研究组患者焦虑(46.31分 \pm 8.03分 vs 54.77分 \pm 9.36分)、抑郁改善情况(49.71分 \pm 9.02分 vs 58.12分 \pm 10.23分)好于对照组 ($P < 0.05$); 研究组患者护理满意度显著高于对照组(100.00% vs 68.00%, $P < 0.05$); 对照组患者护理后临床总有效率低于研究组(76.00% vs 100.00%, $P < 0.05$)。

结论: 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者行循证护理, 止血成功率较高, 患者焦虑、抑郁情况改善明显, 有临床推广价值。

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

关键词: 循证护理; 颅脑损伤; 应激性消化道出血

核心提示: 本研究通过分析对比常规护理与循证护理在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血

患者护理干预中应用, 患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及临床疗效, 以确定在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理中循证护理的应用价值, 为急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者提供新的护理干预措施。

周丽珍, 刘小媛. 循证护理干预对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理效果的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2577-2581 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2577.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2577>

0 引言

急性颅脑损伤属于常见神经外科临床病症, 多见于脑干损伤、颅内血肿以及颅脑损伤, 患者昏迷时间较长, 死亡率相对较高, 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血属于脑颅损伤后较常见的并发症, 会加重患者病情甚至威胁其生命, 需给予患者快速有效的治疗及护理干预^[1]. 目前随着护理学的深入研究, 循证护理已广泛应用于临床, 循证护理是指护理人员在护理时运用可获得的最佳证据与自身工作经验结合, 在考虑患者自身需求的情况下做出护理策略的过程^[2]. 本研究对丽水市中心医院急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者行循证护理的效果进行了分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取丽水市中心医院2015-01/12收治的50例急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者, 采用随机数字表法分为对照组和研究组, 每组各25例. 对照组男14例, 女11例, 年龄22-56岁, 平均43.2岁 \pm 5.7岁, 其中重物砸伤7例, 交通致伤8例, 殴打致伤5例, 摔跌伤3例, 钝器伤2例; 研究组男15例, 女10例, 年龄21-58岁, 平均44.8岁 \pm 6.1岁, 其中重物砸伤5例, 交通致伤9例, 殴打致伤6例, 摔跌伤4例, 钝器伤1例. 对比两组患者基本资料(年龄、性别、致伤原因等)无显著差异 ($P > 0.05$), 有可比性, 本研究已经伦理委员会讨论同意. 选择标准: (1)经临床及CT确诊为急性颅脑损伤; (2)无合并伤; (3)格拉斯哥昏迷评分(GCS)量表评分 \leq 8分; (4)生存期 >3 d. 排除标准: (1)肝病、消化性溃疡、出血性疾病等病史; (2)不同意加入本研究者; (3)不能进行随访者。

■ 相关报道

循证护理可提高患者止血成功率, 对患者焦虑抑郁情况进行有效改善, 提高患者护理满意度。

1.2 方法

1.2.1 临床护理: 对照组患者行常规护理, 主要包括: 给予患者病情观察、日常护理、胃管护理、心理干预等。入院后对患者各项生命体征进行监测, 向患者家属介绍患者基本情况, 为患者提供舒适的病房环境, 指导患者卧床进行休养, 根据患者情绪、心理状态进行心理护理, 提高患者依从性。胃管放置后给予患者进行口腔清洁, 避免患者口腔细菌繁殖, 加重消化道出血。每天定时进行胃液检查, 分析患者消化道出血情况, 并采取措施保护患者胃黏膜。为患者制定饮食计划, 主要以流食为主, 避免食用刺激性食物。

研究组患者在对照组护理基础上行循证护理, 主要内容如下: (1)循证依据: 由护士长、责任护士及护士组成循证护理小组, 制定统一的护理计划, 并对小组成员进行循证护理培训, 使其掌握护理方法及相关知识。将对患者造成极大影响的问题进行探讨, 并对国内外急性颅脑损伤并发应激性消化道出血病症相关文献资料进行搜索收集, 对该病症行循证护理的相关问题进行查证。包括: 分析病症诱因及相关危险因素; 早期发现及预防应激性消化道出血的重要性; 国内外诊疗依据; 患者家属心理支持情况。对以上内容进行收集并分析, 找出具有实用性、可行性的资料, 与患者实际情况相结合制定出适合患者的循证护理计划; (2)循证护理: 基础护理: 首先对患者的瞳孔、意识等各项生命体征变化情况进行观察, 对症行常规处理。由于大部分急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者的病情发展迅速, 要针对患者自身情况加强护理, 降低患者消化道出血量, 存在手术指证的患者需尽快安排手术, 并进行护理干预。指导患者卧床休养, 休养时头部偏向一侧, 帮助患者将分泌物有效排除, 避免出现舌后坠情况。若患者处于昏迷状态要将患者下肢适当抬高, 加强其回心血量, 预防脑缺血, 放置胃管后给予患者口腔清洁护理, 避免患者因恶心、呕吐、禁食等因素造成口腔细菌繁殖, 导致患者胃部pH值下降, 致使消化道出血情况加重。胃管护理: 患者入院后给予患者进行胃管放置并进行护理, 每日定时抽取部分胃液进行检查, 尽早分析患者应激性消化道出血情况, 并使用止血剂通过胃管注入保护患者胃黏膜。在使用止血剂之前首先应对患者胃内血

液进行清除, 对患者胃内血液进行清除, 控制患者应激性消化道出血情况后, 可通过胃管进食, 以流食为主, 每次进食量需少于200 mL, 间隔时间为2 h。患者清醒后为患者制定合理饮食计划, 并鼓励患者自行进食, 主要以易消化、高蛋白、高热量流食为主, 避免食用辛辣、刺激性食物, 为患者提供充足营养保障; 保持良好的卫生条件: 护理人员应定时对患者病房进行空气消毒、开窗通风等, 保证室内湿度在50%-60%之间, 温度控制在10℃-20℃左右, 由于患者存在意识障碍、体温升高、大小便失禁以及营养失衡等症状, 护理人员需定时对患者身体进行清洁, 保证患者皮肤干燥, 增强患者皮肤韧性。心理护理: 因患者及家属建立病症治疗信心可对手术支持、患者治疗方案实施及后期恢复情况均存在影响, 因此护理人员应观察患者及患者家属的心理变化, 如果患者家属存在情绪波动大、惶恐等情绪要及时进行沟通交流并正确引导, 避免其情绪波动影响患者治疗状态。若患者出现害怕、情绪低沉等情况, 护理人员可与患者家属交流后对患者进行心理支持, 缓解患者压力。

1.2.2 观察指标: 观察并记录两组患者止血成功情况, 护理前后焦虑、抑郁评分情况, 以及两组患者护理满意度及护理后临床疗效。(1)止血成功: 出血停止后未再有出血且维持48 h以上, 患者脉搏及血压均稳定;(2)焦虑、抑郁评分标准: 采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对患者护理前、后抑郁及焦虑情况进行评定, 其中SDS标准分分界值为53分, SAS标准分分界值为50分, 分值越高表示焦虑、抑郁越严重;(3)护理满意度: 依据我院自制护理满意度评分问卷进行满意度评定, 主要包括: 护理方法、护理质量、护理态度、护理效果、护患关系5大项, 每项共4小项, 共100分, 评分采取5阶评分法, 1分为十分不满意, 2分为不满意, 3分为基本满意, 4分为满意, 5分为非常满意;(4)临床疗效评定: 显效: 经过护理后临床各症状消失, 各项生命体征稳定, 各身体指标显示正常; 好转: 护理后临床症状有所好转, 各项生命体征及指标有所改善; 无效: 护理后, 临床症状未改善, 且病情有加重趋势影响患者健康。

统计学处理 本研究所有数据均采用统

■创新亮点

本研究对急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者经循证护理后患者止血成功率、焦虑抑郁改善情况、护理满意度及护理后临床疗效为重点, 为患者提供以循证依据为依托的护理方案, 改善急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者预后。

■应用要点

本研究将循证护理运用在急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者护理干预中, 满足患者护理需求, 为患者提供更加优质的护理服务。

■ 名词解释

循证护理: 是护理人员根据获得的最佳证据与自身工作专业技能及护理经验相结合, 对患者的护理需求、意愿进行满足, 最终做出临床护理决策的过程。

表 1 两组患者护理前后SDS及SAS评分对比 (n = 25, mean ± SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	护理前	护理后	护理前	护理后
对照组	66.33 ± 11.02	58.12 ± 10.23 ^a	65.12 ± 10.16	54.77 ± 9.36 ^a
研究组	65.39 ± 10.92	49.71 ± 9.02 ^{ac}	63.65 ± 12.22	46.31 ± 8.03 ^{ac}

^aP<0.05 vs 护理前; ^cP<0.05 vs 对照组. SDS: 采用抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 2 两组患者护理满意度对比 (n = 25)

分组	非常满意	满意	不满意	总满意率n(%)
对照组	15	2	8	17(68.00)
研究组	23	2	0	25(100.00) ^a

^aP<0.05 vs 对照组。

表 3 两组患者护理后临床疗效对比 (n = 25)

分组	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	12	7	6	76.00
研究组	19	6	0	100.00 ^a

^aP<0.05 vs 对照组。

计学软件SPSS18.0进行分析, 其中患者焦虑、抑郁评分等计量资料采用t检验, 采用mean±SD描述, 患者护理满意度等计数资料用%描述, 采用 χ^2 检验; P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者止血成功率对比 研究组止血成功患者25例, 止血成功率为100.00%; 对照组止血成功患者20例, 止血成功率为80.00%。两组患者止血成功率相比, 差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 两组患者护理前后焦虑、抑郁评分对比 两组患者经过护理后焦虑、抑郁评分均有所下降, 与护理前相比差异显著(P<0.05), 其中研究组焦虑、抑郁改善情况明显好于对照组(P<0.05)(表1)。

2.3 两组患者护理满意度对比 研究组患者护理满意度为100.00%, 对照组患者护理满意度为68.00%, 两者相比差异显著($\chi^2 = 7.291$, P<0.05)(表2)。

2.4 两组患者护理后临床疗效对比 对照组患者

经护理后临床总有效率为76.00%明显低于研究组的100.00%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.734$, P<0.05)(表3)。

3 讨论

急性颅脑损伤患者很容易并发应激性消化道出血, 患者入院后应先对其病情发展状况进行监测, 观察患者是否存在面色发白、恶心呕吐、血压下降及脉搏细微等症状, 预防患者出现应激性消化道出血^[3-5]。应激性消化道出血主要是指急性颅脑损伤患者食管黏膜、十二指肠以及胃部出现的出血症状, 其范围相对较广, 在一定程度上使患者病情加重并增加其死亡率, 急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者需及时进行治疗并加强护理干预, 给予患者营养支持及胃黏膜保护性药物^[6-8]。急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者在治疗过程中进行有效护理干预可为患者提供适合自身病情的干预措施, 缓解患者消化道出血症状, 提高其止血成功率及临床疗效。近年来急性颅脑损伤并发应激性消化道出血患者临床上多采用循证护理措施进行干预^[9,10]。

循证护理过程中护理人员首先要参考国内外急性颅脑损伤并发应激性消化道出血病症相关文献, 找出该病症主要存在的问题及护理注意事项, 进行整理后在与患者实际病情相结合的基础上, 为患者制定科学、有效的护理方案, 该护理模式更加注重患者自身感受及护患交流, 提高护患关系, 树立其治疗及护理依从性^[7,11]。在实施护理干预过程中, 护理人员也在不停学习新的护理知识, 在实践中发现问题并解决问题, 借助现代化医学护理信息获得适合患者的最佳实证依据, 提高整体护理效果^[12,13]。循证护理可以减少护理人员实施护理干预时的盲目性及主观性, 减少患者出现消化道出血症状几率, 止血成功较高, 可有效降低其死亡率^[14,15]。

本研究结果显示, 研究组患者止血成功率

为100.00%与对照组止血成功率80.00%相比
较高, 差异明显($P<0.05$). 可看出给予患者实施
循证护理, 可借助国内外该病症护理措施找到
护理依据并根据患者实际情况制定相应的护
理计划, 可提高患者止血成功率. 两组患者护
理后焦虑、抑郁评分与护理前相比均有所改
善, 研究组患者焦虑、抑郁改善情况与对照组
相比较明显. 可表明, 急性颅脑损伤并发应
激性消化道出血患者实施循证护理, 可对患者心
理状态进行监控, 对患者进行心理干预, 减轻
患者焦虑、抑郁状态, 帮助患者树立治疗信心,
效果较好. 同时, 研究组患者护理满意度优于
对照组($P<0.05$). 患者对循证护理干预措施
的整体满意度较高, 容易被患者接受, 可提高其
护理依从性, 建立良好的护患关系. 另外, 研究
组患者护理后临床总有效率显著高于对照组,
此结果可表明, 给予患者实施循证护理干预,
可加强患者预后, 从护理方案的制定到胃管护
理、卫生清洁护理及心理护理等多个方面入
手, 为患者提供了科学、优质的护理服务, 患
者恢复速度快, 满意度较高.

总之, 给予急性颅脑损伤并发应激性消化
道出血患者行循证护理干预, 可以提高患者止
血成功率, 护理方案更符合患者自身情况, 有
效改善其心理焦虑及抑郁情况, 临床效果显著,
且护理满意度较高, 值得推广应用.

4 参考文献

- 黄鹏. 重型颅脑损伤后应激性消化道出血的预防及
治疗分析. 中国医药导刊 2013; 15: 1149-1150
- 胡雁. 循证护理实践: 护理学科发展的必然趋势. 中
国护理管理 2013; 13: 3-5
- 方学文, 常顺, 赵建华, 钱希颖. 重型颅脑损伤后应
激性胃肠道出血的预防及临床治疗效果评价. 世界
华人消化杂志 2014; 22: 404-408
- 王宝凤. 重型颅脑损伤并发应激性溃疡的预见性护
理体会. 安徽医学 2013; 34: 1847-1848
- Travis Seidl JN, Pastorek NJ, Troyanskaya M,
Scheibel RS. Neuropsychological and behavioral
correlates of impulsiveness in veterans with and
without mild traumatic brain injury. *J Clin Exp
Neuropsychol* 2015; 37: 84-91 [PMID: 25692732
DOI: 10.1080/13803395.2014.989817]
- 宋小平. 消化道应激性溃疡合并出血患者分类治
疗的临床意义. 河南医学研究 2015; 24: 57-58
- 郭平. 重度颅脑损伤合并上消化道出血患者的临床
护理. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 149-151
- Weaver SM, Portelli JN, Chau A, Cristofori I,
Moretti L, Grafman J. Genetic polymorphisms
and traumatic brain injury: the contribution of
individual differences to recovery. *Brain Imaging
Behav* 2014; 8: 420-434 [PMID: 22878895 DOI:
10.1007/s11682-012-9197-9]
- 魏兴艳, 赵连荣. 循证护理在预防重型颅脑损伤并
发应激性溃疡中的应用效果观察. 哈尔滨医药 2014;
34: 193-194
- 钟洪菊. 循证护理在防治重型颅脑损伤后并发应
激性消化道出血中的应用. 医学理论与实践 2014; 27:
2911-2912
- 刘腊梅. 急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血的护理
干预. 中国实用医药 2013; 8: 207-208
- 李俊娜. 急性颅脑损伤并发应激性溃疡出血的护理
干预. 中国医药指南 2015; 13: 273
- 孙剑虹. 循证护理和自我效能评价在颅脑损伤患者
中的应用. 中华全科医学 2014; 12: 2014-2015, 2053
- Wright MJ, McArthur DL, Alger JR, Van Horn
J, Irimia A, Filippou M, Glenn TC, Hovda DA,
Vespa P. Early metabolic crisis-related brain
atrophy and cognition in traumatic brain injury.
Brain Imaging Behav 2013; 7: 307-315 [PMID:
23636971 DOI: 10.1007/s11682-013-9231-6]
- 丁宛海, 牛朝诗, 傅先明, 张建新. 颅脑损伤后应
激不良的临床研究. 安徽医科大学学报 2013; 48:
508-511

同行评价

本文将护理措施
与循证依据结合,
今后可能成为急
性颅脑损伤并发
应激性消化道出
血患者护理的新
方法. 本文为急
性颅脑损伤并发
应激性消化道出
血患者护理提供
了好的护理思路.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响

李菊葱

■背景资料

剖宫产手术比较普遍,但术中麻醉、手术创伤的作用导致产妇胃肠功能受到严重影响,如何改善、减低手术影响具有重要的意义。

李菊葱,丽水市妇幼保健院产休病区 浙江省丽水市 323000

李菊葱,护师,主要从事妇产科护理的研究。

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程、数据分析、论文写作由李菊葱完成。

通讯作者: 李菊葱,护师, 323000, 浙江省丽水市寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院产休病区. lijucong1985@sina.com

收稿日期: 2016-04-14

修回日期: 2016-04-29

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section

Ju-Cong Li

Ju-Cong Li, Delivery-Rest Ward, Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ju-Cong Li, Nurse, Delivery-Rest Ward, Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City, 7 Shouerfu Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lijucong1985@sina.com

Received: 2016-04-14

Revised: 2016-04-29

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

■同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科

Abstract

AIM: To explore the effect of abdominal massage

combined with abdominal breathing exercise on the recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section.

METHODS: Five hundred women who underwent cesarean section at the Maternal and Child Health Care Hospital of Lishui City from June 2013 to June 2015 were included and randomly divided into either an observation group or a control group, with 250 cases in each group. All subjects were given conventional nursing intervention. The control group conducted abdominal breathing exercise, and the observation group was additionally given abdominal massage on the basis of the control group. The recovery of gastrointestinal function, abdominal pain scores at different time points, and complications were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the times to bloating relief, recovery of bowel sounds, first exhaust and first defecation were significantly shorter in the observation group ($P < 0.05$). The Visual Analogue Score (VAS) pain scores at 4, 8, 12 and 24 h after operation were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with VAS scores at 4 h, the pain scores at 8 h and 12 h were significantly higher in the two groups, although the pain scores began to obviously decrease since the 8th h after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in the pain scores between 24 h and 4 h after operation in the observation group ($P > 0.05$), although the pain score in the control

group was still significantly higher at 14 h than at 4 h ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (4.80% vs 10.40%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Abdominal massage combined with abdominal breathing exercise can effectively improve the recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section, alleviate the pain of the incision and reduce the incidence of complications.

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

Key Words: Abdominal massage; Abdominal breathing exercise; Cesarean section; Gastrointestinal function

Li JC. Effect of abdominal massage combined with abdominal breathing exercise on recovery of gastrointestinal function in women after cesarean section. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2582-2586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2582.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2582>

摘要

目的: 探讨腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响。

方法: 选取2013-06/2015-06于丽水市妇幼保健院行剖宫产术后的500例产妇为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各250例, 给予所有研究对象常规护理干预, 在此基础上对照组产妇进行腹式呼吸训练, 观察组在对照组的基础上进行腹部按摩, 比较两组产妇胃肠功能恢复效果, 术后不同时刻腹部疼痛评分, 以及并发症情况。

结果: 与对照组比较, 观察组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间显著缩短($P < 0.05$); 观察组术后4、8、12、24 h视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组产妇疼痛评分与术后4 h比较, 术后8、12 h显著升高($P < 0.05$), 术后8 h后疼痛评分开始显著降低($P < 0.05$), 观察组术后24 h与术后4 h比较无明显差异($P > 0.05$), 对照组术后24 h仍显著高于术后4 h($P < 0.05$); 观察组和对照组并发症发生率分别为4.80%、10.40%, 观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。

结论: 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地改善剖宫产术后产妇胃肠功能, 缓解切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有良好的应用前景。

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

关键词: 腹部按摩; 腹式呼吸训练; 剖宫产; 胃肠功能

核心提示: 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有借鉴意义和推广价值。

李菊葱. 腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2582-2586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2582.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2582>

0 引言

随着医学的不断发展, 剖宫产随之不断发展, 对于胎儿窘迫、胎位不正、多胞胎等产妇有重要作用, 在一定程度上使母婴的生命安全得到保障. 然而, 由于剖宫产手术中麻醉、手术创伤的作用导致产妇胃肠功能受到严重影响, 产妇易出现腹胀、排气排便功能障碍, 延长禁食时间, 进而对乳汁分泌和母乳喂养造成影响, 产妇自身技能随之降低, 其生活质量受到严重影响^[1]. 因此, 在剖宫产术后对肠胃功能的护理是非常必要的, 常规的护理并未针对产妇胃肠功能进行干预, 导致产妇术后恢复效果不理想, 出现多种并发症^[2]. 有关资料^[3]显示, 腹部按摩与腹式呼吸训练对胃肠功能的恢复具有显著效果, 为制定最佳护理方案, 保证产妇术后顺利恢复, 取得良好临床效果, 本研究特选取500例剖宫产术后产妇作进一步研究, 现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2015-06于丽水市妇幼保健院行剖宫产术后的500例产妇为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组各250例, 所有研究对象均无妊娠并发症, 其中对照组年龄23-45岁, 平均29.46岁 \pm 3.21岁, 孕周38-42 wk, 平均39.45 wk \pm 1.24 wk, 初

■ 研究前沿

临床上剖宫产手术恢复的方法较多, 本文提出腹部按摩与腹式呼吸训练方法, 探讨其作用于胃肠功能的恢复效果。

■ 相关报道

临床中剖宫产手术普遍, 但对于术后恢复方法简单, 而腹部按摩与腹式呼吸训练方法, 可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率。

■ 创新盘点

临床常规护理对于剖宫产术后产妇胃肠功能护理措施并不完善, 产妇胃肠功能恢复较慢。而腹部按摩配合腹式呼吸训练对于对胃肠功能的恢复具有一定的作用。

表 1 两组产妇干预后胃肠功能恢复情况的比较结果 (n = 250, mean ± SD, h)

分组	腹胀缓解时间	肠鸣音恢复时间	首次排气时间	首次排便时间
观察组	6.01 ± 1.32	6.45 ± 1.65	16.54 ± 3.21	48.35 ± 6.54
对照组	9.12 ± 1.12	11.32 ± 1.06	22.35 ± 3.45	63.87 ± 5.46
t值	28.405	39.264	19.494	28.803
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

产妇136例, 经产妇114例, 观察组年龄24-46岁, 平均30.01岁 ± 3.16岁, 孕周38-42 wk, 平均39.58 wk ± 1.03 wk, 初产妇129例, 经产妇121例, 两组研究对象的一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。入选标准: (1)年龄≥20岁; (2)孕周≥38 wk; (3)行剖宫产手术; (4)自愿签订知情同意书, 配合治疗。排除标准: (1)有妊娠合并症; (2)伴有神经系统疾病, 无法正常沟通交流; (3)伴有恶性肿瘤, 预期生存时间<3 mo。

1.2 方法

1.2.1 护理: 所有研究对象均给予术后常规护理, 产妇去枕平卧, 使用腹带包扎腹部切口并用1 kg沙袋按压, 24 h后取出沙袋, 指导产妇进食流质, 禁食牛奶、豆浆等胀气食物, 术后2 d去除导尿管, 协助产妇下床如厕。

在此基础上对照组进行腹式呼吸训练, 具体方法如下: 术后2 h在专人指导下进行腹式呼吸训练, 产妇仰卧, 全身放松, 一手放于腹部, 用鼻缓慢深吸气, 最大限度向外扩张腹部, 直至手感觉到腹部隆起。1-2 s后用嘴呼气, 呼气时嘴呈吹笛状, 最大限度向内收缩腹部, 直至腹壁下陷, 反复重复此动作, 完整的一呼一吸为1个动作, 20个/次, 1次持续时间5-6 min, 每4 h进行1次, 持续训练3 d。

观察组在对照组的基础上给予腹部按摩, 具体方法如下: 术后2 h开始有护理人员对产妇进行腹部按摩, 主要按摩部位为脐周、上腹以及双侧胁腹。护理人员双手保持清洁、温暖并涂抹足够的润肤油, 用手掌或大小鱼际肌紧贴体表做回旋推动动作, 双手交替顺时针循环, 5-10 min/次, 按摩时间以不影响产妇休息睡眠为宜, 按摩手法轻柔, 轻重均匀, 先轻后重, 以产妇耐受疼痛为准, 持续进行3d。

1.2.2 观察指标: 记录比较两组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间, 采用视觉模拟评分(Visual Analogue

Score, VAS)^[4]对两组产妇术后4、8、12、24 h的切口疼痛程度进行评分, 以及干预过程中产妇出现拔管后尿潴留、便秘等并发症现象。

统计学处理 利用统计学软件SPSS19.0对本实验所得的全部数据进行分析处理, 其中腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间以及疼痛评分等计量资料用mean ± SD表示, 结果用t进行检验, 并发症例数的统计用例表示, 构成比用(%)表示, 结果用χ²进行检验, P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇干预后胃肠功能恢复情况比较 观察组产妇腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间显著短于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)(表1)。

2.2 不同时刻VAS疼痛评分的比较 观察组术后4、8、12、24 h VAS疼痛评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 两组产妇疼痛评分与术后4 h比较, 术后8、12 h显著升高(P<0.05), 术后8 h后疼痛评分开始显著降低(P<0.05), 观察组术后24 h与术后4 h比较无明显差异(P>0.05), 对照组术后24 h仍显著高于术后4 h(P<0.05)(表2)。

2.3 两组产妇并发症发生率的比较 观察组出现便秘12例, 并发症发生率为4.80%, 对照组出现尿潴留10例, 便秘16例, 并发症发生率为10.40%, 观察组并发症发生率显著低于对照组, 差异具有统计学意义(χ² = 4.813, P = 0.028)。

3 讨论

剖宫产手术在顺利取出胎儿的同时, 对产妇自身的机能产生一定的影响, 手术过程中使用麻醉药物以及手术创伤的作用, 引起交感神经兴奋, 导致产妇胃肠蠕动受到抑制, 从而造成产妇腹胀、便秘等, 严重影响产妇生活质量。手术中接触到为处于增大状态的子宫, 对肠管的

表 2 两组产妇不同时刻VAS疼痛评分比较结果 ($n = 250$, mean \pm SD, 分)

分组	术后4 h	术后8 h	术后12 h	术后24 h
观察组	4.32 \pm 1.03 ^a	8.04 \pm 1.12 ^{ac}	5.34 \pm 1.24 ^{abc}	4.31 \pm 1.14 ^{abcg}
对照组	4.68 \pm 1.06	8.69 \pm 0.65 ^c	6.04 \pm 1.31 ^{ce}	4.98 \pm 1.12 ^{cgg}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 术后4 h; ^b $P < 0.05$ vs 术后8 h; ^g $P < 0.05$ vs 术后12 h. VAS: 视觉模拟评分.

应用要点

腹部按摩配合腹式呼吸训练简单有效, 值得剖宫产手术后恢复的推广使用.

直接刺激较少, 主要为麻醉药物的作用. 在麻醉期间, 产妇由于胃肠功能紊乱活动减慢, 易发生腹胀、呕吐现象^[5,6]. 对产妇饮食、睡眠、翻身、机体机能恢复造成严重影响. 此外, 切口疼痛会导致产妇术后翻身困难, 限制其活动范围, 不利于身体恢复. 有关资料显示^[7,8], 部分产妇由于术后护理不当引发并发症, 对产妇日常生活造成影响. 因此, 在对剖宫产术后产妇的护理中应加强产妇胃肠功能与疼痛护理, 预防并发症的发生. 临床常规护理对于剖宫产术后产妇胃肠功能护理措施并不完善, 产妇胃肠功能恢复较慢. 而腹部按摩配合腹式呼吸训练对于对胃肠功能的恢复具有一定的作用, 为制定最佳护理方案, 研究腹部按摩配合腹式呼吸训练对剖宫产术后胃肠功能的影响具有重要意义.

腹式呼吸训练是中国传统养生学常用的训练方法, 在临床上应用较为广泛. 腹式呼吸时是让横膈膜上下移动, 吸气时横膈膜下降脏器被挤到下方, 腹部膨胀, 呼气时易排出停滞在肺底部的二氧化碳. 加速血液循环, 心脏充分舒张, 保证对脏器的充分供氧量, 调整全身器官组织. 同时由于腹部肌肉紧张松弛交替发生, 膈肌与腹壁肌的运动和腹腔内压力的变化, 促进胃肠运动, 增加胃肠道蠕动, 加速小肠吸收, 促进体内废物的排出, 预防便秘^[9]. 此外, 腹式呼吸对剖宫产术后产妇切口疼痛具有缓解作用, 腹式呼吸可以缓解产妇由于疼痛产生的焦虑情绪, 同时转移注意力, 减轻切口疼痛. 腹部按摩是一种由操作者用手对产妇体表或穴位进行按摩的方法, 具有疏通经络, 调和气血, 调理脏腑的作用. 腹部按摩一方面可以有效地改善患者的淋巴及血液循环, 促进胃肠功能的恢复, 另一方面作为直接机械刺激, 促进产妇肠道的蠕动, 进而改善排气、排便功能, 降低术后便秘发生的可能性^[10]. 在对产妇腹部按摩的过程中, 很好的分散产妇的注意力, 减

轻其紧张心理, 从而减轻疼痛感. 大量临床资料显示^[11,12], 拔管后尿潴留的发生率较高. 而腹部按摩可以使膀胱和腹壁交通支血管血液循环得到显著改善, 缓解黏膜水肿和充血现象, 在腹壁神经的刺激下膀胱逼尿肌收缩, 进而膀胱内压力增大, 加速牵张感受器功能的恢复, 降低尿潴留发生的可能性. 有关研究^[13]表明, 腹部按摩可以有效地改善剖宫产术后产妇的胃肠功能, 缓解疼痛. 另有研究指出^[14,15], 腹式呼吸训练对剖宫产术后产妇胃肠功能的恢复具有良好的效果.

在本实验的研究中, 在常规护理的基础上对照组给予腹式呼吸训练, 观察组给予腹部按摩配合腹式呼吸训练, 结果显示: 观察组产妇胃肠功能恢复效果优于对照组, 腹部疼痛评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义, 与相关研究的结论是较为吻合的. 分析其原因: 由上述理论中可知, 腹部按摩对于疼痛的缓解具有良好的作用, 同时促进胃肠功能的恢复, 而腹式呼吸训练同样对胃肠功能的恢复有较好的作用, 二者的联合使用使效果达到最佳. 此外在本实验的研究中, 观察组尿潴留、便秘等并发症的发生率显著低于对照组, 分析其原因: 腹部按摩对于尿潴留、便秘的发生具有预防作用, 而腹式呼吸训练仅仅预防便秘的发生, 观察组在二者相互配合的作用下, 有效的降低并发症的发生率.

总之, 剖宫产术后产妇胃肠功能受到严重影响, 腹部按摩配合腹式呼吸训练可以有效地促进胃肠功能的恢复, 同时缓解产妇切口疼痛, 降低并发症的发生率, 在临床上具有借鉴意义和推广价值.

4 参考文献

- Lurie S, Raz N, Boaz M, Sadan O, Golan A. Comparison of maternal outcomes from primary cesarean section during the second compared with first stage of labor by indication for the

同行评价

本文对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响进行研究,有一定的临床价值.

- 1 operation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 43-47 [PMID: 25218551 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.025]
- 2 程锡华, 陈晚先, 曾维. 剖宫产术中不同部位注射欣母沛消化系不良反应的比较及护理. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 483-485
- 3 王华利, 赖翠玉, 陈娟, 张中年, 张慧玲. 小茴香热敷配合腹部按摩促进剖宫产术后胃肠功能恢复的疗效观察. *护理研究* 2014; 28: 4304-4305
- 4 Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 989-993 [PMID: 4899510]
- 5 潘容花. 剖宫产术后腹胀原因分析及护理对策. *医学理论与实践* 2012; 25: 343-344
- 6 马士娟. 38例剖宫产术后便秘的原因分析及护理对策. *中外医学研究* 2013; 11: 100
- 7 黄榕芳. 剖宫产术后促进胃肠功能恢复的护理研究. *全科护理* 2015; 13: 136-138
- 8 刘俊华, 刘彦, 黄巧玲, 白雅娜. 医护一体化管理对剖宫产手术患者发生肠黏连的改善效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3804-3808
- 9 Nwafor MI, Aniebue UU, Nwankwo TO, Onyeka TC, Okafor VU. Perinatal outcome of preterm cesarean section in a resource-limited centre: a comparison between general anaesthesia and subarachnoid block. *Niger J Clin Pract* 2014; 17: 613-618 [PMID: 25244273 DOI: 10.4103/1119-3077.141428]
- 10 银萍. 腹部按摩对剖宫产术后促排气效果观察. *安徽卫生职业技术学院学报* 2014; 13: 69
- 11 El-Mazny A, El-Sharkawy M, Hassan A. A prospective randomized clinical trial comparing immediate versus delayed removal of urinary catheter following elective cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 111-114 [PMID: 25145762 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.034]
- 12 赵献荣. 两种不同的护理模式对剖宫产术后排尿影响的比较. *菏泽医学专科学校学报* 2011; 23: 61-62
- 13 董玉华, 罗琼, 胡引, 余晓燕. 腹式呼吸对剖宫产术后胃肠功能恢复的影响. *护理与康复* 2011; 10: 214-215
- 14 薛明, 张冀红, 杨丽, 费英俊, 郭芳芳, 齐钰, 杨莹, 刘莹, 陈玥, 李爽. 剖宫产术后腹部按摩对促进胃肠功能恢复的效果观察. *护理实践与研究* 2012; 9: 39-40
- 15 冯小琼. 剖宫产术后腹部按摩对促进胃肠功能恢复的效果分析. *吉林医学* 2014; 35: 2815-2816

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



结直肠息肉的临床及病理特征分析180例

王统华, 周喜汉

王统华, 周喜汉, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西
壮族自治区百色市 533000

王统华, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题设计由王统华与周喜汉完成; 王统华负责
论文写作; 周喜汉审核。

通讯作者: 王统华, 主治医师, 533000, 广西壮族自治区百
色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。
wth19821010@163.com
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2016-04-12

修回日期: 2016-05-04

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-08

Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases

Tong-Hua Wang, Xi-Han Zhou

Tong-Hua Wang, Xi-Han Zhou, Department of
Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang
Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi
Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Tong-Hua Wang, Attending
Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated
Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18
Zhongshan No. 2 Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang
Autonomous Region, China. wth19821010@163.com

Received: 2016-04-12

Revised: 2016-05-04

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical and pathological
characteristics of colorectal polyps.

METHODS: From January 2014 to March
2015, 90 patients with colorectal adenomatous
polyps treated at the Affiliated Hospital of
Youjiang Medical College for Nationalities
were included in a study group, and 90
patients with non-adenomatous polyps were
included in a control group. The clinical and
pathological characteristics were compared
between the two groups of patients.

RESULTS: The rate of bloody stool and
average age differed significantly between
the two groups ($P < 0.05$), although there
was no significant difference in the change
in stool character, anal pendant expansion,
diarrhea, abdominal pain, body mass index
(BMI) or gender ($P > 0.05$). The rates of high-
grade intraepithelial neoplasia, low-grade
intraepithelial neoplasia, lobulation, mucosal
roughness and erosion, sessile polyps, multiple
polyps, and polyps larger than 1 cm in
diameter were significantly higher in the study
group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Older age and bloody stool
are main risk factors for adenomatous polyps.
The presence of high-grade intraepithelial
neoplasia, low-grade intraepithelial neoplasia,
lobulation, mucosal roughness and erosion,
sessile polyps, multiple polyps, or polyps
larger than 1 cm in diameter suggests the
possibility of malignant transformation.

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

Key Words: Colorectal polyps; Colorectal cancer;
Precancerous lesions; Endoscopy; Pathological

背景资料

许多患者结直肠
息肉没有明显外
在表现, 仅靠内
镜观察才能被发
现。如果结直肠
息肉的形状比较
大, 则会引起患
者的排便不畅,
甚至便血的情况。
对腺瘤性息肉进
行细致分析及追
踪观察, 可以发
现其也是引起结
直肠癌的主要因
素, 因此在实际
工作中要对其加
以重视。

同行评议者

石振东, 副主任
医师, 沈阳医学
院附属第四医院/
铁法煤业集团总
医院老年病科
VIP病房

■ 研究前沿

在本研究中出现癌变者均有腺瘤性息肉病史, 在以往的研究中非腺瘤性息肉也曾被认为良性病变, 本研究所选择的非腺瘤性息肉患者没有出现癌变, 但是随着人们对腺瘤性息肉研究的深入, 发现腺瘤性息肉中的管状腺瘤与非腺瘤性息肉中的增生性息肉均与自身的基底细胞有着密切的关系。

Wang TH, Zhou XH. Clinical and pathological characteristics of colorectal polyps: Analysis of 180 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2587-2591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2587>

摘要

目的: 了解结直肠息肉的临床资料, 探究结直肠息肉的病理特征。

方法: 选择2014-03/2015-03右江民族医学院附属医院收治的90例腺瘤性结直息肉患者作为研究组, 同时选择同一时期的90例非腺瘤性息肉患者作为对照组, 分析两组患者病理方面的差别。

结果: 研究组患者大便带血的发生几率和平均年龄与对照组相比有明显差异, 具有统计学意义($P<0.05$)。研究组和对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、体质量指数(body mass index, BMI)、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 ≥ 1 cm等方面均明显多于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 年龄较大、大便带血症状是腺瘤性息肉的主要危险因素, 而腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面糜烂、容易出现分叶、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等病理特征时, 可以提示患者具有结直肠息肉癌变的可能性。

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

关键词: 结直肠息肉; 结直肠癌; 癌前病变; 内镜; 病理

核心提示: 本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的临床表现进行探究, 得出研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对照组有明显的差异, 研究组和对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别等方面无明显差异。

王统华, 周喜汉. 结直肠息肉的临床及病理特征分析180例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2587-2591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2587>

0 引言

结直肠息肉是常见的下消化道疾病, 系结直肠黏膜出现的隆起样病变, 临床上分为非腺瘤性息肉与腺瘤性息肉两种。非腺瘤性息肉比较容易治疗, 痊愈几率比较大^[1,2]。但是腺瘤性息肉由于活性比较大, 癌变的几率非常高, 几乎半数以上的结直肠癌是由腺瘤发展而成的, 因此腺瘤性息肉的发展速度、数量、大小等因素均可能成为癌变的“导火索”。为了更好地了解结直肠腺瘤性息肉的具体情况, 本研究对比分析结直肠腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者在病理方面存在的差别, 现总结报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机抽取2014-03/2015-03右江民族医学院附属医院收治的90例腺瘤性结直肠息肉患者作为研究组, 其中男性49例, 女性41例, 年龄19-83岁, 平均年龄为60.52岁 \pm 1.47岁; 病理诊断为管状腺瘤26例, 绒毛状管状腺瘤30例, 绒毛状腺瘤34例。同时选择同一时期的90例非腺瘤性息肉患者作为对照组, 其中男性48例, 女性42例, 年龄18-80岁, 平均年龄为54.12岁 \pm 1.36岁; 病理诊断为幼年性息肉23例, 增生性息肉35例, 炎性息肉32例。

1.2 方法 首先, 收集入选患者的具体临床资料。主要记录患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病情以及临床表现(大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、大便带血)等, 同时记录患者的家族史。另外, 对患者的病情进行临床诊断及病理组织学诊断并记录; 其次, 对上述资料进行整理。根据病情将所有入选者分为研究组(腺瘤性息肉组)与对照组(非腺瘤性息肉组), 详细记录两组内镜下所显示结肠息肉的情况, 以及结肠息肉的形态和病理特征^[3,4]。

统计学处理 应用SPSS22.2统计学软件进行处理, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特征比较 通过对两组患者的临床特征进行统计分析, 研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对照组有明显差异, 具有统计学意义($P<0.05$)。同时研究组和

表 1 两组患者的临床特征比较 ($n = 90$)

参数	对照组	研究组	χ^2 / t 值	P 值
性别(男/女)	48/42	49/41	0.428	0.517
年龄(岁)	54.12 ± 1.36	60.52 ± 1.47	10.120	0.003
体质量指数(kg/m ²)	23.6 ± 1.7	24.2 ± 1.8	11.524	0.164
大便带血	13	38	18.830	0.001
腹部疼痛	25	17	2.210	0.138
腹泻	21	13	2.627	0.106
肛门坠胀	11	8	0.663	0.417
大便性状改变及其他	20	14	1.478	0.225

■ 相关报道

研究认为腺瘤性息肉的体积越大, 切除的困难也就越大, 当直径超过2 cm的时候, 其出现癌变的几率可达到60%以上。而且腺瘤性息肉的数量过多, 也可能导致发生结直肠癌的几率明显增多。

表 2 两组患者的病理特征比较

参数	对照组	研究组	χ^2 值	P 值
息肉直径(cm)			6.400	0.011
<1	68	52		
≥1	22	38		
息肉数量			6.512	0.011
单发	69	53		
多发	21	37		
息肉位置			3.895	0.048
左半结肠	60	57		
右半结肠	22	15		
全结肠	8	18		
黏膜表面			4.364	0.037
光滑	54	40		
粗糙	25	38		
糜烂	11	22		
上皮内瘤变			4.191	0.041
低级别	66	53		
高级别	24	37		

对照组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别以及其他方面无明显差异, 无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的病理特征比较 通过对两组患者的病理特征进行统计分析, 研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 ≥ 1 cm等方面均明显多于对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

结直肠息肉是临床常见的消化道疾病, 主要表现为结直肠黏膜的某个部分向外突出。许多患者结直肠息肉没有明显外在表现, 仅靠内镜观察才能被发现。如果结直肠息肉的形状比较大, 则会引起患者的排便不畅, 甚至便血的情

况^[5-7]。目前许多医院使用电子结肠镜检查患者是否存在结直肠息肉及其发展情况。随着科技的不断进步, 目前将结直肠息肉从病理上分为幼年性息肉、增生性息肉、炎症性息肉以及腺瘤性息肉, 其中最常见的是腺瘤性息肉, 而且其对患者健康的影响也最大^[8-10]。临床研究表明, 对腺瘤性息肉进行细致分析及追踪观察, 可以发现其也是引起结直肠癌的主要因素, 因此在实际工作中要对其加以重视。

近年来结直肠癌的发病率逐渐增高, 而与结直肠癌的出现有直接关系的腺瘤性息肉, 业已受到人们的广泛关注^[11-13]。腺瘤性息肉的形状、发展速度、数量、大小以及病理均是导致癌变的主要因素, 所以临床上将腺瘤性息肉进行完全切除作为预防结直肠癌出现的重要措施。而腺瘤性息肉的体积越大, 切除的困难

■应用要点

如发现腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面出现糜烂的症状、容易出现分叶, 并且也出现了高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等情况, 则患者具有腺瘤恶变的较大可能性, 需要对此类患者进行立即治疗。

也就越大, 当直径超过2 cm的时候, 其出现癌变的几率可达到60%以上。而且腺瘤性息肉的数量过多, 也可能导致发生结直肠癌的几率明显增多, 因此在临床工作中要对疑似存在腺瘤性息肉的患者进行仔细观察, 了解其临床表现和病理特征, 及时进行早期治疗, 降低息肉癌变的几率^[14-16]。

在本研究中出现癌变者均有腺瘤性息肉病史, 在以往的研究中非腺瘤性息肉也曾被认为良性病变, 本研究所选择的非腺瘤性息肉患者没有出现癌变, 但是随着人们对腺瘤性息肉研究的深入, 发现腺瘤性息肉中的管状腺瘤与非腺瘤性息肉中的增生性息肉均与自身的基底细胞有着密切的关系; 如果没有进行有效的治疗或者控制, 均可能出现异变而导致结直肠癌的发生^[17-19]。本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的临床表现进行探究得知, 研究组患者的大便带血的发生几率和平均年龄与对比组有明显的差异, 具有统计学意义($P<0.05$)。研究组和对比组在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、BMI、性别等方面无明显差异, 无统计学意义($P>0.05$)。从而说明虽然非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者均存在大便性状改变、肛门坠胀、腹泻、腹部疼痛、大便带血等症状, 但是腺瘤性息肉患者出现不良事件的几率明显高于非腺瘤性息肉患者, 尤其是从患者是否出现明显的大便带血进行分析, 可以预知患者出现癌变的可能性^[20-22]。同时也可以发现年龄越大, 其出现腺瘤性息肉的几率也就越大, 因此在实际工作中, 要对年龄较大, 并且存在大便带血症状的患者进行内镜检查, 并且根据患者的不同病情选择针对性的治疗方案。另外, 本研究通过对非腺瘤性息肉患者和腺瘤性息肉患者的病理特征进行统计分析, 发现研究组在高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、表面分叶、黏膜表面粗糙糜烂、广基息肉、息肉数量多发、息肉直径 ≥ 1 cm等方面均明显多于对比组, 具有统计学意义($P<0.05$)。从而说明通过内镜进行观察腺瘤性息肉以后, 如果发现腺瘤性息肉存在体积比较大、数量比较多、表面出现糜烂的症状、容易出现分叶, 并且也出现了高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等情况, 则患者具有腺瘤恶变的较大可能性, 需要对此类患者进行立即治疗, 缓解患者的病情, 抑制腺瘤

的发展^[23,24]。

总之, 年龄较大、大便带血是腺瘤性息肉的主要危险因素, 需要对其进行内镜检查。而当患者出现腺瘤性息肉体积比较大、数量比较多、表面糜烂、容易出现分叶、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变等病理特征时, 则可以说明患者具有结直肠息肉癌变的可能性, 需要对其进行相应治疗, 以改善患者预后。

4 参考文献

- 1 苏芳, 罗雁, 李宇琛, 刘会领. 结直肠息肉癌变因素分析. 首都医药 2012; 22: 28-29
- 2 宋春光, 梁晓辉, 薄挽澜. 内镜下对结直肠腺瘤性息肉切除的临床研究. 哈尔滨医科大学学报 2012; 46: 72-74
- 3 王登映. 单人操作结肠镜下治疗大肠腺瘤36例分析. 检验医学与临床 2011; 8: 2145
- 4 尹淑华, 王付军. 增生性息肉与锯齿状腺瘤研究现状. 济宁医学院学报 2011; 34: 142-144
- 5 韩冰, 徐建华, 张其胜, 姚忆蓉. 肠息肉内镜治疗术后并发症回顾性分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1128-1131
- 6 王敬源, 赵彦宁, 闫海, 王雪梅. 尼龙圈在结直肠粗蒂息肉内镜治疗中的应用. 中华全科医学 2013; 11: 1571-1572
- 7 张海涛, 赵秀珍, 孙浩, 李凯. 大肠息肉癌变的相关因素及内镜、病理特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2886-2889
- 8 陆丽. 不同年龄大肠息肉特点及内镜下治疗的疗效. 实用临床医学 2013; 14: 9-11
- 9 廖江涛, 李娟, 陈钢. 结直肠黏膜下切除术(EMR)中注入CO₂的安全性及有效性观察. 中国医药指南 2013; 11: 90-91
- 10 贺明, 滑利民, 代文洁, 张可, 周长江. 大肠息肉内镜下治疗后并发症分析. 临床急诊杂志 2013; 14: 283-285
- 11 杨竞, 范南南, 蔡顺天, 杨云生. 2058例结直肠息肉病理类型和解剖位置分析. 解放军医学杂志 2013; 38: 391-394
- 12 方志恒, 汪全红, 钟平, 黄景山, 王贵和. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠广基病变. 中国普通外科杂志 2013; 22: 479-484
- 13 刘立晗, 吕春华. 内镜下结肠黏膜切除术(EMR)治疗结肠平坦型息肉临床疗效观察. 中国实用医药 2013; 8: 83
- 14 杨勇. 结肠息肉125例内镜下治疗体会. 检验医学与临床 2012; 9: 597-598
- 15 章春晓. 结直肠息肉病理检查结果临床分析. 中国现代医生 2011; 49: 111-112
- 16 冯莉芳, 赖仁胜, 刘丽, 谢玲, 吴晓斌, 张树鹏, 唐翔, 耿建祥. APC基因MCR区突变与大肠肿瘤患者临床发病的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 532-537
- 17 杨邵瑜, 蔡善荣, 张苏展. 家族性腺瘤性息肉病及其亚型的临床及遗传表现. 实用肿瘤杂志 2007; 22: 270-273
- 18 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征胃肠道息肉的药物治疗性治疗的进展. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 333-335
- 19 宁守斌, 毛高平, 曹传平, 白莉, 唐杰, 杨春敏, 周平, 陈英, 杜斌. 双气囊小肠镜对Peutz-Jeghers综合征患者小肠息肉的治疗价值. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1588-1591

- 20 Steele SR, Johnson EK, Champagne B, Davis B, Lee S, Rivadeneira D, Ross H, Hayden DA, Maykel JA. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4277-4288 [PMID: 23885138 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4277]
- 21 Nam JM, Onodera Y, Mazaki Y, Miyoshi H, Hashimoto S, Sabe H. CIN85, a Cbl-interacting protein, is a component of AMAP1-mediated breast cancer invasion machinery. *EMBO J* 2007; 26: 647-656 [PMID: 17255943 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605521]
- 22 Blumenthal RD, Hansen HJ, Goldenberg DM. Inhibition of adhesion, invasion, and metastasis by antibodies targeting CEACAM6 (NCA-90) and CEACAM5 (Carcinoembryonic Antigen). *Cancer Res* 2005; 65: 8809-8817 [PMID: 16204051 DOI: 10.1158/ijc.21496]
- 23 王海娇. 结直肠息肉临床特征及治疗方式分析. *中国保健营养* 2015; 25: 74, 76
- 24 谭笑. 对结直肠息肉行内镜下黏膜切除术的前瞻性评价. *中国普外基础与临床杂志* 2014; 21: 299

■同行评价

本文设计合理, 论据充分, 论点明确, 对结直肠息肉的临床诊治具有指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

早期大肠癌双镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩

背景资料

大肠癌发病率逐年增高, 早期结肠癌预后好, 大多可通过内镜微创治疗获得根治。对于范围>3 cm的肿瘤单纯内镜下治疗可能会出现出血、穿孔、无法整块切除等并发症, 采用内镜和腹腔镜联合应用, 更加安全可靠, 缩短了手术时间, 创伤小、恢复快。

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩, 河北医科大学附属邢台市人民医院内镜室 河北省邢台市 054001

王艳红, 主治医师, 主要从事消化内科及消化内镜的诊疗研究。

作者贡献分布: 此课题由王艳红设计; 研究过程由王艳红、李书香、李增魁、吴义娟及赵春倩完成; 数据分析及文章撰写由王艳红完成。

通讯作者: 王艳红, 主治医师, 054001, 河北省邢台市红星街16号, 河北医科大学附属邢台市人民医院内镜室。
wangyanhong5566@163.com
电话: 0319-3286126

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-06-08

Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer

Yan-Hong Wang, Shu-Xiang Li, Zeng-Kui Li, Yi-Juan Wu, Chun-Qian Zhao

Yan-Hong Wang, Shu-Xiang Li, Zeng-Kui Li, Yi-Juan Wu, Chun-Qian Zhao, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, Xingtai 054001, Hebei Province, China

Correspondence to: Yan-Hong Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Xingtai 054001, Hebei Province, China. wangyanhong5566@163.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-06-08

同行评议者

刘丽江, 教授, 江汉大学医学院病理学; 白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

Abstract

AIM: To compare the feasibility and safety of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery with laparoscopy alone in the treatment of early colorectal cancer.

METHODS: A retrospective analysis was performed based on the clinical data for early colorectal cancer (tumor diameter between 3 and 5 cm) patients who underwent either endoscopic and laparoscopic cooperative surgery (50 cases) or laparoscopic surgery alone (45 cases). Operative time, intraoperative blood loss, postoperative complications, hospitalization time, metastasis, and recurrence rate were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the laparoscopic surgery alone group, the endoscopic and laparoscopic cooperative surgery group was associated with significantly shorter operative time (80.5 min \pm 21.3 min *vs* 85.2 min \pm 25.8 min, $P < 0.05$) and less intraoperative blood loss (69.0 mL \pm 25.9 mL *vs* 80.1 mL \pm 36.7 mL, $P < 0.05$). No postoperative complications occurred in either group, and hospitalization time showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The average follow-up time was 18 mo, and no metastasis or recurrence was found during the follow-up period.

CONCLUSION: Compared with laparoscopic surgery alone, endoscopic and laparoscopic cooperative surgery offers a minimally invasive and safe therapeutic approach for

early colorectal cancer.

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

Key Words: Early colorectal cancer; Endoscopic and laparoscopic cooperative surgery; Laparoscopy

Wang YH, Li SX, Li ZK, Wu YJ, Zhao CQ. Comparison of endoscopic and laparoscopic cooperative surgery and laparoscopy alone in treatment of early colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2592-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2592>

摘要

目的: 通过与腹腔镜治疗的有效性和安全性对比, 探讨内镜和腹腔镜联合应用在治疗早期大肠癌中的作用。

方法: 对95例确诊为早期大肠癌且病变范围在3.0-5.0 cm患者, 50例行内镜和腹腔镜双镜联合治疗(双镜组), 45例行腹腔镜切除治疗(腹腔镜组), 对比分析两组的手术时间、术中并发症、术中出血量、术后住院时间、术后并发症、复发和转移率。

结果: 双镜组与腹腔镜组比较, 手术时间短($80.5 \text{ min} \pm 21.3 \text{ min}$ vs $85.2 \text{ min} \pm 25.8 \text{ min}$, $P < 0.05$), 术中出血量少($69.0 \text{ mL} \pm 25.9 \text{ mL}$ vs $80.1 \text{ mL} \pm 36.7 \text{ mL}$, $P < 0.05$), 术后均无并发症发生, 术后住院时间分别为 $7.4 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$ 及 $7.2 \text{ d} \pm 1.9 \text{ d}$, 无明显差异($P > 0.05$)。两组随访18 mo均未见复发和转移。

结论: 病变范围在3.0-5.0 cm的早期大肠癌, 双镜联合治疗与腹腔镜手术疗效相似, 但创伤小、恢复快, 更安全。

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

关键词: 早期大肠癌; 内镜联合腹腔镜治疗; 腹腔镜

核心提示: 大肠癌重在早发现、早治疗, 结合电子染色内镜、放大内镜、超声内镜检查, 准确评估其镜下分型、病理类型和浸润深度, 选择正确的治疗方案, 灵活的将腹腔镜与内镜的联合应用, 以达到治疗的安全性、精准性, 减少并发症, 提高患者术后的生活质量。

王艳红, 李书香, 李增魁, 吴义娟, 赵春倩. 早期大肠癌双

镜联合治疗与腹腔镜治疗的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(16): 2592-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2592.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i16.2592>

0 引言

大肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来随着人民生活水平的提高、饮食习惯的改变, 发病率有逐渐升高的趋势。2012年肿瘤登记年报显示, 结直肠癌在肿瘤发病排行中上升到第2位^[1]。研究表明局限于肠壁内的大肠癌, 5年生存率为90%^[2], 有局部淋巴结转移者为70%, 而发生远处转移者则仅为12%^[2-4]。因此, 防治大肠癌的关键在于早发现、早诊断和早治疗。随着消化内镜诊疗技术的发展, 越来越多的消化道癌在无任何症状或仅有轻微症状的早期阶段即被发现, 特别是近年来内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)的应用, 使得内镜诊疗在早期大肠癌及癌前病变的治疗中得到了越来越广泛的应用^[5], 但同时也有一定的局限性, 对于肿瘤基底较宽者内镜下切除风险较大, 容易出现出血、穿孔或癌组织残留, 及时应用腹腔镜对穿孔、出血等并发症进行补救处理, 必要时对周围淋巴结进行活检或清扫^[6]。同样, 单纯腹腔镜治疗早期大肠癌也同样存在着不足, 早期病变未侵及浆膜层, 腹腔镜定位困难, 内镜和腹腔镜联合应用可以有效地解决这一问题, 避免了腹腔镜手术的盲目性, 更加安全可靠, 既保证了根治效果, 也避免了不必要的过度治疗^[7]。我们对近年来河北医科大学附属邢台市人民医院应用内镜联合腹腔镜治疗及腹腔镜手术治疗的早期大肠癌95例进行回顾性总结, 现将有关资料分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2009-01/2014-03河北医大附属邢台人民医院接受结肠镜检查并经病理确诊的早期结直肠癌95例的临床资料, 其中男50例, 女45例, 年龄29-75岁, 平均48.22岁±11.05岁。按照治疗方法不同, 将患者分为双镜组($n = 50$)和腹腔镜组($n = 45$)。纳入标准: (1)患

■ 研究前沿

通过电子染色内镜来判断早期结肠癌浸润范围, 通过放大电子内镜观察大肠黏膜腺管开口, 并进一步进行超声内镜检查, 依据病变部位的大小、浸润深度、有无淋巴结转移进行准确的分期。超声内镜检查可以准确判断肿瘤黏膜下浸润的层次, 进而判断病变是否适合行内镜与腹腔镜联合治疗。

■ 相关报道

内镜下微创治疗在早期结直肠癌治疗中起着重要的作用, 但对于>3 cm的肿瘤在切除过程中可能出现穿透性的损伤或穿孔、出血等并发症。腹腔镜治疗早期结直肠癌, 术者失去了开腹手术时的精细感觉, 对特殊部位的病变或未突破浆膜层的早期病变, 腹腔镜下难以精确定位、完成手术。

■ 创新盘点

双镜联合治疗早期结直肠癌, 术前行内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下染色标记。标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术后利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障。

者临床资料完好; (2)患者及家属知情, 并签署同意书; (3)依从性高, 能配合随访; (4)黏膜内癌或黏膜下层上1/3(SM1)浸润的黏膜下癌; (5)病变范围3.0-5.0 cm者。排除标准: (1)临床资料不详; (2)合并大肠早癌之外其他部位肿瘤; (3)术后病理与术前病理不符者; (4)合并严重心脑血管或呼吸道疾病。日本Olympus CF-2401电子结肠镜、Olympus H-260电子结肠镜, Olympus EU-M200内镜超声系统、超声探头采用Olympus UM-2R 频率为20 MHz, IT刀, Hook刀, Dua刀, COOK注射针, 止血夹, ERBE ICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 术前常规行结肠镜检查, 靛胭脂染色确定病灶位置与范围, 超声内镜确定病变深度, CT排除淋巴结转移, 分别进行内镜腹腔镜双镜联合治疗及单纯腹腔镜治疗。内镜腹腔镜双镜联合治疗包括: (1)腹腔镜辅助内镜切除术: 基底宽、直径>3.0 cm的肿瘤内镜下切除过程中易出现出血、穿孔、肿瘤残留等危险, 利用腹腔镜及时进行修补和缝合。一些除隐蔽部位肿瘤内镜下不易暴露、操作困难, 如结肠脾曲、肝曲和回盲部, 借助腹腔镜“顶、牵拉”来协助暴露病变部位, 并监测内镜切除过程中肿瘤处浆膜侧的情况, 避免损伤周围血管和脏器^[7,8]。同时, 腹腔镜可以观察肿瘤周围淋巴结情况, 必要时进行活检和清扫^[5]; (2)内镜辅助腹腔镜手术: 术前行内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下注射亚甲蓝等有色染料标记病变部位。染色标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术中腹腔镜医师可利用内镜灯光的光透为腹腔镜操作提供准确的定位。术后, 利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障。

腹腔镜手术治疗: 术前给予常规准备和肠道准备, 采用气管内插管静脉复合全麻, 患者取截石位, 建立气腹, 气腹压维持约12-14 mmHg左右。根据术前检查初步判断肿瘤所在位置, 插入1.0 cm Trocar置入摄像系统, 探查腹腔进行手术切除。

1.2.2 术后处理及随访: 术后禁食、抗感染和止血补液处理, 明确术中及术后有无并发症发生(出血、穿孔、癌组织残留等)。定期身体检查(每3-6 mo)随访复查肠镜, 腹部CT、胸部X线,

观察有无肿瘤转移及复发。

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行分析。手术时间、术中出血量、术后住院时间以mean±SD表示, 组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术中均统一行快速冰冻切片病理检查而确诊为早期结直肠癌, 其中黏膜层癌56例, 黏膜肌层癌35例, 黏膜下层癌4例。术后全部病例均经病理再次证实。双镜组与腹腔镜组比较, 手术时间短($80.5 \text{ min} \pm 21.3 \text{ min}$ vs $85.2 \text{ min} \pm 25.8 \text{ min}$), 术中出血量少($69.0 \text{ mL} \pm 25.9 \text{ mL}$ vs $80.1 \text{ mL} \pm 36.7 \text{ mL}$), 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后均无并发症发生, 术后住院时间分别为 $7.4 \text{ d} \pm 1.8 \text{ d}$ 及 $7.2 \text{ d} \pm 1.9 \text{ d}$, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组随访18 mo均未见复发和转移。

3 讨论

随着微创技术的不断发展, 内镜、腹腔镜在治疗结直肠良恶性肿瘤中的应用日益成熟。早期大肠癌是指癌组织侵犯及黏膜或黏膜下层, 而不论其大小和是否有淋巴结转移的病变, 预后与病变的分期密切相关。其中局限于黏膜层的为黏膜内癌, 浸润至黏膜下层但未侵犯固有肌层者为黏膜下癌。黏膜固有层与黏膜肌层内不存在或极少存在淋巴管, 所以一般认为病灶局限于此的结肠癌不会发生淋巴结转移, 无需再行根治手术。早期结直肠癌预后良好、5年生存率超过90%^[8], 部分可行内镜微创治疗获得根治^[9]。与传统的外科手术相比, 内镜微创治疗创伤小、恢复快、费用低, 且疗效相当^[10-12]。术中对肿瘤浸润深度、范围及有无淋巴结转移的判断是选择合理术式的关键。对内镜诊断为结直肠癌的患者主要通过电子染色内镜[如内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)]来判断其浸润范围^[13], 通过放大电子内镜观察大肠黏膜腺管开口, 并进一步进行超声内镜检查, 依据病变部位的大小、浸润深度、有无淋巴结转移进行准确的分期。超声内镜检查可以准确判断肿瘤黏膜下浸润的层次^[14], 进而判断病变是否可以行内镜下治疗^[15,16]。早期结直肠癌我们可以选择内镜下治疗(EMR、ESD、STER), EMR和ESD目前是治疗早期消化系肿瘤及消

■ 应用要点

内镜和腹腔镜两种微创技术的结合, 优势互补, 使手术变得更简单、更加安全可靠, 既扩大了内镜治疗的适应证, 又避免了传统手术的过度治疗, 使早期结直肠癌的治疗进入了一个新的微创阶段。

化道黏膜和黏膜下层病变的常用方法^[17], 但对于范围>3 cm的病变单纯内镜下治疗可能会出现出血、穿孔^[18,19]、腹膜炎^[20]、无法整块切除^[21]等并发症, 并且存在切除范围不足癌组织残留的隐患^[22], 及时应用腹腔镜辅助治疗, 对穿孔、出血等并发症进行补救处理, 必要时对周围淋巴结进行活检或清扫。隐蔽部位肿瘤内镜下不易暴露、操作困难, 借助腹腔镜“顶、牵拉”来协助暴露病变部位, 并监测内镜切除过程中肿瘤处浆膜侧的情况, 避免损伤周围血管和脏器。腹腔镜治疗消化道肿瘤安全可靠, 创伤小、恢复快^[23-25], 但术者失去了开腹手术直接接触病灶的优势, 如果不切开胃肠道, 腹腔镜只能探查腹腔, 使得胃肠道内部的一些特殊部位的病变或未突破浆膜层的早期病变难以准确定位, 有漏诊、误切等风险^[26,27]。利用内镜和腹腔镜联合治疗, 可以更好地暴露病变部位^[28,29], 术前内镜下在肿瘤周围的正常黏膜下注射等有色染料标记病变部位。标记后既能解决腹腔镜中病灶的定位问题, 同时可以使前哨淋巴结染色, 在术中对染色淋巴结行活检。术中腹腔镜医师可利用内镜灯光的光透为腹腔镜操作提供准确的定位。术后, 利用内镜观察有无吻合口瘘、出血、狭窄、癌组织残留等, 为腹腔镜手术提供安全保障, 使手术更加安全可靠。我们的研究发现双镜组手术时间、术中出血量均明显的少于腹腔镜组。

由此可见内镜和腹腔镜双镜联合应用可充分发挥两者的优势^[30]、简化操作、定位准确、缩短了手术时间, 创伤小, 出血少, 较少出现术后并发症。术前的结肠镜检查、病理活检有助于早期结肠癌的确诊; 内镜下染色观察和超声内镜检查有助于更好地对癌变范围、浸润程度以及是否伴有区域淋巴结转移等情况进行判断^[28]。另外, 术中腹腔镜探查能进一步明确病变肠段周围淋巴结的转移情况, 术中快速冰冻切片检查则能更好地明确肿瘤浸润程度, 均有助于指导手术的操作。本组中黏膜内癌和黏膜肌层癌91例术后常规病理检查未发现区域淋巴结转移或血管内存在癌栓, 术后随访治疗效果良好。4例癌变浸润至黏膜下层患者中有1例术中腹腔镜探查、快速冰冻切片和术后常规病理检查发现伴有淋巴结转移, 在腹腔镜根治术后给予了必要的辅助化疗, 随访12 mo无复发。

因此, 早期发现大肠癌, 并将内镜与腹腔镜两种微创技术灵活的联合应用, 优势互补, 使手术中病灶定位更精确, 手术更简单、创伤小、恢复快, 既保证了治疗的安全性、精准性, 又提高了患者术后的生活质量。

4 参考文献

- 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 55-60
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
- Ries L, Melbert D, Krapcho M. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007
- Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 295-308 [PMID: 15537574]
- 汪建平, 王磊. 当前中国结直肠癌诊治所面临的问题和挑战. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 521-534
- Jang JH, Kirchoff D, Holzman K, Park K, Grieco M, Cekic V, Naffouje S, Kluft J, Whelan RL. Laparoscopic-facilitated endoscopic submucosal dissection, mucosal resection, and partial circumferential ("wedge") colon wall resection for benign colorectal neoplasms that come to surgery. *Surg Innov* 2013; 20: 234-240 [PMID: 22858573 DOI: 10.1177/1553350612456098]
- 姚礼庆, 时强, 钟芸诗. 双镜联合治疗在结直肠疾病中的应用. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 6640-6643
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2088-2100 [PMID: 20420948 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066]
- 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京). *中华医学会杂志* 2015; 95: 2235-2252
- Lee EJ, Lee JB, Lee SH, Kim do S, Lee DH, Lee DS, Youk EG. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors--1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc* 2013; 27: 31-39 [PMID: 22729707 DOI: 10.1007/s00464-012-2403-4]
- Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Murakami Y, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551-559; quiz e14 [PMID: 23232297 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.003]
- Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 718-724 [PMID: 23918621 DOI: 10.1055/s-0033-1344234]

■名词解释

早期大肠癌: 是指癌组织侵及黏膜或黏膜下层, 而不论其大小和是否有淋巴结转移的病变, 预后与病变的分期密切相关。

■ 同行评价

双镜联合治疗早期大肠癌这个题目有一定的创新性, 研究结果具有一定的参考价值。

- 13 Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau JM, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435-449 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]
- 14 Lachter J, Bishara N, Rahimi E, Shiller M, Cohen H, Reshef R. EUS clarifies the natural history and ideal management of GISTs. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1653-1656 [PMID: 19102362]
- 15 Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625-632 [PMID: 23910062 DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.185]
- 16 Gall TM, Markar SR, Jackson D, Haji A, Faiz O. Mini-probe ultrasonography for the staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O1-O8 [PMID: 24119196 DOI: 10.1111/codi.12445]
- 17 Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, Koike K. Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012; 24: 443-447 [PMID: 23078437 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01303.x]
- 18 Franklin ME, Portillo G. Laparoscopic monitored colonoscopic polypectomy: long-term follow-up. *World J Surg* 2009; 33: 1306-1309 [PMID: 19280252 DOI: 10.1007/s00268-009-9967-8]
- 19 林宗伟, 刘立, 谢有志, 蓝光会. 腹腔镜与结肠镜联合治疗结肠直肠癌58例体会. *临床外科杂志* 2012; 20: 338-339
- 20 洪伟勤, 王小忠, 彭启全, 黄耀奎, 张晓鹏. 内镜粘膜下剥离术或挖除术治疗上消化道疾病的体会. *中国现代医药杂志* 2013; 15: 17-20
- 21 Hori K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, Ramberan H, Yahagi N, Yamamoto K. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy* 2014; 46: 862-870 [PMID: 25208032 DOI: 10.1055/s-0034-1377205]
- 22 Heniford BT, Arca MJ, Walsh RM. The mini-laparoscopic intragastric resection of a gastroesophageal stromal tumor: a novel approach. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 82-85 [PMID: 10789578]
- 23 鲍新民, 陈卫健, 林荣启, 熊功友. 双镜联合治疗结肠良恶性肿瘤可行性研究(附78例分析). *吉林医学* 2011; 32: 288-289
- 24 Faiz O, Warusavitarne J, Bottle A, Tekkis PP, Darzi AW, Kennedy RH. Laparoscopically assisted vs. open elective colonic and rectal resection: a comparison of outcomes in English National Health Service Trusts between 1996 and 2006. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1695-1704 [PMID: 19966600 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b55254]
- 25 郑民华. 腹腔镜胃肠肿瘤手术发展之20年及展望. *外科理论与实践* 2009; 14: 583-585
- 26 Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, Yao G, Kay C, Burling D, Faiz O, Teare J, Lilford RJ, Morton D, Wardle J, Halligan S. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 1194-1202 [PMID: 23414650 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62186-2]
- 27 马万里, 姚坤侯, 胡军红, 张军杰, 胡宝利, 雍春花, 丁瑞. 腹腔镜辅助下全结肠切除术10例报告. *中国微创外科杂志* 2013; 13: 181-183
- 28 吴淼, 张诚华, 董少良, 张少波, 姚清勇, 廖泽飞, 施建设. 腹腔镜、结肠镜双镜联合在直肠手术中应用13例报告. *临床军医杂志* 2007; 35: 528-539
- 29 Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Yokoo T, Ishii T. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer* 2008; 112: 924-933 [PMID: 18181096 DOI: 10.1002/cncr.23248]
- 30 陆爱国. 双镜联合治疗结肠直肠肿瘤的临床应用现状. *外科理论与实践* 2009; 14: 596-597

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例

夏会, 袁学敏, 姜开通

夏会, 滨州医学院 山东省烟台市 264000

袁学敏, 姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

夏会, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 论文撰写由夏会完成; 病例信息收集由袁学敏完成; 论文校对审阅由姜开通完成.

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路27号, 临沂市人民医院消化二科. kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2016-04-14

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-08

Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report

Hui Xia, Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang

Hui Xia, Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, 27 Jiefang Road, Lanshan District, Linyi 276000, Shandong Province, China. kaitongjiang@163.com

Received: 2016-04-14

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-08

Abstract

Duodenal bulb carcinoma is very rare, and its metastasis to the bile duct is even extremely rare. As a result, both tend to be misdiagnosed or have a missed diagnosis. Here we report a case of bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma after surgery, which was initially misdiagnosed as cholangitis. A definite diagnosis was made by postoperative pathology after biliary intestinal anastomosis. Our case suggests that clinicians should enhance their awareness of duodenal adenocarcinoma and its metastasis to the bile duct to reduce or avoid missed diagnosis and misdiagnosis and improve patients' survival rate.

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

Key Words: Carcinoma of the duodenal bulb; Carcinoma of the bile duct; Adenocarcinoma; Diagnosis

Xia H, Yuan XM, Jiang KT. Bile duct metastasis of duodenal bulb carcinoma misdiagnosed as postoperative cholangitis: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(16): 2597-2600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2597>

摘要

十二指肠球癌临床上极其罕见, 发生胆管转移者更是鲜为人知, 极易导致漏诊、误诊, 本例患者十二指肠球癌术后发生胆管转移误诊为胆管炎, 经胆肠吻合术后病理确诊. 在临床工作中, 我们应加强对十二指肠腺癌的认识, 同时也应注意其发生胆管转移的可能, 尽量减少漏诊、误诊的情况, 提高患者的生存率.

背景资料

十二指肠球癌在临床中较少, 加之十二指肠因解剖和生理上都具有特殊性, 缺乏早期特异性临床表现, 易延误诊断, 本文总结了作者临床工作中所遇到的1例十二指肠球癌术后转移误诊的经验与教训, 加强大家对十二指肠球癌的认识.

同行评议者

高道键, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

■ 研发前沿

内窥镜在十二指肠疾病中的应用是目前消化界研究的热点, 如何提高十二指肠球癌或转移性胆管癌的诊断是我们亟待研究的问题。

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

关键词: 十二指肠球癌; 胆管癌; 腺癌; 诊断

核心提示: 病例报告呈现了1例十二指肠球癌术后胆管转移误诊的病例, 提示我们一定要加强对十二指肠球癌的认识, 且有胆管转移的可能, 在临床工作中我们需要提高警惕, 减少误诊率, 延长患者生存期。

夏会, 袁学敏, 姜开通. 十二指肠球癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2597-2600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2597>

0 引言

十二指肠腺癌是一种极其罕见的恶性肿瘤, 占消化道恶性肿瘤的0.4%, 占小肠腺癌的45%^[1], 占原发性十二指肠癌78%-86%^[2-4]. 其中大部分发生在乳头部, 其次是降部, 球部极少. 因此很多医务工作者有球部无癌的错误认识, 对本病认识不够, 而且缺乏特异的临床表现, 因此误诊率高达79.4%^[5]. 十二指肠癌早期缺乏特异性症状, 可表现为上腹部疼痛、厌食、恶心呕吐、上消化道出血、乏力等, 与许多消化系良性疾病相似, 常易误诊为消化系的良性疾病^[6]. 现就十二指肠球部腺癌术后胆管转移误诊为胆管炎1例临床资料报告如下。

1 病例报告

患者, 男, 50岁, 以“腹痛、腹胀半年”入院. 患者于半年前无明显诱因出现腹痛、腹胀, 疼痛以夜间为著, 无恶心、呕吐. 曾多次行钡餐透视检查, 均未见异常, 自行口服抑酸、胃黏膜保护剂等药物治疗(具体不详), 未见明显好转来院. 查体: 一般情况可, 浅表淋巴结未触及肿大, 心肺无异常, 剑突下轻压痛. 肝脾未及, 肝区及双肾区无叩击痛, 肠鸣音3次/min, 移动性浊音阴性. 胃镜检查示: 十二指肠球部左前壁可见一凹陷性溃疡, 大小约2.0 cm×1.8 cm, 表覆厚有白苔及陈旧性出血, 周围黏膜充血水肿隆起, 边界不规则. 镜下诊断: 十二指肠球部溃疡(A2期). 病理诊断: (十二指肠)中分化腺癌. 肿瘤标志物: NSE 35.0 ng/mL(正常值 0-15 ng/mL), CA72-4: 7.36 U/mL(正常值 0-6.9 U/mL), AFP、CEA、CA199、CA125、PSA、

FP5A、F/P和CYFRA21-1均在正常范围. 全身骨骼ECT、胸部CT平扫及全腹部CT平扫均未见异常. 于入院5 d后在全麻下行胃大部切除术, 毕Ⅱ式吻合. 术后病理诊断: (十二指肠)中分化腺癌(溃疡型S 6.0 cm×3.5 cm), 侵犯浆膜, 肠旁淋巴结3/3查见癌转移, 另送切缘两段均未查见癌. 免疫组织化学示: P53(-), Bcl-2(-), P27(-), Ki-67(40%). 术后给予抗感染及对症支持治疗, 10 d后出院, 未给予化疗及其他特殊治疗, 出院后无明显不适, 进食睡眠可. 术后3、6 mo患者一般情况较好, 曾2次返院复查胃镜均未见明显异常, 之后患者未再继续复查. 胃镜检查如图1, 病理检查如图2.

14 mo后, 患者因“全身皮肤黏膜黄染伴发热20 d”入院. 患者于20 d前出现寒战、发热, 体温最高38.5℃, 全身皮肤黏膜黄染伴瘙痒, 尿液呈浓茶色, 大便灰白, 进食睡眠差, 无恶心、呕吐, 腹部B超示胆管炎症, 给予青霉素治疗3 d后无好转. 查体: 全身皮肤黏膜及巩膜轻度黄染, 右上腹压痛, 其他检查未见明显异常. 上腹部CT平扫示: 肝门区胆管及肝内胆管扩张, 胆总管及胰腺未见明显异常. 肿瘤标志物示: CA199 67.71 kU/L(正常值<35 kU/L), NSE、CA72-4、AFP、CEA、CA125、PSA、FP5A、F/P和CYFRA21-1均在正常范围. 肝功: 白蛋白: 33.6 g/L, GGT: 1325.5 U/L, 直接胆红素: 40.98 μmol/L, 间接胆红素: 28.75 μmol/L, 总胆红素: 69.73 μmol/L. 4 d后给予经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)及支架植入术, PTCD造影示: 肝内胆管扩张, 胆总管上端狭窄, 良性狭窄可能性大, 取引流液进行细胞学检查未见明显异常. 患者黄疸逐渐减轻, 无发热, 住院10 d后出院, 复查GGT: 667 U/L, 直接胆红素: 9.39 μmol/L, 间接胆红素: 15.16 μmol/L, 总胆红素: 25 μmol/L. 出院后无明显不适, 进食睡眠尚可. 3 mo后再次出现发热, 黄疸, 上腹部CT平扫示: 肝门区胆管、肝内胆管扩张, 胆总管支架周围软组织增厚, 胰头饱满, 腹腔及腹膜后淋巴结肿大, 中量腹水, 考虑十二指肠球部腺癌广泛转移, 腹水脱落细胞学检查示腺癌细胞, 给予姑息性切除, 胆肠吻合, 病理结果示胆管中分化腺癌, 结合病史考虑源于十二指肠, 并给予放射治疗及全身营养、对症支持治疗, 半年后死亡.

■ 创新盘点

本文主要是报道了1例十二指肠球癌术后胆管转移, 目前十二指肠球癌罕见, 并发胆管转移者更是鲜有报道。

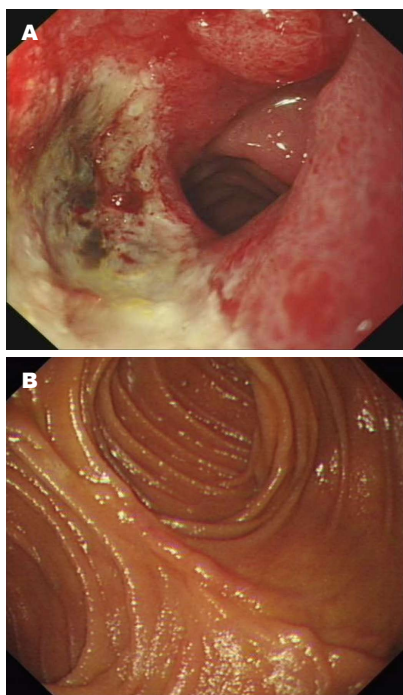


图 1 胃镜检查图片. A: 胃镜下十二指肠球部腺癌; B: 14 mo后胃镜复查.

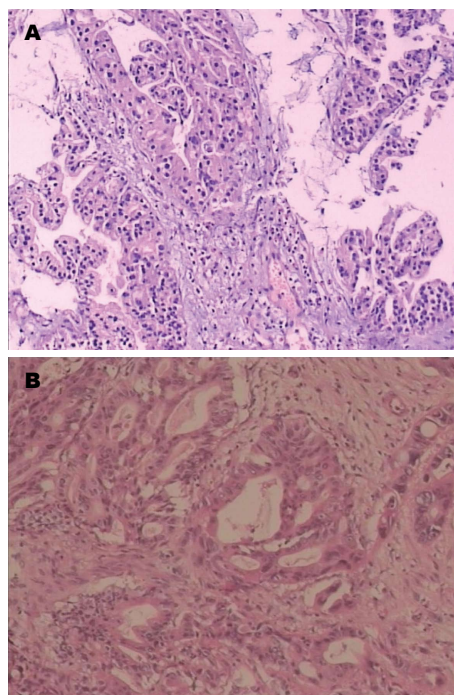


图 2 病理检查图片(HE × 200). A: 第一次术后病理: 十二指肠中分化腺癌; B: 第二次术后病理: 胆管中分化腺癌.

名词解释

十二指肠球癌: 指发生在十二指肠球部, 起源于十二指肠黏膜上皮的癌, 本病早期症状一般不明显, 可有上腹部疼痛、厌食、恶心、呕吐、贫血及黄疸等临床表现.

2 讨论

十二指肠腺癌尽管是一种罕见的疾病, 但其却占到了小肠腺癌的35%-55%^[7]. 尽管检查和治疗手段不断提高, 围手术期死亡率不断降低, 5年的生存率也只有45%-55%^[1,8,9]. Bakaeen等^[10]研究表明, 十二指肠癌患者的生存期与肿瘤的分期明显相关, 0期患者100%可以达到长期存活. 因此, 早期发现早期治疗对十二指肠癌的治疗是非常重要的, 可以显著的提高患者的生存期. Bakaeen等^[10]对130例十二指肠息肉样病变的病理结果进行统计, 其中33%为恶性病变, 88%是癌起源, 16.3%的癌来源于肺、乳房、结肠和胰腺的转移: 67%是良性病变或正常黏膜, 其中41%的良性病变没有组织学的异常, 剩余的14.9%是腺瘤样病变, 13.8%有明显的炎症. 因此我们应增强对十二指肠病变的认识, 对可疑病变进行活组织检查, 避免漏诊延误治疗.

复习病史, 该患者因腹痛腹胀半年入院, 曾多次行钡餐检查未见异常, 半年前没有进行胃镜检查, 延误了诊断和治疗. 因此, 在临床工作中, 对于持续上腹部不适且常规治疗未见好转的患者, 应给予常规内镜检查, 在直视下发现病变, 并对可疑病变进行活组织检查, 据Kanthan等^[11]经验, 在发现十二指肠病变可疑时, 尤其是经病理证实为恶性病变时, 应常规

给予双肺、乳腺、胰腺和结肠检查, 以避免盲目治疗病变而延误了原发病的治疗. 在患者胃大部手术14 mo后, 患者出现全身皮肤黏膜黄染伴发热, 在门诊诊断为胆管炎, 给予常规抗炎等治疗后未见好转, 再次入院, 胃镜检查未见复发病灶, CT见肝门区胆管及肝内胆管扩张, 胆总管及胰腺未见明显异常. 但是肿瘤标志物CA199: 67.71 kU/L(正常值<35 kU/L)升高, 我们应当考虑患者的十二指肠球部腺癌转移的可能, 但是PTCD引流液进行细胞学检查未见明显异常使我们放松了警惕. 胃大部切除术后17 mo后, 患者再次出现发热, 黄疸, 以及腹部CT、脱落细胞学检查的异常表现, 以及后续的姑息性切除后的病灶病理显示胆管中分化腺癌, 考虑源于十二指肠, 证实了我们之前的推测. 肿瘤患者当原发病灶切除以后, 我们不能存在完全治愈的侥幸心理, 我们要进行后续的随访, 术后应当嘱托患者定期进行复查, 包括内镜、肿瘤标志物、上腹部CT等检查, 尤其是当患者再次出现报警信号时我们一定要想到肿瘤复发转移的可能.

十二指肠球癌术后治疗方案有以下3种: (1)以5-Fu为基础的化疗方案; (2)单纯的放射治疗; (3)放化疗同步治疗方案. 但十二指肠球癌术后是否给予辅助性放化疗目前还存在一定

同行评价

十二指肠腺癌在临床上较为少见, 极易被消化科及内镜医师忽视。本文是很好的一个病例, 便于临床工作者加强对十二指肠腺癌临床表现、内镜特点及治疗方案的学习和认识。

的争议, 其中多数学者认为辅助性的放化疗可以作为控制复发的主要手段^[12], Ruiz-Tovar等^[13]认为十二指肠腺癌术后患者辅以放化疗可以提高患者的生存率。万德培等^[14]进行的回顾性研究认为根治性手术切除辅以化疗可以延长患者生存时间。Mayo及John Hopkins医院对历年随访数据发现, 术后放化疗对于生存期、无瘤生存期及复发时间均无明显改善作用。罗云飞^[15]研究认为术后辅助治疗可以用在高危病例的治疗中, 对于降低复发率有一定作用。目前由于该疾病病例数较少, 回顾性分析数据的完整性以及准确性还存在一定的限制, 因此还需要大量具有前瞻性的研究手段来分析十二指肠腺癌术后辅助治疗的意义。

参考文献

- Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenes HR. Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: factors important for relapse and survival. *J Surg Oncol* 2009; 100: 144-148 [PMID: 19544358 DOI: 10.1002/jso.21319]
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249: 63-71 [PMID: 19106677 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e4641]
- Cunningham JD, Aleali R, Aleali M, Brower ST, Aufses AH. Malignant small bowel neoplasms: histopathologic determinants of recurrence and survival. *Ann Surg* 1997; 225: 300-306 [PMID: 9060587]
- Chung WC, Paik CN, Jung SH, Lee KM, Kim SW, Chang UI, Yang JM. Prognostic factors associated with survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 34-40 [PMID: 21437160 DOI: 10.3904/kjim.2011.26.1.34]
- 顾雁, 周绍娟, 樊代明. 原发性十二指肠癌的误诊分析. *中华内科杂志* 1998; 37: 4
- 黄修海, 刘庚勋, 李介秋. 内镜诊断原发性十二指肠球部腺癌1例. *临床与病理杂志* 2014; 34: 222-224
- Ross WA, Bismar MM. Evaluation and management of periampullary tumors. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 362-370 [PMID: 15341711 DOI: 10.1007/s11894-004-0051-0]
- Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999; 86: 2693-2706 [PMID: 10594865 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142]
- Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, Yeo CJ. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 79-87 [PMID: 9841972 DOI: 10.1016/S1091-255X(98)80107-8]
- Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersma LM, Schleck CD, Donohue JH. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000; 135: 635-641; discussion 641-642 [PMID: 10843358 DOI: 10.1001/archsurg.135.6.635]
- Kanthan R, Gomez D, Senger JL, Kanthan SC. Endoscopic biopsies of duodenal polyp/mass lesions: a surgical pathology review. *J Clin Pathol* 2010; 63: 921-925 [PMID: 20876326 DOI: 10.1136/jcp.2010.081000]
- Muller AJ, Scherle PA. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 613-625 [PMID: 16862192]
- Ruiz-Tovar J, Martínez-Molina E, Morales V, Sanjuanbenito A. [Primary small bowel adenocarcinoma]. *Cir Esp* 2009; 85: 354-359 [PMID: 19344893 DOI: 10.1016/j.ciresp.2008.12.007]
- 万德培, 梁健涛, 莫伟峰, 张子通, 赵曦. 56例原发性十二指肠肿瘤术式选择与分析. *中国医药导报* 2011; 8: 41-42
- 罗云飞. 原发性十二指肠腺癌治疗及预后研究进展. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 681-684

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

- 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apasl2016.org/>
- 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://aemg.unige.ch/>
- 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com/>
- 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.ncgicc.com/>
- 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages.org/>
- 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.com.cn/>
- 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ascrs.org/>
- 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>
- 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>
- 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.esgar.org/>
- 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://eaes.info/>
- 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>
- 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: <http://www.isucrs.org/>
- 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.aihcc.com>
- 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: <http://www.esmo.org/>
- 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ueg.eu/>
- 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

康春博 副主任医师
航天中心医院

程斌 教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

蓝宇 教授
北京积水潭医院

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

戴菲 主任医师
西安交通大学医学院第二附属医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

沈志勇 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

隋红 副教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

志谢

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

张红 教授
陕西中医药大学

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院



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



ISSN 1009-3079

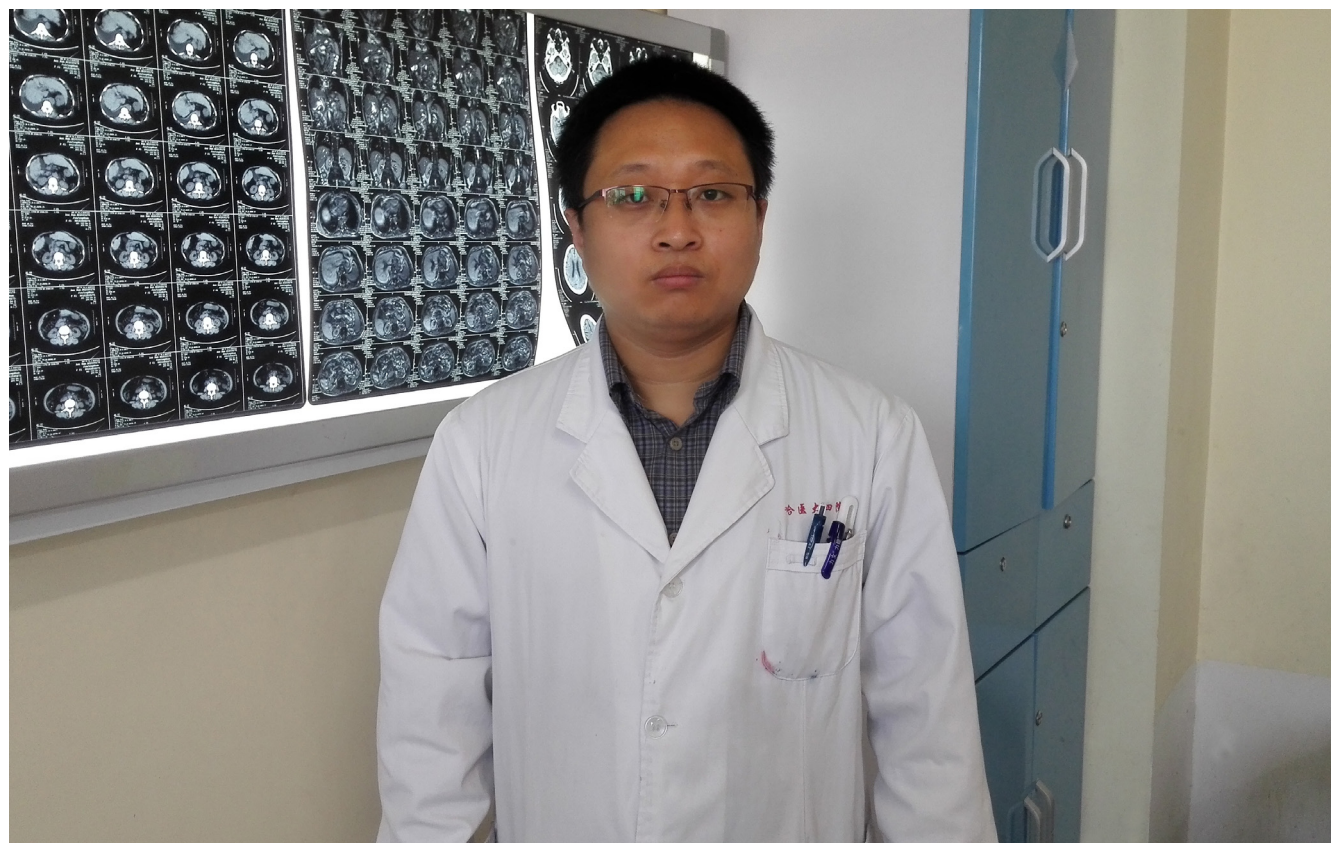


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 18 日 第 24 卷 第 17 期 (Volume 24 Number 17)



17/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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

目次

2016年6月18日 第24卷 第17期 (总第529期)

述评

- 2601 术后消化道反流性疾病的现状和治疗
黄雷, 徐阿曼
- 2608 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考
陈刚, 焦作义
- 2617 Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键
刘端勇, 赵海梅
- 2625 消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状
黄颖秋
- 2637 谈精准微创外科时代的心理微创观
徐力善, 翟博

文献综述

- 2642 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展
陈杰, 丁维俊
- 2647 食管颗粒细胞瘤的研究进展
张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐
- 2654 胃食管反流病相关危险因素的研究进展
傅梦杰, 朱凌云
- 2661 重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展
徐汇, 曾悦
- 2667 雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用
张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰
- 2676 mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展
张惠锋, 王昆华
- 2682 糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展
王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚

研究快报

- 2688 CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制
吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜

- 2696 CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义

张新星, 陈俊冀, 陈和平

临床经验

- 2702 上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武

- 2708 血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊

- 2713 声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕

- 2720 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响

苏赛赛, 鲍丽莎

- 2726 某院学龄前儿童腹泻诊治368例

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍

- 2731 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效

王聪恋, 殷桂香

- 2737 克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义

王加加, 王巧民

- 2743 结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳

- 2748 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇

- 2755 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的效果

潘昌玲, 陈沂, 吴月红

病例报告

- 2762 先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习

朱晓雯, 潘光栋, 刘强, 卢五昌

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
-
- I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2616 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2719 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2736 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2761 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2766 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 翟博, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 博士后, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科. 主要从事肝胆外科与腹腔镜外科临床、肝癌耐药机制及逆转策略的研究工作. 任黑龙江省医学会肝胆外科分会、腹腔镜外科分会肝胆胰外科学组、黑龙江省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会等学术组织委员. 担任《Clinics in Surgery》、《中国微创外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《Translational cancer research》等杂志的编委. 承担国家自然科学基金青年科学基金项目等多项课题, 发表SCI收录论文15篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-06-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 17 June 18, 2016

EDITORIAL

- 2601 Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment
Huang L, Xu AM
- 2608 Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer
Chen G, Jiao ZY
- 2617 Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease
Liu DY, Zhao HM
- 2625 Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system
Huang YQ
- 2637 Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery
Xu LS, Zhai B

REVIEW

- 2642 Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer
Chen J, Ding WJ
- 2647 Progress in research of esophageal granular cell tumors
Zhang F, Xu YH, Yan L, Zhang ZL
- 2654 Risk factors for gastroesophageal reflux disease
Fu MJ, Zhu LY
- 2661 Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis
Xu H, Zeng Y
- 2667 Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets
Zhang J, Fu JZ, Hong SF, Jiang H, Qi ZQ, Huang ZS, Xia JJ
- 2676 Relationship between mutations of mitochondrial DNA control region and tumors
Zhang HF, Wang KH
- 2682 Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction
Wang XQ, Hu MM, Wang W, Gao F, Zhang LM, Yan FY, Ju J

RAPID COMMUNICATION

- 2688 Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice
Wu SS, Tang YY, Wang JL, Chen XH, Zhang Y, Tang ZH, Zang GQ, Yu YS

2696 Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model

Zhang XX, Chen JJ, Chen HP

CLINICAL PRACTICE

2702 Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus

Zhou K, Liu JT, Hu L, Zhong W

2708 Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer

Zhang YL, Yao Q, Deng JL, Zhou Y, Tang YH, Jin J

2713 Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors

Qi XY, Ma L, Lu Q, Yang LL, Luo Y

2720 Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier

Su SS, Bao LS

2726 Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital

Ding HF, Xu YM, Wang YP

2731 Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis

Wang CL, Yin GX

2737 Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease

Wang JJ, Wang QM

2743 Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps

Liu N, Liu XS, Sun XG, Lu YY

2748 Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer

Qu YL, Saifuding•Keyoumu, Tang Y

2755 Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Pan CL, Chen Y, Wu YH

CASE REPORT

2762 Acquired hemophilia A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature

Zhu XW, Pan GD, Liu Q, Lu WC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 17 June 18, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Zhai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

术后消化道反流性疾病的现状和治疗

黄雷, 徐阿曼

黄雷, 徐阿曼, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科 安徽省合肥市 230022

徐阿曼, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统疾病的临床、转化、基础和循证医学方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572350.

作者贡献分布: 本述评由黄雷完成; 徐阿曼审校。

通讯作者: 徐阿曼, 教授, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科。
amanxu@163.com
电话: 86-551-65334247

收稿日期: 2016-02-14
修回日期: 2016-03-30
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-06-18

Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment

Lei Huang, A-Man Xu

Lei Huang, A-Man Xu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572350.

Correspondence to: A-Man Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Hefei 230022, Anhui Province, China. amanxu@163.com

Received: 2016-02-14
Revised: 2016-03-30
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-06-18

Abstract

Reflux is a common and tricky morbidity after

gastrointestinal surgery which is caused by the destruction of physiological anti-reflux barriers, greatly affecting patients' postoperative quality of life. Gastroenterologists are now actively trying very hard to explore feasible, effective, and safe anti-reflux approaches. Conservative medical treatment, typically with proton pump inhibitors, is easily accepted by patients, however, its long-term adverse events are noteworthy. In the surgical aspect, laparoscopic anti-reflux surgery is gaining more and more popularity, after the first case of fundoplication. Besides, other operations, such as bariatric surgery, pediatric surgery, and pulmonary transplantation, are also frequently complicated by post-operative digestive reflux. Herein we systematically review the status quo and treatment modalities for post-surgical reflux disease, with the hope to facilitate surgeons to cope with this challenging issue appropriately.

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

Key Words: Post-operational gastrointestinal reflux; Status quo; Conservative medical treatment; Surgical treatment

Huang L, Xu AM. Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2601-2607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2601>

摘要

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 由多种生理抗反流屏障被破坏所致。其严重地影响着患者的术后生活质量。目前,

背景资料

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 严重地影响着患者的术后生活质量, 其是食管癌和食管胃结合部腺癌的高危因素。以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。

同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 邱云峰, 主任医师, 上海市宝山区大场医院普外科

■ 研究前沿

国内外学者均对术后反流发生机制进行了研究, 应积极加强相关多中心、大样本、严格纳入排除标本的前瞻性临床研究, 另外, 循证医学研究和相关基础机制研究亦不可忽视。关于不同组分反流液的具体致病作用及其影响因素尚存争议, 而其对术后是否应该抑酸等非手术治疗方案的选取具有重要意义, 故有必要进一步开展不同胃切除和重建术式前后反流液成分、酸碱度及其与炎症、症状严重程度间相关性分析等。此外, 应加强开放和腔镜抗反流手术的临床对照研究。

胃肠病学家正努力积极探索可行安全而有效的抗反流方法。以质子泵抑制剂为代表的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 自从第一例胃底折叠术的成功实施, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。此外, 其他手术如减重手术、小儿外科手术、肺移植术等术后亦常并发消化道反流。这里, 我们系统性回顾论述术后反流性疾病的现状和治疗措施, 希望能有助于外科医生正确处理这个挑战性的难题。

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

关键词: 术后消化道反流性疾病; 现状; 内科保守治疗; 手术治疗

核心提示: 消化道术后反流性疾病是外科界一常见而棘手的难题。对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议。其中, 质子泵抑制剂的使用受争议, 而腔镜外科备受重视。其他手术术后亦常并发消化道反流。

黄雷, 徐阿曼. 术后消化道反流性疾病的现状和治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2601-2607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2601>

0 引言

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 其严重地影响着患者的术后生活质量。术后消化道反流包括胃-食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)、十二指肠-胃反流等。反流液中胃酸、胆汁酸、胆红素和各种消化酶作用于残胃、食管黏膜可致局部炎症、化生、不典型增生甚至癌变^[1]。世界范围内胃癌(gastric cancer, GC)发病率有下降趋势, 然而食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of gastroesophageal junction, AEG)的发生率却持续上升^[2,3]。GERD是食管癌和AEG的高危因素。术后反流可显著增高Barrett食管的发生率进一步导致重度不典型增生和癌变^[4], 其中氧化应激可起重要作用^[5]。不同的手术方式术后发生反流的原因不同。总的来说, 术后发生反流的原因可能有: (1)上消化道连续性切断, 贲门括约肌丧失; (2)残胃排空延迟, 十二指肠逆蠕动; (3)胃腔部分切除或移位后缩小变形, 残胃变成管道, 胃的储存功能减弱或

消失; (4)术后幽门受牵拉而功能减弱, 幽门成形或切除后失去了其“关卡”作用; (5)食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度及压力均短于和低于正常, 且食管中远段干涩、蠕动振幅降低, 食管异常收缩增多; (6)迷走神经远端切断, 胃张力下降; (7)吻合口的贯通作用及胸腔腹腔压力差的存在; (8)膈肌角固有的解剖结构被破坏等。目前, 胃肠病学家正努力积极探索可行安全而有效的抗术后反流方法。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)于20世纪90年代应用于临床, 其他以抗酸为主的抗GERD药物有牛奶增稠剂, 酸缓冲剂, 促胃肠动力剂和海藻酸钠制剂等。以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议。这里, 我们回顾综述术后反流性疾病的现状和治疗措施, 希望能有助于外科医生正确处理这个挑战性的难题。

1 胃手术后的反流

胃切除术后患者常发生反流, 严重影响生活质量^[6]。胃切除和消化道重建类型可影响术后胆汁反流。反流液中胆汁酸浓度和总细菌计数与食管胃黏膜的病理改变有关。胃切除患者是研究胆汁反流和胃酸抑制对食管胃黏膜改变影响的良好模型。在先前接受过上消化道或胆道手术的患者, 胃排空延迟与反流症状相关^[7]。Taha等^[8]研究显示, 反流和Barrett食管的发生率和严重程度在胃手术后尤其在迷走神经切断术后长时间内并未增高, 其与胆汁反流无关。Zhang等^[9]报道高选择性迷走神经切断(highly selected vagotomy, HSV)可有效地防治胃切除术后胆汁反流, 从而使食管胃生理功能保持稳定。GERD除了典型的反酸、烧心等症状外, 常伴有食管外的非特异性症状(如声音嘶哑、咳嗽、气喘等)。食管近端pH检测可鉴别此类症状的原因, 然而却不能有效区别抗反流手术的成功与否^[10]。食管和胃局部的pH值对远期症状没有良好的预测作用。

1.1 胃手术后反流的内科治疗 GC患者接受胃切除术后是否需要抑酸尚存争议。1994年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)/国际癌症研究机构(International Agency for

Research on Cancer, IARC)将幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)定为 I 类致癌原, 随后根除 *H. pylori* 的药物大量应用于临床, 尤其是以奥美拉唑为代表性药物的 PPIs. PPIs 是一种非常有效的药物, 其作用机制是阻断胃壁细胞分泌管上 H^+/K^+-ATP 酶的活性从而阻断任何刺激引起的胃酸分泌. 然而, 其会引起胃壁细胞增生、腺囊肿、高胃泌素血症及胃底腺息肉等不良反应. 长期使用 PPIs 还会增加沙门氏菌、弯曲杆菌和梭状芽孢杆菌等的感染风险^[11-15]. PPIs 增加细菌感染风险普遍认为是与其抑制胃酸的分泌导致胃中的 pH 值增加有关. 并且, 由于术中迷走神经干或其分支常被切断, PPIs 的使用利弊就更难以确定. 目前临床医师对 PPIs 使用指征把握不准而大量不规范泛滥使用 PPIs. 在澳大利亚、爱尔兰和英国使用 PPIs 的患者中, 分别有 63%、33% 和 67% 的患者没有按照标准使用该药^[16]. 对于需要长期使用 PPIs 的患者, 建议定期行胃镜检查避免胃和食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)肿瘤的发生^[17]. 而我们的研究结果^[18]显示, 胃手术后胃内 pH 大部呈弱酸性, 且均高于术前水平. 术后反流普遍发生, 年老患者有更严重的反流, 反流症状与患者体质指数, 胆红素和总胆汁酸水平相关, 而与 pH 值无关. 因而, 术后没有必要进一步碱化胃肠液. 我们并不推荐长期使用 PPIs 进行抗术后反流治疗.

1.2 胃手术后反流的外科和介入处理 有些术后 GERD 患者不愿终身服药. 一个 12 年的前瞻性研究^[19]表明, 抗反流手术(anti-reflux surgery, ARS)比奥美拉唑可更有效控制病情, 但胃底折叠术后仍有少部分患者症状复发或持续. 修复生理抗反流机制的 ARS 对防止反流复发非常有效. 术后患者嗝气功能虽可保留, 但往往有所减弱, 进而导致胃和直肠胀气^[20]. 即使对反流患者施行 ARS, 术后食管和贲门部腺癌的发生率仍然升高^[21]. 大鼠模型表明 GM-CSF 全细胞肿瘤疫苗可有效诱发对抗皮下接种的肿瘤的强的免疫反应, 并保护动物使其不发生手术所致反流而进一步导致的食管癌^[22]. 食管癌患者中, 在 EGJ 放置金属支架常可导致反流性症状. 此时, 加用 PPI 和换用抗反流支架可取得类似的效果, 但由于后者较昂贵而不推荐使用^[23,24].

1.3 胃手术后反流的腔镜处理 随着腹腔镜手术

的普及, ARS 种类越来越多. 对于 GERD 患者, 相比 PPIs 治疗, 腹腔镜抗反流手术(laparoscopic ARS, LARS)可在中长期更好地控制食管酸暴露^[25]. 在教学和社区医院, Nissen 胃底折叠术因其可缩短住院和术后恢复时间且有较低的术后并发症和死亡率而被广泛应用. 其可显著减少术后酸和弱酸液体反流, 却不能很好控制气体反流. 三种机制可解释此现象: 双重高压区的废除(食管裂孔疝), 暂时性食管下括约肌松弛(transient lower oesophageal sphincter relaxations, TLOSRS)的频率减少, 以及 TLOSRS 与反流的相关性减小^[26]. 短期和长期内部分和完全腹腔镜胃底折叠术在反流控制效果方面没有明显区别^[27]. 一个国外三级甲等医院调查^[28]显示, 尽管大部分患者对腹腔镜下胃底折叠术后效果很满意, 他们术后仍持续使用抗反流药物. 然而, 部分患者施行此种手术后症状并未改善, 且此种术式的长期并发症不可忽视, 如气体膨胀综合征、吞咽困难、腹泻、GERD 复发, 甚至死亡等^[29]. 这些可能导致再次手术. Yang 等^[30]报道对行胃底折叠术后吞咽困难的患者施行内镜下扩张或者修复手术, 约 2/3 患者可获得满意效果. ARS 后若反流长期持续存在则可诱发食管腺癌^[31]. 复发或难治性 GERD 的临床表现不一, 导致 ARS 失败的原因很难察觉且不易处理. Bais 等^[32]报道再次 ARS 可增加 LES 压力和减少反流次数, 从而有着良好和持续的控制反流症状和反流性食管炎的效果, 甚至可取得和初次手术类似的疗效. ARS 后复发性 GERD 有时很难处理, 尤其在药物治疗无效的患者. 对于此类患者, 大部分需行再次行手术治疗, McClusky 等^[33]报道内镜下射频能量传递至食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)治疗手段(Stretta 处理)可显著减轻症状, 提高患者生活质量. Chen 等^[34]报道 Belsey Mark IV 胃底折叠术对难治性复发性反流是有效且可被耐受的. 对于射频消融术或腔内折叠术治疗失败的 GERD 患者, LARS 可起到很好的作用. 然而, LARS 对于行生物聚合物注入术的患者却不适用^[35]. 经口腔胃底折叠术(transoral incisionless fundoplication, TIF)通过透壁的紧固件制造全层的食管胃折襞而可有效地治疗 GERD. 如果不成功, 则修正 LARS(revision LARS, rLARS)是一种安全有效的补救方法^[36]. Shitrit 等^[37]报道腹腔镜下可调节胃束带术(laparoscopic AGB, LAGB)

■ 相关报道

目前, 胃肠病学专家正努力积极探索可行安全而有效的抗术后反流方法. 质子泵抑制剂于 20 世纪 90 年代应用于临床, 其他以抗酸为主的抗反流药物有牛奶增稠剂, 酸缓冲剂, 促胃肠动力剂和海藻酸钠制剂等. 以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视. 在手术处理方面, 腹腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎. 对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议.

■ 创新盘点

消化道反流为内科一常见多发病。在外科系统中, 多种手术术后亦常并发消化道反流, 且由于生理抗反流屏障的结构常被破坏, 其治疗成为一棘手难题。内科外科处理手段对术后反流均有一定疗效, 但应权衡各治疗措施的利弊。

和腹腔镜下袖状胃大部切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)也是安全有效的, 而LSG比LAGB术后咳嗽发生率低。再次手术虽可在大部分患者中起到控制反流和症状的作用^[38], 但其并发症不可忽视^[39]。

2 非胃手术后的反流

2.1 减肥手术后的GERD及治疗 肥胖是GERD的易感因素。Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)是患有胃食管反流性疾病的病态肥胖人群的最佳手术治疗手段, 其与可调节胃束带术(adjustable gastric banding, AGB)相比具有更加术后胃肠动力, 更优酸反流控制等优点^[40]。而Korenkov等^[41]报道减肥手术并不能有效地减轻病态肥胖患者术后GERD症状。仍有一部分患者手术后患有顽固性或复发性的GERD。首次抗反流手术失败的肥胖患者(BMI>30 kg/cm²)是胃肠外科医生的一个难题。对于此类患者, 再次施行胃底折叠或胃旁路手术是安全的^[42]。残胃胃底折叠术或用射频处理LES可获得一定疗效, 然而较难实施; Pescarus等^[43]报道腹腔镜Hill手术是安全有效耐久的。Raftopoulos等^[44]报道修正的腹腔镜下Roux-en-Y胃旁路手术(laparoscopic RYGB, LRYGB)虽然可能具有更多的术后并发症且操作起来更困难, 但其对于复发GERD的肥胖患者的治疗却是可行且有效的, 且能使肥胖加重的患者体质量得到控制和减轻合并症。对于初次ARS失败的难治性GERD肥胖患者也可施行食管空肠吻合口附近Roux-en-Y吻合术(Roux-en-Y near esophagojejunostomy, RNYNEJ), 然而其并发症不可忽视。不过, 大部分患者可获得满意的症状控制和改善, 部分患者甚至可以得到体质量减轻、合并症改善等益处^[45]。

2.2 小儿外科术后的GERD及治疗 在小儿外科, 食管闭锁(esophageal atresia, EA)伴或不伴气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF)手术修复后常并发GERD, 并可进一步导致吻合口狭窄等并发症。然而, 此方面的处理尚未达成共识^[46]。在术后第1年, EA±TEF伴有症状GERD患者的GERD严重程度和发生率比无症状患者显著高。核素显像显示近端反流与有症状GERD有关^[47]。在儿童胃底折叠术可有效地降低术后GERD发生率而不影响食管动力^[48]。对神经功能缺损(neurological impairment, NI)的

患儿施行胃造口置饲喂管术可改善其因经口进食困难所致的营养不良发育缓慢等症状, 但其可导致或加重患儿的GERD^[49]。所致的GERD在施行胃底折叠术前均很难被动态24 h pH监测所甄别, 由于广泛的胃肠道无障碍, 非酸反流, 和通过鼻胃管进行肠内营养而导致的近端反流。对于此类患者, 多通道阻抗pH值测量(multichannel impedance-pH measurement, pH/MII)可有效诊断GERD且能鉴别其亚型^[50]。

2.3 终末期肺病患者肺移植术后的GERD及治疗 GERD在终末期肺病患者施行肺移植术前很常见, 并可在肺移植术后导致阻塞性细支气管炎。肺移植患者比一般GERD患者更容易发生近端反流, 尽管两者有相似的测压结果, 食管炎和Barrett食管发生率。在肺移植患者, 无症状反流导致中性粒细胞增多, 可进一步导致移植物功能障碍和死亡, 且可在术后早期发生。此类患者应在术后1 mo内常规性地进行反流/误吸评估^[51]。如果在支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中误吸标志物(如胆盐, 胃蛋白酶等)升高, 则可早期施行胃底折叠术。与一般GERD患者相比, LARS不增加合并GERD的肺移植患者的并发症率和死亡率^[52]。对患有GERD的肺移植患者施行LARS可影响免疫功能而避免阻塞性细支气管炎。LARS可恢复肺白细胞亚群的生理平衡, 并减少BALF中的促炎介质, 从而调节肺部的炎症微环境^[53], 进一步改善移植物功能并延长其寿命^[54]。

2.4 其他手术后反流 反流可导致胆道术后(如胆囊切除术, 胆总管十二指肠吻合术, 内镜下乳头括约肌切开术等)患者的消化不良症状。Fountos等^[55]报道红霉素可将此类反流降至正常水平。在脊柱外科中, 与后路椎管减压术相比, 经颈椎前路减压融合术在术后早期有更频繁且更严重的GERD样症状^[56]。

3 结论

消化道反流为手术后常见的并发症, 为消化外科界一大难题。我们不推荐长期内科使用抑酸剂以控制症状, 因其有远期致癌效应。我们团队的一项尚待接受研究表明长期使用以奥美拉唑为代表的PPIs可显著促进实验小鼠EGJ不典型增生乃至癌变的发生率。内镜和介入治疗创伤较小, 但其效果难以得到保证且应用受限,

其实施应严格把握指征. 外科治疗中, LARS因其微创的优点而得到普遍应用和研究. 然而, 我们不能忽视传统ARS的作用. 我们认为应加强开放和腔镜ARS的临床对照研究. 此外, 根据我们的临床实践, 让术后患者嚼口香糖和进餐后慢步行走亦为很好控制术后反流症状的方法.

国内外学者均对GERD发生机制进行了研究, 但其机制尚不完全清楚, 因此应当重视相关基础研究. 不同文章对不同手术方式报道详细程度不一、对同一方式亦存不同见解, 我们认为应积极加强相关多中心、大样本、严格纳入排除标本的前瞻性临床研究, 合理控制干扰因素, 使结果更具真实、可靠性, 另外, 循证医学研究亦不可忽视. 国内外学术界应加强交流. 关于不同组分反流液的具体致病作用及其影响因素尚存争议, 而其对术后是否应该抑酸等非手术方案的选取具有重要意义, 故有必要进一步开展不同胃切除和重建术式前后反流液成分、酸碱度及其与炎症、症状严重程度间相关性分析等.

4 参考文献

- 1 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
- 2 Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-673 [PMID: 19382179 DOI: 10.1002/ijc.24290]
- 3 Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015; 64: 1881-1888 [PMID: 25748648 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308915]
- 4 Zehetner J, DeMeester SR, Ayazi S, Costales JL, Augustin F, Oezcelik A, Lipham JC, Sohn HJ, Hagen JA, DeMeester TR. Long-term follow-up after anti-reflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1483-1491 [PMID: 20824377 DOI: 10.1007/s11605-010-1322-8]
- 5 Räsänen JV, Sihvo EI, Rantanen TK, Ahotupa MO, Färkkilä MA, Harjula A, Salo JA. Gastroesophageal reflux patients' defective antioxidative capacity in the proximal esophageal mucosa before antireflux surgery and also after 4-year follow-up. *Ann Med* 2008; 40: 74-80 [PMID: 17943478 DOI: 10.1080/07853890701668508]
- 6 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449 [PMID: 20409751 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X]
- 7 Stavraka A, Madan AK, Frantzides CT, Apostolopoulos D, Vlontzou E. Gastric emptying time, not enterogastric reflux, is related to symptoms after upper gastrointestinal/biliary surgery. *Am J Surg* 2002; 184: 596-599; discussion 596-599 [PMID: 12488182]
- 8 Taha AS, Angerson WJ, Morran CG. Reflux and Barrett's oesophagitis after gastric surgery--long-term follow-up and implications for the roles of gastric acid and bile in oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 547-552 [PMID: 12622763 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01430.x]
- 9 Zhang C, Liu ZK, Yu PW. Effects of bile reflux and intragastric microflora changes on lesions of remnant gastric mucosa after gastric operation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1537-1539 [PMID: 15133869 DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1537]
- 10 Worrell SG, DeMeester SR, Greene CL, Oh DS, Hagen JA. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 4113-4118 [PMID: 23836124 DOI: 10.1007/s00464-013-3076-3]
- 11 García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1418-1423 [PMID: 18054750 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.010]
- 12 Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, Van Der Horst F, Van Duynhoven YT, Hoebee B, Janssen R. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1225-1234 [PMID: 18062835 DOI: 10.1017/S095026880700996X]
- 13 Howell MD, Novack V, Grgurich P, Souliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784-790 [PMID: 20458086 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.89]
- 14 Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1794-1801 [PMID: 24060760 DOI: 10.1038/ajg.2013.333]
- 15 Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772-778 [PMID: 20458084 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.73]
- 16 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2-3 [PMID: 18174564 DOI: 10.1136/bmj.39406.449456.BE]
- 17 Huang L, Xu AM. Adenocarcinoma of esophagogastric junction: controversial classification, surgical management, and clinicopathology. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 226-230 [PMID: 25035645]
- 18 Huang L, Xu AM, Li TJ, Han WX, Xu J. Should peri-gastrectomy gastric acidity be our focus among gastric cancer patients? *World J Gastroenterol*

应用要点

消化道反流为手术后常见的并发症, 为消化外科界一大难题. 不推荐长期内科使用抑酸剂以控制症状, 因其远期致癌效应. 内镜和介入治疗创伤较小, 但其效果难以得到保证且应用受限, 其实应严格把握指征. 外科治疗中, 腔镜手术因其微创的优点而得到普遍应用和研究. 然而, 我们不能忽视传统抗反流手术的作用.

名词解释

生理性抗反流屏障: 指在食管和胃交接的解剖结构, 包括食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角(His角)等, 上述各部分的结构和功能上的缺陷均可造成胃食管反流, 其中最主要的是LES的功能状态; 术后胃食管反流: 手术后胃食管腔因过度接触或暴露于胃液而引起的临床胃食管反流症和食管黏膜损伤的疾病。胃食管反流及其并发症的发生是多因素的, 其中包括食管本身抗反流机制的缺陷, 如食管下括约肌功能障碍和食管体部运动异常等; 也有食管外诸多机械因素的功能紊乱。

- 2014; 20: 6981-6988 [PMID: 24944492 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6981]
- 19 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Engström C, Julkunen R, Montgomery M, Malm A, Lind T, Walan A. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1292-1298; quiz 1260 [PMID: 19490952]
- 20 Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 935-945 [PMID: 15494287 DOI: 10.1016/S1521-6918(04)00123-4]
- 21 Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293 [PMID: 11729107 DOI: 10.1053/gast.2001.29569]
- 22 Miyashita T, Shah FA, Marti GP, Armstrong TD, Wang J, Bonde P, Gibson MK, Yoshimura K, Montgomery EA, Duncan M, Jaffee EM, Harmon JW. Vaccine impedes the development of reflux-induced esophageal cancer in a surgical rat model: efficacy of the vaccine in a post-Barrett's esophagus setting. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2858-2867 [PMID: 18343998 DOI: 10.1007/s10620-008-0232-z]
- 23 Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, Adam A. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 723-728 [PMID: 18410607 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05396.x]
- 24 Davies RP, Kew J, Byrne PD. Treatment of post-stent gastroesophageal reflux by anti-reflux Z-stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 487-489 [PMID: 11232903]
- 25 Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Attwood SE, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell LR. Gastroesophageal acid reflux control 5 years after antireflux surgery, compared with long-term esomeprazole therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 678-685.e3 [PMID: 26226096]
- 26 Bredenoord AJ, Draaisma WA, Weusten BL, Gooszen HG, Smout AJ. Mechanisms of acid, weakly acidic and gas reflux after anti-reflux surgery. *Gut* 2008; 57: 161-166 [PMID: 17895353 DOI: 10.1136/gut.2007.133298]
- 27 Hafez J, Wrba F, Lenglinger J, Miholic J. Fundoplication for gastroesophageal reflux and factors associated with the outcome 6 to 10 years after the operation: multivariate analysis of prognostic factors using the propensity score. *Surg Endosc* 2008; 22: 1763-1768 [PMID: 18449599 DOI: 10.1007/s00464-008-9872-5]
- 28 Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastro-oesophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 601-605 [PMID: 16480399 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02788.x]
- 29 Lin DC, Chun CL, Triadafilopoulos G. Evaluation and management of patients with symptoms after anti-reflux surgery. *Dis Esophagus* 2015; 28: 1-10 [PMID: 23826861 DOI: 10.1111/dote.12103]
- 30 Yang H, Meun C, Sun X, Watson DI. Outcome following management of dysphagia after laparoscopic anti-reflux surgery. *World J Surg* 2012; 36: 838-843 [PMID: 22302282 DOI: 10.1007/s00268-011-1416-9]
- 31 Lagergren J, Viklund P. Is esophageal adenocarcinoma occurring late after antireflux surgery due to persistent postoperative reflux? *World J Surg* 2007; 31: 465-469 [PMID: 17171490 DOI: 10.1007/s00268-006-0386-9]
- 32 Bais JE, Horbach TL, Masclee AA, Smout AJ, Terpstra JL, Gooszen HG. Surgical treatment for recurrent gastro-oesophageal reflux disease after failed antireflux surgery. *Br J Surg* 2000; 87: 243-249X [PMID: 10671935 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01299.x]
- 33 McClusky DA, Khaitan L, Swafford VA, Smith CD. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter (Stretta procedure) in patients with recurrent reflux after antireflux surgery: can surgery be avoided? *Surg Endosc* 2007; 21: 1207-1211 [PMID: 17308947 DOI: 10.1007/s00464-007-9195-y]
- 34 Chen RH, Lautz D, Gilbert RJ, Bueno R. Antireflux operation for gastroesophageal reflux after Roux-en-y gastric bypass for obesity. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1938-1940 [PMID: 16242496 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.019]
- 35 Toydemir T, Yerdel MA. Laparoscopic antireflux surgery after failed endoscopic treatments for gastroesophageal reflux disease. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: 17-19 [PMID: 21304382 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318206651b]
- 36 Bell RC, Kurian AA, Freeman KD. Laparoscopic anti-reflux revision surgery after transoral incisionless fundoplication is safe and effective. *Surg Endosc* 2015; 29: 1746-1752 [PMID: 25380707 DOI: 10.1007/s00464-014-3897-8]
- 37 Shitrit AB, Magen A, Swartzs E, Chen B, Matveychuk A, Talker O, Shitrit D. Long-term reflux-related symptoms after bariatric surgery: comparison of sleeve gastrectomy versus laparoscopic adjustable gastric banding. *Lung* 2013; 191: 289-293 [PMID: 23536164 DOI: 10.1007/s00408-013-9454-8]
- 38 Liu JY, Woloshin S, Laycock WS, Schwartz LM. Late outcomes after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 2002; 137: 397-401 [PMID: 11926941 DOI: 10.1001/archsurg.137.4.397]
- 39 Furnée EJ, Draaisma WA, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Surgical reintervention after antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: a prospective cohort study in 130 patients. *Arch Surg* 2008; 143: 267-274; discussion 274 [PMID: 18347274 DOI: 10.1001/archsurg.2007.50]
- 40 Merrouche M, Sabaté JM, Jouet P, Harnois F, Scaringi S, Coffin B, Msika S. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 17: 894-900 [PMID: 17894148 DOI: 10.1007/s11695-007-9166-3]
- 41 Korenkov M, Köhler L, Yücel N, Grass G,

- Sauerland S, Lempa M, Troidl H. Esophageal motility and reflux symptoms before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 72-76 [PMID: 11868303 DOI: 10.1381/096089202321144621]
- 42 Wakeam E, Wee J, Lebenthal A, Ali SO, Gilbert RJ, Bueno R. Does BMI predict recurrence or complications after reoperative reflux surgery? Review of a single center's experience and a comparison of outcomes. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1965-1973 [PMID: 25227639]
- 43 Pescarus R, Sharata AM, Dunst CM, Shlomovitz E, Swanström LL, Reavis KM. Hill procedure for recurrent GERD post-Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2016; 30: 2141-2142 [PMID: 26335068]
- 44 Raftopoulos I, Awais O, Courcoulas AP, Luketich JD. Laparoscopic gastric bypass after antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux in morbidly obese patients: initial experience. *Obes Surg* 2004; 14: 1373-1380 [PMID: 15603654 DOI: 10.1381/0960892042583950]
- 45 Awais O, Luketich JD, Tam J, Irshad K, Schuchert MJ, Landreneau RJ, Pennathur A. Roux-en-Y near esophagojejunostomy for intractable gastroesophageal reflux after antireflux surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1954-1959; discussion 1959-1961 [PMID: 18498802]
- 46 Shawyer AC, Pemberton J, Flageole H. Post-operative management of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula and gastroesophageal reflux: a Canadian Association of Pediatric Surgeons annual meeting survey. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 716-719 [PMID: 24851754 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.052]
- 47 Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Chandrashekar N, Agarwala S, Tripathi M, Bal CS. Radionuclide scintigraphy in the evaluation of gastro-oesophageal reflux in post-operative oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula patients. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 317-320 [PMID: 12612473 DOI: 10.1097/00006231-200303000-00012]
- 48 Loots C, van Herwaarden MY, Benninga MA, VanderZee DC, van Wijk MP, Omari TI. Gastroesophageal reflux, esophageal function, gastric emptying, and the relationship to dysphagia before and after antireflux surgery in children. *J Pediatr* 2013; 162: 566-573.e2 [PMID: 23102795 DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.045]
- 49 Vernon-Roberts A, Sullivan PB. Fundoplication versus post-operative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD006151 [PMID: 17253583 DOI: 10.1002/14651858.cd006151.pub2]
- 50 Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S, Saikusa N, Koga Y, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Seki Y, Yagi M. Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 545-551 [PMID: 23519548 DOI: 10.1007/s00383-013-3295-7]
- 51 Griffin SM, Robertson AG, Bredenoord AJ, Brownlee IA, Stovold R, Brodli M, Forrest I, Dark JH, Pearson JP, Ward C. Aspiration and allograft injury secondary to gastroesophageal reflux occur in the immediate post-lung transplantation period (prospective clinical trial). *Ann Surg* 2013; 258: 705-711; discussion 711-712 [PMID: 24121257 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6589b]
- 52 Fisichella PM, Davis CS, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG, Dorfmeister JA, Kovacs EJ, Love RB, Gamelli RL. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease after lung transplantation. *J Surg Res* 2011; 170: e279-e286 [PMID: 21816422 DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.038]
- 53 Fisichella PM, Davis CS, Lowery E, Pittman M, Gagermeier J, Love RB, Kovacs EJ. Pulmonary immune changes early after laparoscopic antireflux surgery in lung transplant patients with gastroesophageal reflux disease. *J Surg Res* 2012; 177: e65-e73 [PMID: 22537841 DOI: 10.1016/j.jss.2012.03.066]
- 54 Hoppo T, Jarido V, Pennathur A, Morrell M, Crespo M, Shigemura N, Bermudez C, Hunter JG, Toyoda Y, Pilewski J, Luketich JD, Jobe BA. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch Surg* 2011; 146: 1041-1047 [PMID: 21931001 DOI: 10.1001/archsurg.2011.216]
- 55 Fountos A, Chrysos E, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Zoras OJ, Katsamouris A, Xynos E. Duodenogastric reflux after biliary surgery: scintigraphic quantification and improvement with erythromycin. *ANZ J Surg* 2003; 73: 400-403 [PMID: 12801337 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02654.x]
- 56 Rihn JA, Kane J, Joshi A, Albert TJ, Vaccaro AR, Harrop J, Anderson DG, Hilibrand AS. Gastroesophageal reflux after anterior cervical surgery: a controlled, prospective analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 2039-2044 [PMID: 21415811 DOI: 10.1097/BRS.0b013e31821795f1]

同行评价

术后消化道反流性疾病是非常棘手的问题,选题对临床具有积极意义。此篇文章较新颖,参考了国内外的许多资料,对我国的大部分医院有指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



弥漫型胃癌治疗的挑战和思考

陈刚, 焦作义

■背景资料

弥漫型胃癌近年来在我国发病率呈上升趋势, 已有研究表明其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 较其他类型胃癌相比预后极差。多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。

陈刚, 焦作义, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科) 甘肃省消化肿瘤重点实验室 甘肃省兰州市 730030

焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤及肝胆胰系统疾病的基础与临床研究。

基金项目: 兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金资助项目, No. Lzujbky-2013-m04.

作者贡献分布: 焦作义进行课题设计、理论指导、资料分析、论文修改等; 陈刚进行资料收集和论文撰写、投稿等。

通讯作者: 焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科), 甘肃省消化肿瘤重点实验室。
jiaozuoyi@163.com
电话: 0931-8943707

收稿日期: 2016-03-07
修回日期: 2016-03-31
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-06-18

Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. Lzujbky-2013-m04.

Correspondence to: Zuo-Yi Jiao, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, 80 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. jiaozuoyi@163.com

■同行评议者

刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 沈志勇, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

Received: 2016-03-07

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-06-18

Abstract

Diffuse gastric cancer, which has a high degree of malignancy and is metastasis-prone, is a pathological type of Lauren classification. The incidence of diffuse gastric cancer shows an increasing trend in China, and it greatly threatens the human health. There have been many studies on diffuse gastric cancer, and its treatment and prognosis have been improved to some extent. In this paper, we systematically describe diffuse gastric cancer with regard to its epidemiology, diagnosis, biological behavior, and factors affecting the treatment and prognosis, and discuss problems and disputes in current diagnosis and treatment, with an aim to provide convenience for the further research and help for clinical work.

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

Key Words: Diffuse gastric cancer; Lauren type; Treatment

Chen G, Jiao ZY. Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2608>

摘要

弥漫型胃癌是胃癌Lauren病理分型的一种, 其恶性程度高, 易发生转移, 在我国发病率

呈逐年上升趋势, 成为严重威胁人类健康的重要疾病类型。目前, 该病治疗仍然非常困难, 很难获得满意疗效, 因此近年来国内外对弥漫型胃癌研究较多, 其治疗效果及预后等均有所改善。本文在阅读大量相关中外文献基础上从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面对弥漫型胃癌进行系统阐述, 在此基础上对目前该病诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 以方便对其开展进一步研究, 并对相关临床工作提供帮助。

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

关键词: 弥漫型胃癌; Lauren分型; 治疗

核心提示: 弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种, 其发病年龄低, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 多为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率上升且治疗效果差。目前放疗、免疫治疗等均是研究热点。本文对此做综述, 并分析、讨论。

陈刚, 焦作义. 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2608>

0 引言

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种病理类型。近年来在我国发病率呈上升趋势, 其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 明确诊断时多处于晚期, 较其他类型胃癌相比预后极差。该病多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。鉴于此, 本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 以期对未来的研究提供帮助。

1 概述及流行病学

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种。1965年Lauren根据胃癌的组织结构并结合其生物学行为, 将其分为肠型、弥漫型、混合型及未分类

型, 被称为Lauren分型^[1]。弥漫型胃癌起源于胃固有黏膜, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 对应的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率呈上升趋势^[2-4]。

Humar等^[4]研究表明癌细胞位置上靠近胃单元的增殖区, 表明增殖区是弥漫型胃癌的发生部位, 而该部位恰是胃干细胞定居部位, 提示弥漫型胃癌可能是一种干细胞疾病。与其他Lauren分型胃癌相比, 瘤体在胃内位置分布、浸润深度、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率等方面差异无统计学意义, 在平均发病年龄、淋巴结转移数上差异显著, 弥漫型胃癌的平均年龄小于肠型胃癌, 平均年龄为58.72岁±11.48岁, 无转移淋巴结数的弥漫型胃癌少于肠型胃癌^[5]。弥漫型胃癌多见于中青年女性^[6,7], 国内各民族间发病率无明显差异, 其侵袭度高, 预后较差, 易发生浆膜侵犯如腹膜转移, 早期出现淋巴结转移和远处脏器转移^[8,9], 但脉管侵犯少见, T3-4期患者明显多于T1-2期患者^[10]约占61.6%^[11]。结合国内外相关研究分析可得, 弥漫型胃癌约占国内胃癌患者的50%, 与日本比例相近^[12]。学术界认为弥漫型胃癌受遗传因素影响大, 而环境因素影响较小。弥漫型胃癌患者尚未发现已知的癌前病变, E-钙黏蛋白基因的变异^[13]和表观遗传的基因沉默可能是导致弥漫型胃癌发生的关键原因^[14], 也有人认为其女性多发的特点与女性激素相关^[15]。部分弥漫型胃癌患者表现出家族聚集性和遗传性, 称之为遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), 该类患者常伴有乳腺癌、前列腺癌。Koea等^[16]研究显示, 美国19%青年型胃癌患者具有家族遗传史, 研究^[17]显示青年型胃癌患者中78.6%为弥漫型胃癌。典型的HDGC大体标本外观多呈“革囊胃”, 这些患者应该定期进行内镜筛查。

2 弥漫型胃癌的诊断及治疗

2.1 诊断 与其他类型胃癌相同, 胃镜检查并活检是术前明确诊断的主要依据。胃镜活检对胃癌Lauren分型的术前诊断有重要的临床价值。有研究^[18,19]表明胃镜病理标本弥漫型胃癌为74%-75%, 胃镜活检对胃癌Lauren分型术前诊断的符合率为79.38%, 基本与术后病理标本保

■ 研发前沿

近年来兴起生物治疗如免疫治疗是研究的热点。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。对于弥漫型胃癌, 药物治疗是至关重要的。如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究。免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视。

■ 相关报道

Li等指出,在影响弥漫型胃癌预后的众多因素中,淋巴结转移和处于晚期起重要作用;Grigore等的研究表明弥漫型胃癌VEGF基因高表达使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。刘伟等说明虽然弥漫型胃癌的分化较低,预后较差,其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃,而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃。

持一致。

2.2 常用治疗 胃癌的治疗已从单一模式进入到多学科规范化、个体化的治疗模式。目前,手术仍是治疗胃癌最有效、治愈率最高的主要手段。但据报道^[20,21]根治性手术后仍有60%左右的局部复发率,因此化疗是胃癌极其重要的治疗手段,围手术期化疗、放疗、化放疗也是肿瘤全面治疗方案的重要组成部分。

Lauren分型对胃癌治疗等起着至关重要的作用。胃癌手术切除的合理范围取决于肿瘤大小、位置、浸润深度、淋巴结转移数目及其Lauren分型。术前明确Lauren分型对手术方案的选择有重要影响。弥漫型胃癌的浸润可超过肉眼癌灶边界数厘米,所以弥漫型胃癌所需切除的范围相对较大,切缘距癌灶边缘约8-10 cm^[20]。

吻合术式的选择取决于肿瘤部位、大小、浸润范围等因素,Vauhkonen等^[22]报道提示Lauren分型与肿瘤部位有关,肠型胃癌常见于胃窦部,弥漫型胃癌常见于全胃,提示Lauren分型可能用于指导吻合术式的选择。但目前少有报道关于Lauren分型与肿瘤部位及Lauren分型与吻合术式的关系,且有研究^[23]提示Lauren分型与肿瘤部位、肿瘤体积、肿瘤长径、浸润范围等因素均无显著性相关。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)是一线化疗方案中的经典和基础药物。随着一些新药的不断研发及广泛应用于临床,如紫杉醇类及伊立替康、铂类、赫赛汀等化疗药物、分子靶向药物的应用及肿瘤放射治疗学的快速发展,使胃癌缓解率得到了明显的提高,生存质量得到改善。弥漫型胃癌对FOLFOX化疗方案的敏感性有很多研究^[24-26]。Liu等^[25]和Macdonald等^[27]研究表明肠型胃癌中Bax表达率明显高于弥漫型胃癌及低分化胃癌。Bax基因高表达胃癌可能对含奥沙利铂方案更敏感。以奥沙利铂、5-Fu为基础的FOLFOX化疗方案可能对高表达Bax基因的肠型胃癌具有更好的疗效。Oblak等^[28]研究结果认为肠型胃癌与弥漫型胃癌的5年生存率和总生存率均无明显差别,造成这种差异的原因尚无合理解释。Ema等^[29]研究表明弥漫型胃癌患者的5年无复发生存率为78.3%,Takiuchi等^[30]研究结果表明总完全缓解率为46.7%。近年多项研究^[31-33]表明不同Lauren分型对于不同的化疗药物疗效

差异较大,同种药物对不同的分型疗效亦有差异。

免疫酶标Ki67和CDX2在不同Lauren分型中的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据^[31],更进一步说明Lauren分型的重要性,可指导治疗决策并预测疗效。VEGF阳性对化疗的疗效有明显的影响,Grigore等^[32]研究表明弥漫型胃癌可能由于其表达更多的VEGF基因,从而使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。

伊立替康对不同Lauren分型胃癌亦有不同的效果。Narahara等^[33]结果表明对于弥漫型胃癌伊立替康联合S-1更有效,而对于肠型胃癌患者来说比单用进口替吉奥更有效。弥漫型和混合型胃癌患者行根治术后接受“替吉奥+铂类”为术后辅助化疗方案有更多生存获益。

紫杉醇类药物对不同Lauren分型的胃癌呈现不同疗效。Yamaguchi等^[34]研究结果表明弥漫型胃癌无完全缓解患者,客观缓解率为36%。Emi等^[35]研究结果显示弥漫型胃癌患者的客观缓解率22.5%。上述结果表明以紫杉醇为基础的一线化疗方案似乎在弥漫型胃癌中疗效更好。

ToGA研究32显示曲妥珠单抗联合化学治疗将晚期胃癌患者的中位总生存期延长至1年以上,建立了HER-2阳性晚期胃癌的标准治疗。该研究还表明曲妥珠单抗联合化学治疗仅对肠型胃癌患者获益,提示弥漫型胃癌HER-2过表达者无法从卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗治疗获益。

采用腹腔热灌注化疗治疗弥漫型胃癌术后患者有较好的临床效果,分析其原因:(1)高浓度抗癌药物直接作用于癌细胞,同时腹膜的屏障作用延长了药物作用时间;(2)腹腔内的化疗药物主要经门静脉循环进入肝脏、腹膜后淋巴结,预防局部转移^[36];(3)癌细胞对热耐受性低,43℃就可以致癌细胞凝固坏死^[37];(4)高温可提高药物对癌细胞渗透性,增强对癌细胞的杀伤力^[38];(5)循环冲洗使腹腔内癌细胞随机机械循环液被冲刷脱落随引流液排出^[39]。

弥漫型胃癌的发病与遗传因素有关,且无明确的癌前病变,故一般预防措施对预防弥漫型胃癌似乎无明确意义。但有研究表明炎症形成的早期根除*H. pylori*可能是防止弥漫型胃癌

形成的有效措施之一^[40].

3 影响弥漫型胃癌疗效及预后的因素

3.1 影响疗效的因素 弥漫型胃癌患者的5年总生存率为41.8%^[41]. 有报道^[42]通过多因素COX回归分析法表明, 年龄、CA199是否正常、肿瘤大小及部位、分化程度、分期、浸润深度、淋巴结转移数、手术性质、手术切除范围及Lauren分型是胃癌复发和预后的独立预测因子. 一般来说, 弥漫型胃癌患者主要为印戒细胞癌、低分化腺癌和黏液腺癌^[43], 恶性程度很高, 即使早期治疗, 患者预后明显比肠型胃癌差, 与其浸润深度和淋巴结转移密切相关. 淋巴结转移和多处于晚期是弥漫型胃癌患者预后较差的原因, 这均已被大家所认可^[44].

3.2 预后的判断 有研究^[11]将两个因子结合起来并提出L-H状态的概念. 弥漫型胃癌中III+IV期、瘤体>4 cm、位于近端者所占比例明显较高, 因此预后较肠型胃癌差. L-H状态可以补充TNM分期的不足, 比Lauren分型预测预后较好. HER-2阳性的弥漫型胃癌患者生存期最短. 大多文献报道倾向于认为HER-2阳性是不好的预后因素. Kim等^[45]报道肠型胃癌中微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)高表达的患者预后较好. Kroepil等^[46]发现上皮细胞黏附分子在弥漫型胃癌中呈高表达, 提示预后欠佳.

4 生物学行为的变化

弥漫型胃癌癌细胞常呈小圆形, 单细胞索状、不完整腺状或网状结构, 散在于胃壁内, 无或只有少量腺体形成^[47-49]有时可见少量间质黏液, 有时可伴有明显间质纤维结缔组织增生.

E-cadherin由CDH1基因编码, 介导同种细胞间的相互连接. 其功能丧失和细胞间黏附功能破坏可能会导致细胞逃避生长控制, 从而使弥漫型胃癌患者发生淋巴结及远处转移. E-cadherin在胃癌中的异常表达率高达42.03%, 其异常表达率在弥漫型胃癌组显著高于肠型胃癌组, 在家族性弥漫型胃癌患者当中发生率更高^[50], 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型、浸润深度及淋巴结转移均不相关, 且E-cadherin的异常表达与胃

癌的Lauren分型相关, 分化低、侵袭转移能力强的弥漫型胃癌中的E-cadherin异常高表达. 检测CDH1基因及钙黏连蛋白的表达情况可能有助于家族遗传性弥漫型胃癌的早期诊断, 有报道^[51]建议对此类人群实施预防性胃切除术.

HER-2表达的蛋白具有酪氨酸激酶活性, 是表皮生长因子受体家族成员. HER-2蛋白在细胞生长、分化、增殖以及在肿瘤细胞侵袭转移的过程中具有重要的作用. HER-2的扩增在胃癌中有选择性^[52], 管状腺癌HER-2阳性率显著性高于其他类型, 中、高分化胃癌HER-2阳性率明显高于低分化胃癌. 对应于Lauren分型, 肠型胃癌HER-2阳性率高于混合型和弥漫型. HER-2过表达与浸润深度、淋巴结转移及预后均无关.

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、P53、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肠型与弥漫型中的阳性率没有统计学意义, 说明肠型与弥漫型癌细胞在增殖和基因突变方面没有明显区别. 高分化腺癌CA199水平较印戒细胞癌明显升高, 相对应于Lauren分型肠型胃癌血清CA199水平明显高于弥漫型胃癌.

CDX2表达与胃癌分化程度呈正相关^[53], 反应在Lauren分型中表现为肠型胃癌中的阳性率明显高于弥漫型胃癌和混合型胃癌^[54,55], 而与淋巴结转移和TNM分期呈负相关, 可作为肠型胃癌的标志物之一.

Ki67基因位于10号染色体, 编码产物分布于细胞核, 其表达活性可反映肿瘤增殖情况. 易伟等^[56]的研究发现, Ki67的阳性表达率与胃癌的组织类型无关, 而刘伟等^[57]则认为肠型胃癌的阳性表达率要高于弥漫型胃癌, 高、中分化胃癌高于低、未分化胃癌. 说明虽然弥漫型胃癌的分化较低, 预后较差, 其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃, 而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃.

MSI在不同病理类型中阳性率有明显差别. Sarbia等^[58]的研究发现微卫星不稳定在肠型胃癌中阳性率为13%-16%, 而在弥漫型胃癌中仅0-6%, 伴MSI的胃癌预后较好. FSP-1/S100A4在胃癌中的阳性表达率显著高于正常胃黏膜、肠上皮化生和异型增生, 且胃癌FSP-1/

■ 创新盘点

本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床实践经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 提出如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 因此需要对癌细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

应用要点

本文从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面进行系统阐述, 并对目前诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 为进一步研究提供理论基础, 并对相关临床工作中手术方案及药物治疗方案的选择提供帮助。

S100A4的阳性表达与胃癌的Lauren分型、浸润深度相关, 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型及淋巴结转移均无显著相关性^[59]。Hara等^[60]发现, 在弥漫型胃癌中*K-sam*基因扩增与肿瘤的进展和转移有一定关联。

Weaver等^[61]做了一个关于ZIP4的Meta分析, 发现ZIP4在胃癌中的表达存在明显降低, 徐志远等^[62]的研究结果显示, 弥漫型胃癌发生率高, 因此推测ZIP4表达下降可能影响患者生存率。CD44v6在肠型胃癌中的表达率显著高于弥漫型胃癌, 与国外研究结果相一致^[63,64], 其表达与胃癌浸润深度、TNM分期和淋巴结转移均有关。在淋巴结转移灶中均可检出CD44v6呈高表达。提示CD44v6高表达可能与胃黏膜上皮细胞的恶性转化及胃癌转移相关^[65,66]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9在肠型胃癌中的阳性表达率显著高于弥漫型胃癌^[67]。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在肠型胃癌组织中新生血管表达明显高于弥漫型胃癌, 在有血管侵犯的胃癌组织中新生血管表达高于无血管侵犯者, 而与浸润深度、淋巴结转移和淋巴管侵犯均无关。PSMA可能是一种比较特异的新生血管标志物, 将成为一种胃癌治疗的新靶点。

转录抑制因子Snail在弥漫型胃癌细胞系中高表达^[68]。PTEN蛋白在弥漫型胃癌组织中低表达, 其表达下调与肿瘤浸润深度、TNM分期和脉管浸润有关。p-AKT蛋白表达与Lauren分型无关, 但与淋巴结转移有关^[69]。

另有研究表明Lauren分型中肠型胃癌的平均血红蛋白水平低于弥漫型和混合型胃癌, 但无统计学差异^[70]。

5 讨论

Lauren分型是以组织形态结构和细胞生物学特性为基础的, 不同Lauren分型的胃癌其形态结构和生物学行为、流行病学、分子机制等均不相同。根据Lauren分型标准将胃癌分为肠型、弥漫型和混合型胃癌。Lauren分型标准简便明了, 可重复性高, 更能反映胃癌患者的性别比例及年龄分布。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为个体化治疗提供依据, 血清CA199水平差异对胃癌的早期诊断有重要意义。胃镜

活检对胃癌Lauren分型的术前、术后诊断符合率可达80%, 对手术治疗有重要的临床价值。因此Lauren分型在胃癌病理诊断中占有重要地位。

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一个主要类型, 有报道弥漫型胃癌占胃癌总数的近一半, 多发于青年女性, 细胞分化程度差, 呈弥漫性生长, 易发生腹膜转移和淋巴结转移, 预后差。其发病受遗传性因素影响大, 受环境因素影响较小, 呈现出一定的家族聚集性, 是青年胃癌的主要类型。结合弥漫型胃癌上述特点, 目前胃癌相关治疗方案疗效欠佳, 因其多见于青年人群, 因此对家庭、社会影响较大, 加重了社会负担。因此在胃癌相关研究中应加强这一方面的研究。

弥漫型胃癌的治疗方案同其他胃癌治疗相类似, 均包括手术治疗和放疗、化疗等方面, 近年来又兴起生物治疗如免疫治疗。因弥漫型胃癌多呈弥漫型生长, 且易发生腹膜和淋巴结转移, 故手术方式多以根治性全胃切除为主, 淋巴结清扫对获得手术的根治性效果是非常重要的。当有其他脏器转移且无明显手术禁忌时可考虑行联合脏器切除术, 但术前应充分评估转移病灶情况及患者对手术的耐受能力, 切忌开展不能提高患者生活质量、延长存活时间的手术。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 当病灶面积较大时切不可强求胃部分切除, 切缘距瘤体边缘应>10 cm, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。

对于弥漫型胃癌, 手术后化疗是至关重要的。不同类型胃癌对不同药物反应不同。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据。5-Fu是一线化疗方案中的基础药物, 伊立替康联合S-1对于弥漫型胃癌效果更可靠。卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗对弥漫型胃癌无明显优势。近年来新出现的胃癌免疫治疗对胃癌的预后产生了较大的影响, 其主要是通过增强免疫系统杀灭肿瘤的能力来治疗肿瘤, 即通过刺激肿瘤特异性免疫应答, 阻断免疫抑制信号通路, 进而增强抗肿瘤免疫来治疗肿瘤, 目前常用的细胞有树突状细胞(dendritic cells, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、自然杀伤细胞(nature

killer, NK)等. 该治疗操作简便、无需住院是其优势, 但治疗技术要求高、费用高, 还没有得到普遍应用.

如前所述, 术前Lauren分型对胃癌的手术治疗及化疗均有极为重要的指导意义. 因此在胃癌术前准备过程中应明确其Lauren分型. 胃癌常用诊断手段包括胃镜并活检、影像学检查、分子水平检查等, 目前结合相关资料在术前确定Lauren分型是完全可行的. 在明确分型基础上采取最有效的手术、化疗方案, 将最大程度上提高疗效, 改善预后, 延长存活时间, 提高生活质量.

尽管国内外对弥漫型胃癌有很多研究, 但由于弥漫型胃癌分化程度差、易于转移等自身特点导致了目前其治疗效果仍不满意, 在很多方面需要进一步加强研究. 肿瘤分期对治疗效果影响巨大, 而弥漫型胃癌诊断时多处于晚期, 故如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 弥漫型胃癌分子水平的研究对指导治疗尤其是化疗药物的选择有重要意义, 因此需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

6 参考文献

- Nardone G. Molecular basis of gastric carcinogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 17 Supple s2: 75-81 [DOI: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.10.x]
- Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 765-770 [PMID: 15214826]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A, Yang HK, Kim WH, Reeve AE, Martin I, Guilford P. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 2480-2489 [PMID: 17363565 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3021]
- 陈凇, 张勇, 卫勃, 赵向阳, 李涛. 2335例胃癌外科治疗的临床分析. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 421-424
- Pattison S, Mann GB, Crosthwaite G, Lade S, Mitchell C, Leong T, Busuttill RA, Boussioutas A. Predictors of outcome after surgery for gastric cancer in a Western cohort. *ANZ J Surg* 2016; 86: 469-474 [PMID: 25388659 DOI: 10.1111/ans.12915]
- Guo P, Li Y, Zhu Z, Sun Z, Lu C, Wang Z, Xu H. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol* 2013; 34: 1027-1035 [PMID: 23319074 DOI: 10.1007/s13277-012-0642-6]
- Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, Markmann HU, Nehls O, Denzlinger C. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. *Onkologie* 2011; 34: 682-686 [PMID: 22156447 DOI: 10.1159/000334545]
- Nam MJ, Oh SJ, Oh CA, Kim DH, Bae YS, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. Frequency and predictive factors of lymph node metastasis in mucosal cancer. *J Gastric Cancer* 2010; 10: 162-167 [PMID: 22076181 DOI: 10.5230/jgc.2010.10.4.162]
- Stiekema J, Cats A, Kuipers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 686-693 [PMID: 23498364 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.026]
- Qiu M, Zhou Y, Zhang X, Wang Z, Wang F, Shao J, Lu J, Jin Y, Wei X, Zhang D, Wang F, Li Y, Yang D, Xu R. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 823 [PMID: 25380654 DOI: 10.1186/1471-2407-14-823]
- 隋洛骅, 张良明. Lauren分型肠型和弥漫型胃癌的临床特点及预后的分析. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 1841-1843
- Yu J, Ebert MP, Miehlke S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdörffer E, Malfertheiner P. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; 46: 639-644 [PMID: 10764706]
- Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 239-248 [PMID: 19271114 DOI: 10.1007/s00535-009-0014-1]
- Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 256-263 [PMID: 20066747 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.256]
- Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 346-351 [PMID: 10864341 DOI: 10.1007/s10434-000-0346-9]
- 燕速, 李斌, 马旭祥, 马颖才, 熊元治, 郭新建, 马玉滨, 于鹏杰, 吴俊麒, 谢大伟, 赵君慧, 吴慧贤. 河湟

同行评价

本文从弥漫性胃癌的流行病学、诊断及治疗、影响疗效及预后的因素、生物学行为的变化等数个方面进行了综述, 分析了弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 并作了较为全面、详尽的分析和阐述. 该文对弥漫性胃癌的基础研究及临床治疗均有一定的指导意义, 有较好的学术价值.

- 谷地青年型胃癌临床病理特征分析. 肿瘤防治研究 2015; 42: 502-505
- 18 Jónasson L, Hallgrímsson J, Olafsdóttir G. Gastric carcinoma: correlation of diagnosis based on biopsies and resection specimens with reference to the Laurén classification. *APMIS* 1994; 102: 711-715 [PMID: 7946275 DOI: 10.1111/j.1699-0463.1994.tb05224.x]
- 19 Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26: 137-140 [PMID: 11865338 DOI: 10.1007/s00268-001-0195-0]
- 20 Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88: 921-932 [PMID: 10679663]
- 21 Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 153-165 [PMID: 15895448]
- 22 Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-674 [PMID: 16997151]
- 23 Yoon SN, Roh SA, Cho DH, Kim MB, Hyun YL, Ro S, Kim BS, Kim SY, Kim YS, Kim JC. In vitro chemosensitivity of gastric adenocarcinomas to histone deacetylase inhibitors, compared to established drugs. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 657-662 [PMID: 20698245]
- 24 Jeong SH, Han JH, Kim JH, Ahn MS, Hwang YH, Lee HW, Kang SY, Park JS, Choi JH, Lee KJ, Sheen SS, Lim HY. Bax predicts outcome in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin palliative chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 131-138 [PMID: 20503071]
- 25 Liu HF, Liu WW, Fang DC, Men RP. Expression and significance of proapoptotic gene Bax in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 15-17 [PMID: 11819375]
- 26 Gryko M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kamocki Z, Zaręba K, Kemona A, Kędra B. Immunohistochemical assessment of apoptosis-associated proteins: p53, Bcl-xL, Bax and Bak in gastric cancer cells in correlation with clinical and pathomorphological factors. *Adv Med Sci* 2012; 57: 77-83 [PMID: 22440942 DOI: 10.2478/v10039-012-0012-z]
- 27 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 28 Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. *Radiol Oncol* 2009; 43: 274-281 [DOI: 10.2478/v10019-009-0035-7]
- 29 Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, Wang G, Mieno H, Nemoto M, Shibata T, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 67-75 [PMID: 23801337 DOI: 10.1007/s10120-013-0253-y]
- 30 Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000; 7: 841-846 [PMID: 10854555]
- 31 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.012]
- 32 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăsoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105, α-SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015 DOI: 10.2307/492193]
- 33 Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80 [PMID: 21340666 DOI: 10.1007/s10120-011-0009-5]
- 34 Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W, Sakata Y, Taguchi T. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 90-95 [PMID: 12111584 DOI: 10.1007/s101200200015]
- 35 Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohnoe S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2008; 38: 1013-1020 [PMID: 18958560 DOI: 10.1007/s00595-008-3769-8]
- 36 Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 83-97 [PMID: 2669141]
- 37 魏志刚, 卿三华. 腹腔热灌注化疗治疗胃肠癌. 世界华人消化杂志 2006; 14: 134-137
- 38 Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]

- 39 胡增强, 杜昱雷, 赵琪, 窦静, 王新胜. 持续恒温循环热灌注化疗治疗腹腔恶性积液的临床研究. 白求恩军医学院学报 2007; 7: 366-367
- 40 Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, Niwa T, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Ushijima T, Ichinose M. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 488-497 [PMID: 23292007 DOI: 10.1007/s10120-012-0230-x]
- 41 白鸽, 初建虎, 郑超, 马乐, 包永兴. 胃癌Lauren分型临床特点及预后分析. 新医学 2015; 46: 682-684
- 42 Jeon CH, Kim IH, Chae HD. Prognostic value of genetic detection using CEA and MAGE in peritoneal washes with gastric carcinoma after curative resection: result of a 3-year follow-up. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e83 [PMID: 25192488 DOI: 10.1097/MD.0000000000000083]
- 43 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. 中华病理学杂志 2010; 39: 266-269
- 44 Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]
- 45 Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 585-592 [PMID: 21332554 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06487.x]
- 46 Kroepil F, Dulian A, Vallböhmer D, Gedder H, Krieg A, Vay C, Topp SA, am Esch JS, Baldus SE, Gires O, Knoefel WT, Stoecklein NH. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer. *BMC Res Notes* 2013; 6: 253 [PMID: 23830302 DOI: 10.1186/1756-0500-6-253]
- 47 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]
- 48 FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, 2010
- 49 何裕隆. 胃癌病理分型研究进展. 中国实用外科杂志 2005; 25: 438-440
- 50 Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, Machado JC, Pinto E, Seruca R, Halling K, MacLeod P, Powell SM, Jackson CE, Ponder BA, Caldas C. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-4089 [PMID: 9751616]
- 51 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436-444 [PMID: 20591882 DOI: 10.1136/jmg.2009.074237]
- 52 江慧, 宋纯, 张桂荣. HER2阳性胃癌临床病理特征分析. 中国肿瘤 2014; 23: 421-425
- 53 储婧, 秦蓉, 王娜娜, 王弦, 陈满丽, 张晖, 年建泽. 胃癌及癌旁组织中CDX2和claudin-3的表达及其意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 1280-1285
- 54 Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett* 2002; 176: 47-55 [PMID: 11790453 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00753-4]
- 55 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734 [PMID: 14557879 DOI: 10.1007/s00432-003-0499-6]
- 56 易伟, 胡志前, 龚振斌. Ki-67抗原和p53蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 664-667
- 57 刘伟, 余英豪, 欧阳学农, 王烈, 武一曼, 陈娟, 熊玺生. P53和Ki67在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 367-373
- 58 Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-475 [PMID: 15297939]
- 59 苏林, 辛彦. E-cadherin和FSP-1/S100A4在胃癌及其癌前病变中的表达与临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2903-2908
- 60 Hara T, Ooi A, Kobayashi M, Mai M, Yanagihara K, Nakanishi I. Amplification of c-myc, K-sam, and c-met in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998; 78: 1143-1153 [PMID: 9759658]
- 61 Weaver BP, Zhang Y, Hiscox S, Guo GL, Apte U, Taylor KM, Sheline CT, Wang L, Andrews GK. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration. *PLoS One* 2010; 5: e13158 [PMID: 20957146 DOI: 10.1371/journal.pone.0013158]
- 62 徐志远, 程向东, 杜义安, 黄灵. ZIP4蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 肿瘤学杂志 2013; 19: 476-479
- 63 Hong RL, Lee WJ, Shun CT, Chu JS, Chen YC. Expression of CD44 and its clinical implication in diffuse-type and intestinal-type gastric adenocarcinomas. *Oncology* 1995; 52: 334-339 [PMID: 7539903 DOI: 10.1159/000227485]
- 64 Dämmrich J, Vollmers HP, Heider KH, Müller-Hermelink HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med (Berl)* 1995; 73: 395-401 [PMID: 8528741 DOI: 10.1007/BF00240138]
- 65 徐胜军, 胡炳奎, 凌志强, 赵挺. CD44v6在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普外基础与临床 2006; 13: 42-44
- 66 Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, Hayase S, Kofunato Y, Sato Y, Miyamoto K, Nakamura I, Ohki S, Sekikawa K, Takenoshita S. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *Oncol Rep* 2009; 22: 745-755 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]

- 19724852]
- 67 李文会, 辛彦. KiSS-1和MMP-9在胃癌及其癌前病变中的表达和临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2464-2469
- 68 贺宏勇, 汪学非, 沈振斌, 陈伟东, 孙益红. 转录抑制因子Snail表达与胃癌Lauren分型的关系研究. 中华
- 69 薛鹏, 周翥, 李宁, 李敏, 王理伟. 胃癌中PTEN和p-AKT蛋白的表达及其临床意义与预后分析. 肿瘤 2012; 32: 281-285
- 70 赵俞玲, 王秀丽. 647例胃癌Lauren分型临床与病理特点研究. 长春: 吉林大学, 2014: 23-24

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*l*n-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键

刘端勇, 赵海梅

刘端勇, 赵海梅, 江西中医药大学生命科学院方剂教研室
江西省南昌市 330004

赵海梅, 副教授, 主要从事溃疡性结肠炎与中药免疫药理方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460679, 81260595; 2014年度国家留学基金委地方合作基金资助项目, Nos. 201408360106, 201408360110.

作者贡献分布: 刘端勇与赵海梅共同完成本文.

通讯作者: 赵海梅, 副教授, 330004, 江西省南昌市兴湾大道818号, 江西中医药大学生命科学院方剂教研室.
haimei79@163.com
电话: 0791-79118923

收稿日期: 2016-02-11
修回日期: 2016-02-27
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-06-18

Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease

Duan-Yong Liu, Hai-Mei Zhao

Duan-Yong Liu, Hai-Mei Zhao, Department of Prescription, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460679 and 81260595; Fund for Visiting Scholars of Chinese Scholarship Council and Jiangxi Province, Nos. 201408360106 and 201408360110.

Correspondence to: Hai-Mei Zhao, Associate Professor,

Department of Prescription, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 818 Xingwan Road, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China. haimei79@163.com

Received: 2016-02-11
Revised: 2016-02-27
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-06-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a kind of worldwide refractory disease with a high recurrence rate. However, traditional Chinese medicine for IBD is associated with a better therapeutic effect and a lower recurrence rate, although the mechanism is still unclear. It is known that the Notch signaling pathway interacts with mTOR and regulates the body's immune level and cell energy, which is closely related with morbidity of IBD. These hint that axis of immune response and energy metabolism mediated by the Notch/mTOR signaling pathway is possibly a pivotal mechanism for traditional Chinese medicine to prevent IBD.

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

Key Words: Notch; Mammalian target of rapamycin; Inflammatory bowel disease; Immune; Energy metabolism; Traditional Chinese medicine

Liu DY, Zhao HM. Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2617-2624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2617.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2617>

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)是世界性难治疾病, 现代医学多采用氨基水杨酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂类等治疗, 存在复发率较高的困境, 中医药治疗效果好, 复发率低但发病机制不明.

■同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研究前沿

Notch-mTOR信号对免疫细胞的生存、发育、发展、成熟、分化、转输、功能及能量代谢的调节是该领域亟待研究的问题。

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是世界性难治性疾病,其难治在于高复发率。中医药治疗IBD疗效高且复发率低,但作用机制不明,然Notch与mTOR信号间相互关联,且通过各种途径调控机体免疫水平和细胞能量代谢变化,并与IBD的发作密切相关,提示调控Notch-mTOR信号介导免疫与能量轴变化可能是探索中医药预防和防止IBD复发的可能突破口和有效策略。

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

关键词: Notch; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 炎症性肠病; 免疫; 能量代谢; 中医药

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性结肠炎症,高复发率是其难治点之一,中医药治疗疗效较高且复发率低,但机制不明。Notch/mTOR信号关乎与IBD发病密切相关的免疫水平和能量代谢,表明Notch-mTOR信号是探索中医药预防IBD复发的可能突破点和机会。

刘端勇, 赵海梅. Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2617-2624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2617.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2617>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)为世界性难治病之一,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),临床多表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛、呈反复发作的慢性病程。治疗过程中溃疡愈合并不难,难于在溃疡愈合之后,极易复发,因此高复发率是现代医学治疗UC的主要困境之一,而传统中医学通过辨证论治不仅明显提高疗效,而且复发率明显降低,但其预防机制不明。

1 IBD治疗的难点与中医药优势

随着分子生物学和免疫学的研究进展,IBD的治疗方法不断更新,其内科治疗药物主要有氨基水杨酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂类、抗菌药物类、微生态制剂、生物免疫制剂等等。作为IBD治疗的经典药物氨基水杨酸

类药物如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、4-氨基水杨酸等都是轻中度IBD和重症患者使用激素后缓解期的首选药物,疗效也相对较好,但据不完全统计IBD患者首次缓解后1-5年内仍然有30.6%-85.0%的复发率^[1]。也有研究表明,即使联合给药同样存在较高的复发率,如奥替溴安联合美沙拉嗪缓释片给药半年内复发率为34.4%^[2,3],甚至包括生物免疫制剂也不例外^[4]。尽管治疗UC药物种类繁多,总有效率较高,但其复发率随着时间的推移不断提高、并且与剂量成反比,使得现代医学治疗陷入了困境,可谓举步维艰。而中医药则不同,同等情况下比较发现,复发率明显下降。如陆琳琳等^[5]采用多中心随机对照方法观察204例活动期UC患者,经规范治疗后155例进入缓解期,给予中医序贯疗法或美沙拉嗪维持治疗,发现单纯中药治疗组半年内复发率为8.1%,而美沙拉嗪对照组则高达23.3%;同时付东亮^[6]用通过辨证论治采用中药内服联合灌肠治疗UC187例,其复发率仅为10.6%,明显低于柳氮磺吡啶治疗术20.4%的复发率,且干丽红^[7]通过辨证论治采用中医序贯法治疗UC患者80例,其复发率仅为5%,同等采用柳氮磺吡啶治疗的复发率高达37.5%,而齐相芬等^[8]采用自拟愈溃方治疗UC患者发现其复发率仅为10.0%明显低于美沙拉嗪治疗时的复发率28.6%,从而提示中医药治疗UC可明显降低其复发率。

2 IBD发病的免疫学与能量代谢之间的关系

结肠上皮结构被破坏是IBD的共同病理特征之一。细胞间连接是结肠上皮屏障结构的重要组成部分,上皮细胞的完整和充盈,以及细胞间连接都是由actin细胞骨架支撑^[9],而actin网络则由足够的ATP支持保持张力^[10,11]。ATP的耗竭将引起actin细胞骨架的萎缩、断裂、减少,进而导致细胞萎缩或细胞间连接破坏,最终导致细胞间隙加大,结肠黏膜上皮间通透性增加,细菌和抗原等致炎因素进入黏膜下层,诱导炎症损伤^[12,13]。作为ATP的生产车间,线粒体异常和ATP合成酶5B、抑制素PHB、磷酸冰糖异构酶等相关蛋白低表达,都可导致ATP合成下降,能量水平下降、actin解聚、紧密连接断裂、结肠上皮细胞凋亡加速,进而破坏结肠上皮的完整性,这一机制提示改善线粒体

功能, 补充能量成为治疗IBD的重要思路, 且Dashdorj等^[14]通过补充能量或使用线粒体靶向抗氧化剂, 保护或降低线粒体消耗, 提高ATP水平, 并明显抑制结肠黏膜损伤所证明^[15,16]。

同样, 能量代谢与机体免疫功能状态密切相关。ATP是最重要的代谢产物之一, 也是一种重要的信号分子, 一般情况下是在胞内由线粒体合成, 具有参与包括免疫细胞在内所有细胞的生存、黏附、增殖、分化及迁移等功能。而由细胞凋亡释放的ATP可诱导树突状细胞细胞表面的CD40、CD80、CD83及CD86分子表达上调, 从而促进树突状细胞的成熟^[17], 且不同浓度的胞外ATP可双向调节CD4⁺ T细胞和Treg细胞的功能, 浓度为250 nmol/L时刺激细胞增殖、细胞因子释放和黏附分子表达, 从而增强免疫效应, 但浓度在1 mmol/L时则诱导细胞凋亡并抑制CD4⁺ T细胞的活性, 也可显著活化Treg细胞, 从而产生免疫抑制作用^[18]。由此可见, ATP生成、释放和调控免疫系统形成一个复杂网络, 胞内的ATP有助于维持正常免疫细胞的功能, 胞外的ATP则可多角度兴奋或抑制免疫状态。

免疫因素在IBD发病过程扮演了重要角色, 虽纷繁复杂, 却也已为世人所公认^[19,20]。引起IBD发病的免疫学机制异常复杂, 但概而言之, 多为免疫系统内环境平衡被打破, 比如几种相互制约的免疫细胞水平或细胞因子水平平衡被打破, 或某些免疫细胞过度增殖或水平低下, 或某些致炎因素过度兴奋或抑炎因素过度抑制, 产生异常免疫反应, 免疫复合物在外周或局部聚集, 诱导炎症反应发生, 从而诱发黏膜损伤。常见有Th1/Th2细胞水平^[21,22]、Treg/Th17细胞^[23,24]、或DC^[25,26]、或自然杀伤细胞^[27]、或巨噬细胞^[28]等, 也有上皮细胞^[29]、M细胞^[30]等。无论凋亡或坏死细胞释放出的ATP, 还是线粒体合成ATP的途径及其作用是当前癌症和癌前疾病的免疫学治疗和研究的热点^[31]。而干预ATP水平和信号表达在IBD发病和治疗中的作用研究相对较少。

3 Notch-mTOR信号介导对免疫学与能量代谢轴之间的调控

3.1 Notch-mTOR通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 属于磷脂酰肌

醇激酶相关激酶(PIKK)家族, 包括mTOR复合体1(mTOR complex 1, mTORC1)和mTORC2, 现代研究^[32,33]表明, 其不仅是细胞生长和营养的调节中心, 也是细胞能量感受调节分子。其通过感知能量状态, 调控下游信号通路, 影响能量水平, 从而调节细胞新陈代谢及细胞周期, 或促进代谢相关基因表达, 重组细胞骨架等, 进而调节细胞形态、生长、运动和功能发挥^[34]。

Notch基因是1917年Morgan等从果蝇体内发现, Notch信号广泛参与细胞增殖、分化和凋亡、免疫细胞的发育和部分组织器官的稳定运行等一系列生理病理过程, 是一条相对保守的信号通路^[35-37]。在哺乳动物Notch信号由4个Notch受体(Notch1-4)、5个配体(Delta-like1, 3, 4和Jagged1, 2)和细胞内效应器3部分组成。其与mTOR信号之间的调控关系十分复杂且不甚清楚, 但其网路结构中, 有人认为Notch信号位于PI3K/AKT/mTOR的上游可上调mTOR通路, 其下游靶基因Hes/可以抑制PTEN的表达, 或抑制MAPK, 从而正性调节PI3K/AKT/mTOR信号活化^[38,39]。

3.2 Notch-mTOR通路与能量代谢 mTOR信号调节细胞能量代谢涉及4个方面: (1)调节线粒体功能。mTORC1通过磷酸化其下游两个信号分子(4E-BPs和S6Ks), 能刺激mRNA的翻译, 促进脂质合成等代谢过程^[40-42], 或调控PGC-1 α 和HIF-1 α 等线粒体转录因子, 控制能量代谢^[43], 或直接磷酸化Bcl-xl等线粒体蛋白^[44], 或参与糖酵解通量和线粒体呼吸平衡^[45,46], 从而调控线粒体的活性, 提高ATP产量; (2)调节能量平衡, 主要通过mTORC2促进胰岛素分解脂质和葡萄糖转运^[47], 或通过内涵体/溶酶体蛋白复合体根据能量水平高低要求与AMPK交互作用调节能量平衡^[48,49]; (3)整合氨基酸和能量感应通路来实现, 亮氨酸等氨基酸可通过RagGTPase活化mTORC1, 或促进mTORC1转移到溶酶体并活化, 进而调节能量代谢^[50-52]。

Notch直接调节ATP的研究尚且鲜见, 但2014年*Nature medicine*杂志根据Bi等^[53]论文发表专门评述, 指出抑制Notch信号可诱导脂肪褐色变, 提高全身葡萄糖耐受和胰岛素敏感性, 进而抑制体质量增加, 提示调控Notch信号可以调节能量代谢^[54]。当然Notch信号调控能量代谢的确切机制和水平尚不清楚, 还有待于从

■ 相关报道

Bhonde等表明mTOR信号活化与IBD病密切相关, 同时Zheng等也表明通过Notch信号途径有效抑制Hatch1表达可致结肠杯状细胞损伤, 均提示mTOR-Notch信号是治疗炎症性肠病的有效途径。

■ 创新盘点

本文系统阐述了Notch-mTOR信号间的相互关系, 以及Notch-mTOR信号与免疫水平、细胞能量代谢以及分别与炎症性肠病IBD发病之间的相关性。调控Notch-mTOR信号介导免疫与能量轴变化可能是探索中医药预防和防止IBD复发的可能突破口和有效策略。

线粒体调控机制和胞内外ATP产生及信号等途径开展研究。

由此可见, 无论是单独mTOR信号还是Notch信号都可以从不同角度调节能量代谢, 鉴于Notch与mTOR信号之间的关系, Notch与mTOR形成信号转导通路关联已经被证实, 因此Notch-mTOR通路能量代谢之间, 极有可能形成Notch-mTOR-能量轴, 共同调节能量代谢, 进而影响细胞生长发育和组织稳定性。

3.3 Notch-mTOR通路免疫 Notch-mTOR通路对免疫系统的发育、成熟、功能分化和转运分布是十分复杂而灵活多变的, 其自身调节和外界干扰相互影响, 共同干预调节机体免疫状态。关键之处简述如下, mTOR能调节T细胞、B细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等等免疫细胞, 是一种重要的免疫功能调节因子。淋巴细胞的活化需要大量的蛋白质、核苷酸和脂质等物质, 通过糖酵解氧化方式等方式完成, 而这一过程中需要大量的调节转录因子(KLF2和FOXOs)维持, 而这些转录因子都可以被mTOR信号所抑制, 从而调控淋巴细胞的新陈代谢, 影响淋巴细胞的分化、成熟和功能的实现^[55,56]。在T细胞运输方面, 趋化因子CD62L和CCR7的表达因子mTOR以及Akt的活化作用而减少, 究其原因主要在于mTORC2激活Akt导致FOXOs失活和KLF2的低表达, 进而使得在淋巴结中被活化的效应细胞转移到组织中^[57]。这一过程也受鞘氨醇1-磷酸盐受体1(sphingosine-1-phosphate, S1P1)调节, S1P1信号活化并激活mTOR, 促使Th1生成以及中和Treg分化^[58,59]。而B细胞的存活增殖、分化成熟也都与mTOR信号相关, mTOR信号可通过调节白介素(interleukin, IL)-7信号和PI3K/Akt信号干预, IL-7信号活化则促进前体B细胞的存活^[60], 而PI3K/Akt信号则通过活化B细胞信号受体, 促进B细胞活化, 或通过mTOR信号灭活FOXO1, 进而减少B细胞活化^[61]。当然mTOR信号更为熟悉的是通过其下游S6Ks以及4EBPs调节细胞周期蛋白, 调节免疫细胞分化和成熟^[62]。

而Notch对固有性和适应性免疫细胞的发育和功能均有调节作用, 其免疫调节多由其配体及其靶基因激活Notch信号参与完成, 如通过Deltalike1和Deltalike4诱导巨噬细胞产生和分泌IL-1 β 、IL-6等细胞因子^[63]; 通过活化其靶基因Hes1和Deltex激活巨噬细胞^[64,65], 通过

Jagged1激活Notch信号促进树突状细胞分化, 而Deltalike1激活Notch信号反而抑制树突状细胞分化^[66]。Notch信号也可通过Notch/RBP-J κ 信号促进CD4⁺ T细胞向Th1/Th2细胞的分化, 调节 $\gamma\delta^+$ T细胞的发生和迁移, 调节 $\alpha\beta^+$ T细胞和B细胞的成熟^[67,68], 并通过上调TGF- β 水平增强Treg细胞的抑制功能^[69]。尽管各自调控免疫系统的机制尚未完全明确, 但Notch-mTOR可从不同角度调控免疫细胞的生理状态和功能发挥是不争事实, 其激活与否、及激活程度可重塑免疫系统, 因而其与多种免疫性疾病如IBD、肿瘤、炎症感染等发病密切相关。

4 IBD发病与Notch-mTOR信号之间关联

Notch-mTOR信号调控免疫细胞发育成熟与分化转输的机制尚不明确, 其能否从能量转换角度干预免疫系统功能状态是当前研究热点, 其在IBD的发病机制研究中尚且不多。研究^[70]表明mTOR抑制剂可显著抑制葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导性结肠炎小鼠体质量下降, 出血指数和疾病指数升高, 结肠长度延长, 缓解病理性水肿、降低炎症细胞浸润程度, 同时显著降低和干扰素- γ 产量, 抑制mTOR蛋白及其下游p70S6K1和4E-BP1表达, 提示mTOR信号与实验性结肠炎发病密切相关, 且抑制mTOR信号有效治疗结肠炎。同时在DSS小鼠模型, 结肠黏膜Notch信号受体Jagged1 mRNA、Deltalike 1 mRNA和Deltalike 4 mRNA表达显著升高^[71]。Notch信号调节细胞命运, 其主要肠干细胞表达, 可上调转录抑制因子Hes-1表达、抑制Match-1表达, 研究^[72]表明在CD患者结肠黏膜表面Math-1、KLF4表达升高, 而Hes-1表达则下降, 表明通过Notch信号抑制Match-1的表达, Hes-1的升高是关键, 且是结肠杯状细胞损伤减少的关键因素所在。在UC的不同阶段, Hes1异常升高, 伴CDX2水平下降, 并通过Notch信号途径有效抑制Hatch1表达, 导致结肠杯状细胞损伤^[73]。尽管目前研究不多, 但也表明mTOR和Notch信号在以各自不同的方式参与IBD的发病, 并在其发病过程中发挥重要作用。

5 中医药调控Notch-mTOR信号关联免疫和能量轴的潜在价值

我们的前期基础已经发现, 在三硝基苯磺酸

(trinitro-benzenesulfonic acid, TNBS)/乙醇复合法诱导的结肠炎大鼠结肠黏膜中, ATP浓度显著下降、而ADP/ATP和AMP/ATP比值显著升高, 同时ATP5D蛋白和p-MAPK表达明显下降, 且F-actin分布明显减少, 细胞缝隙连接蛋白occludin表达下降, 伴结肠微循环障碍, 提示在TNBS诱导的结肠炎大鼠结肠上皮细胞中ATP水平显著下降, 导致F-actin细胞骨架支撑作用减弱, 细胞间缝隙加大, 结肠通透性增加, 致炎因子等进入黏膜上皮下层, 炎细胞渗出造成结肠黏膜炎性损伤。同时经黄芪建中丸给药治疗后, 上述变化趋势均造逆转, 同时结肠黏膜病理损伤明显缓解, 病理损伤分数、结肠上皮微循环障碍改善, 提示黄芪建中丸有效治疗TNBS诱导的结肠炎的可能途径是通过改善调节结肠上皮细胞能量代谢状态, 促进结肠上皮细胞修复、再生, 提高结肠上皮的屏障功能实现的^[74]。也有研究者采用该模型并用乌梅丸干预治疗发现, 结肠上皮杯状细胞大量丢失的同时, 结肠上皮细胞Notch-1、Hes-1 mRNA表达显著增强, Math-1 mRNA表达明显降低, 而经不同剂量的乌梅丸治疗后, 结肠上皮细胞Notch-1、Hes-1 mRNA表达明显降低, Math-1 mRNA表达显著增高, 提示乌梅丸可通过抑制Notch-1信号的过度活化, 调节Hath-1和Math-1基因之间的平衡, 促进结肠黏膜屏障的修复和肠上皮的再生而治疗IBD^[75]。

Notch-mTOR信号通路调控免疫状态和介导细胞能量代谢, 尽管干预Notch-mTOR信号治疗IBD鲜见报道, 但其与IBD发病密切相关性, 提示调控Notch-mTOR信号途径是预防和阻止IBD反复发作及其新药研发的有效策略和思路。但Notch-mTOR信号与IBD发病间的暗箱机制还有于进一步揭示, 因此从Notch-mTOR信号调控免疫-能量轴探索IBD发病机制, 势必成为将来IBD机制研究和新药开发的研究热点。尤其是中医药对IBD复发具有良好地预防临床效果, 但其作用机制不明, 因此, Notch-mTOR信号是探索中医药预防IBD复发的可能突破点和机会。

6 参考文献

- 1 Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, Cho YK, Yu CS, Choi KS, Chung JW, Kim B, Choi KD, Kim JH. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm*

- 2 *Bowel Dis* 2007; 13: 278-283 [PMID: 17206722 DOI: 10.1002/ibd.20015]
- 3 戴禄寿, 谢军培, 江拥军. 奥替溴安联合美沙拉秦缓释片治疗溃疡性结肠炎临床研究. *临床军医杂志* 2012; 40: 791-792
- 4 苏伟明. 奥硝唑联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床合理用药* 2011; 5: 20-21
- 5 纪桂贤. 溃疡性结肠炎治疗进展. *中国误诊学杂志* 2011; 5: 3048-3050
- 6 陆珮琳, 沈洪, 张声生, 王垂杰, 赵文霞. 中医序贯疗法对溃疡性结肠炎维持缓解的疗效观察. *南京中医药大学学报* 2011; 27: 118-120
- 7 付东亮. 中药内服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎187例临床研究. *中国实用医药* 2012; 7: 27-28
- 8 干丽红. 中医序贯疗法维持治疗溃疡性结肠炎效果观察. *辽宁中医药大学学报* 2014; 16: 202-204
- 9 齐相芬, 张仁诚, 胡文平, 刘俊丽, 高文艳, 王长洪, 林一帆, 吴卓霖. 自拟愈溃方维持缓解脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 885-887
- 10 Lie PP, Cheng CY, Mruk DD. The biology of interleukin-1: emerging concepts in the regulation of the actin cytoskeleton and cell junction dynamics. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 487-500 [PMID: 21744066 DOI: 10.1007/s00018-011-0760-0]
- 11 Buelto D, Duncan MC. Cellular energetics: actin and myosin abstain from ATP during starvation. *Curr Biol* 2014; 24: R1004-R1006 [PMID: 25442847 DOI: 10.1016/j.cub.2014.09.004]
- 12 McCullagh M, Saunders MG, Voth GA. Unraveling the mystery of ATP hydrolysis in actin filaments. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 13053-13058 [PMID: 25181471 DOI: 10.1021/ja507169f]
- 13 Rodgers LS, Fanning AS. Regulation of epithelial permeability by the actin cytoskeleton. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2011; 68: 653-660 [PMID: 22083950 DOI: 10.1002/cm.20547]
- 14 姜旭光, 姜明霞, 王枫. 干扰上皮细胞能量代谢对炎症性肠病发病的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4393-4398
- 15 Dashdorj A, Jyothi KR, Lim S, Jo A, Nguyen MN, Ha J, Yoon KS, Kim HJ, Park JH, Murphy MP, Kim SS. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines. *BMC Med* 2013; 11: 178 [PMID: 23915129 DOI: 10.1186/17]
- 16 Wang A, Keita ÅV, Phan V, McKay CM, Schoultz I, Lee J, Murphy MP, Fernando M, Ronaghan N, Balce D, Yates R, Dicay M, Beck PL, MacNaughton WK, Söderholm JD, McKay DM. Targeting mitochondria-derived reactive oxygen species to reduce epithelial barrier dysfunction and colitis. *Am J Pathol* 2014; 184: 2516-2527 [PMID: 25034594 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.019]
- 17 Guo W, Liu W, Jin B, Geng J, Li J, Ding H, Wu X, Xu Q, Sun Y, Gao J. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol* 2015; 24: 232-238 [PMID: 25523461 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.12.009]
- 18 Ma Y, Adjemian S, Yang H, Catani JP, Hannani D, Martins I, Michaud M, Kepp O, Sukkurwala AQ, Vacchelli E, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer

■名词解释

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白: 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 其不仅是细胞生长和营养的调节中心, 也是细胞能量感受调节分子。

■同行评价

本文可能为中医药治疗IBD机制阐明了方向。本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映国内外胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- G. ATP-dependent recruitment, survival and differentiation of dendritic cell precursors in the tumor bed after anticancer chemotherapy. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24568 [PMID: 23894718 DOI: 10.4161/onci.24568]
- 18 TrabANELLI S, OcAdlíková D, Gulinelli S, Curti A, Salvestrini V, Vieira RP, Idzko M, Di Virgilio F, Ferrari D, Lemoli RM. Extracellular ATP exerts opposite effects on activated and regulatory CD4+ T cells via purinergic P2 receptor activation. *J Immunol* 2012; 189: 1303-1310 [PMID: 22753942 DOI: 10.4049/jimmunol.1103800]
- 19 姜雨薇, 金丹. 炎症性肠病免疫学发病机制研究进展. *延边大学医学学报* 2014; 37: 76-78
- 20 章丽雅, 杨芬, 刘伟, 许春娣, 夏振炜, 周同. 炎症性肠病与固有免疫调节. *现代免疫学* 2013; 33: 157-163
- 21 Heilmann RM, Suchodolski JS. Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Vet Immunol Immunopathol* 2015; 168: 131-134 [PMID: 26672910 DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.10.008]
- 22 Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567-577 [PMID: 23468464]
- 23 Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, Cho ML. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. *PLoS One* 2015; 10: e0135858 [PMID: 26360050 DOI: 10.1371/journal.pone.0135858]
- 24 Shin JY, Yoon IH, Lim JH, Shin JS, Nam HY, Kim YH, Cho HS, Hong SH, Kim JS, Lee WW, Park CG. CD4+VEGFR1(HIGH) T cell as a novel Treg subset regulates inflammatory bowel disease in lymphopenic mice. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 592-603 [PMID: 26211666 DOI: 10.1038/cmi.2015.71]
- 25 Wu W, He C, Liu C, Cao AT, Xue X, Evans-Marin HL, Sun M, Fang L, Yao S, Pinchuk IV, Powell DW, Liu Z, Cong Y. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut* 2015; 64: 1755-1764 [PMID: 25281418 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307980]
- 26 Zeng JQ, Xu CD, Zhou T, Wu J, Lin K, Liu W, Wang XQ. Enterocyte dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin expression in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 187-195 [PMID: 25574091 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.187]
- 27 Yadav PK, Chen C, Liu Z. Potential role of NK cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 348530 [PMID: 21687547 DOI: 10.1155/2011/348530]
- 28 Spaeth GL. Eastern European tumult: lessons for physicians. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 845 [PMID: 2630962]
- 29 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
- 30 Hamilton MJ, Frei SM, Stevens RL. The multifaceted mast cell in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2364-2378 [PMID: 25401721 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000142]
- 31 吴红艳, 王艳林. 细胞外ATP与肿瘤免疫. *生命的化学* 2013; 33: 644-647
- 32 Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253-262 [PMID: 11057898 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00117-3]
- 33 Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 596-603 [PMID: 16226444 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.09.009]
- 34 肖昊, 谭碧娥, 吴苗苗, 邵方元, 印遇龙. mTOR信号通路调节细胞能量代谢的机制. *中国科学: 生命科学* 2015; 45: 1124-1131
- 35 Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity* 2010; 32: 14-27 [PMID: 20152168 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.01.004]
- 36 Bassil R, Orent W, Elyaman W. Notch signaling and T-helper cells in EAE/MS. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 570731 [PMID: 24324509 DOI: 10.1155/2013/570731]
- 37 Espinoza I, Pochampally R, Xing F, Watabe K, Miele L. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1249-1259 [PMID: 24043949 DOI: 10.2147/OTT.S36162]
- 38 Mungamuri SK, Yang X, Thor AD, Somasundaram K. Survival signaling by Notch1: mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent inhibition of p53. *Cancer Res* 2006; 66: 4715-4724 [PMID: 16651424 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 39 Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, Ciofani M, Caparros E, Buteau J, Brown K, Perkins SL, Bhagat G, Agarwal AM, Basso G, Castillo M, Nagase S, Cordon-Cardo C, Parsons R, Zúñiga-Pflücker JC, Dominguez M, Ferrando AA. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 2007; 13: 1203-1210 [PMID: 17873882 DOI: 10.1038/nm1636]
- 40 Morita M, Gravel SP, Chénard V, Sikström K, Zheng L, Alain T, Gandin V, Avizonis D, Arguello M, Zakaria C, McLaughlan S, Nouet Y, Pause A, Pollak M, Gottlieb E, Larsson O, St-Pierre J, Topisirovic I, Sonenberg N. mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation. *Cell Metab* 2013; 18: 698-711 [PMID: 24206664 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.10.001]
- 41 Roux PP, Topisirovic I. Regulation of mRNA translation by signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a012252 [PMID: 22888049 DOI: 10.1101/cshperspect.a012252]
- 42 Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, Triantafellow E, Ma Q, Gorski R, Cleaver S, Vander Heiden MG, MacKeigan JP, Finan PM, Clish CB, Murphy LO, Manning BD.

- Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell* 2010; 39: 171-183 [PMID: 20670887 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.06.022]
- 43 Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leevers S, Griffiths JR, Chung YL, Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8: 224-236 [PMID: 18762023 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.07.007]
 - 44 Ramanathan A, Schreiber SL. Direct control of mitochondrial function by mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 22229-22232 [PMID: 20080789 DOI: 10.1073/pnas.0912074106]
 - 45 Durán RV, Oppliger W, Robitaille AM, Heiserich L, Skendaj R, Gottlieb E, Hall MN. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling. *Mol Cell* 2012; 47: 349-358 [PMID: 22749528 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.043]
 - 46 Lorin S, Tol MJ, Bauvy C, Strijland A, Poüs C, Verhoeven AJ, Codogno P, Meijer AJ. Glutamate dehydrogenase contributes to leucine sensing in the regulation of autophagy. *Autophagy* 2013; 9: 850-860 [PMID: 23575388 DOI: 10.4161/auto.24083]
 - 47 Kocalis HE, Hagan SL, George L, Turney MK, Siuta MA, Laryea GN, Morris LC, Muglia LJ, Printz RL, Stanwood GD, Niswender KD. Rictor/mTORC2 facilitates central regulation of energy and glucose homeostasis. *Mol Metab* 2014; 3: 394-407 [PMID: 24944899 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.01.014]
 - 48 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 132-141 [PMID: 21258367 DOI: 10.1038/ncb2152]
 - 49 Dunlop EA, Tee AR. The kinase triad, AMPK, mTORC1 and ULK1, maintains energy and nutrient homeostasis. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 939-943 [PMID: 23863160 DOI: 10.1042/BST20130030]
 - 50 Jewell JL, Kim YC, Russell RC, Yu FX, Park HW, Plouffe SW, Tagliabracchi VS, Guan KL. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science* 2015; 347: 194-198 [PMID: 25567907 DOI: 10.1126/science.1259472]
 - 51 Rebsamen M, Pochini L, Stasyk T, de Araújo ME, Galluccio M, Kandasamy RK, Snijder B, Fauster A, Rudashevskaya EL, Bruckner M, Scorzoni S, Filipek PA, Huber KV, Bigenzahn JW, Heinz LX, Kraft C, Bennett KL, Indiveri C, Huber LA, Superti-Furga G. SLC38A9 is a component of the lysosomal amino acid sensing machinery that controls mTORC1. *Nature* 2015; 519: 477-481 [PMID: 25561175 DOI: 10.1038/nature14107]
 - 52 Wang S, Tsun ZY, Wolfson RL, Shen K, Wyant GA, Plovnick ME, Yuan ED, Jones TD, Chanturanpong L, Comb W, Wang T, Bar-Peled L, Zoncu R, Straub C, Kim C, Park J, Sabatini BL, Sabatini DM. Metabolism. Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1. *Science* 2015; 347: 188-194 [PMID: 25567906 DOI: 10.1126/science.1257132]
 - 53 Bi P, Shan T, Liu W, Yue F, Yang X, Liang XR, Wang J, Li J, Carlesso N, Liu X, Kuang S. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nat Med* 2014; 20: 911-918 [PMID: 25038826 DOI: 10.1038/nm.3615]
 - 54 Gridley T, Kajimura S. Lightening up a notch: Notch regulation of energy metabolism. *Nat Med* 2014; 20: 811-812 [PMID: 25100522 DOI: 10.1038/nm.3650]
 - 55 Reinitz DM, Mansfield JM. Independent regulation of B cell responses to surface and subsurface epitopes of African trypanosome variable surface glycoproteins. *J Immunol* 1988; 141: 620-626 [PMID: 2454998 DOI: 10.1002/eji.201343920]
 - 56 Buckley AF, Kuo CT, Leiden JM. Transcription factor LKLF is sufficient to program T cell quiescence via a c-Myc-dependent pathway. *Nat Immunol* 2001; 2: 698-704 [PMID: 11477405 DOI: 10.1038/90633]
 - 57 Kerdiles YM, Beisner DR, Tinoco R, Dejean AS, Castrillon DH, DePinho RA, Hedrick SM. Foxo1 links homing and survival of naive T cells by regulating L-selectin, CCR7 and interleukin 7 receptor. *Nat Immunol* 2009; 10: 176-184 [PMID: 19136962 DOI: 10.1038/ni.1689]
 - 58 Carlson CM, Endrizzi BT, Wu J, Ding X, Weinreich MA, Walsh ER, Wani MA, Lingrel JB, Hogquist KA, Jameson SC. Kruppel-like factor 2 regulates thymocyte and T-cell migration. *Nature* 2006; 442: 299-302 [PMID: 16855590 DOI: 10.1038/nature04882]
 - 59 Liu G, Yang K, Burns S, Shrestha S, Chi H. The S1P(1)-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of T(H)1 and T(reg) cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 1047-1056 [PMID: 20852647 DOI: 10.1038/ni.1939]
 - 60 Lazorchak AS, Liu D, Facchinetti V, Di Lorenzo A, Sessa WC, Schatz DG, Su B. Sin1-mTORC2 suppresses rag and il7r gene expression through Akt2 in B cells. *Mol Cell* 2010; 39: 433-443 [PMID: 20705244 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.031]
 - 61 Limon JJ, Fruman DA. Akt and mTOR in B Cell Activation and Differentiation. *Front Immunol* 2012; 3: 228 [PMID: 22888331 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00228]
 - 62 Benhamron S, Tirosh B. Direct activation of mTOR in B lymphocytes confers impairment in B-cell maturation and loss of marginal zone B cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2390-2396 [PMID: 21674478 DOI: 10.1002/eji.201041336]
 - 63 Tsao PN, Wei SC, Huang MT, Lee MC, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Lipopolysaccharide-induced Notch signaling activation through JNK-dependent pathway regulates inflammatory response. *J Biomed Sci* 2011; 18: 56 [PMID: 21843347 DOI: 10.1186/1423-0127-18-56]
 - 64 Camelo S, Raoul W, Lavalette S, Calippe B, Cristofaro B, Levy O, Houssier M, Sulpice E, Jonet L, Klein C, Devedre E, Thuret G, Duarte A, Eichmann A, Leconte L, Guillonnet X, Sennlaub F. Delta-like 4 inhibits choroidal neovascularization despite opposing effects on vascular endothelium and macrophages. *Angiogenesis* 2012; 15: 609-622 [PMID: 22869002 DOI: 10.1007/s10456-012-9290-0]
 - 65 Wang YC, He F, Feng F, Liu XW, Dong GY, Qin HY, Hu XB, Zheng MH, Liang L, Feng L, Liang YM, Han H. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses. *Cancer Res* 2010; 70: 4840-4849 [PMID: 20501839 DOI: 10.1038/nm.3615]

- 10.1158/0008-5472.CAN-10-0269]
- 66 Lewis KL, Caton ML, Bogunovic M, Greter M, Grajkowska LT, Ng D, Klinakis A, Charo IF, Jung S, Gommerman JL, Ivanov II, Liu K, Merad M, Reizis B. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity* 2011; 35: 780-791 [PMID: 22018469 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.08.013]
- 67 Caton ML, Smith-Raska MR, Reizis B. Notch-RBP-J signaling controls the homeostasis of CD8-dendritic cells in the spleen. *J Exp Med* 2007; 204: 1653-1664 [PMID: 17591855 DOI: 10.1084/jem.20062648]
- 68 Iwahashi S, Maekawa Y, Nishida J, Ishifune C, Kitamura A, Arimochi H, Kataoka K, Chiba S, Shimada M, Yasutomo K. Notch2 regulates the development of marginal zone B cells through Fos. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 701-707 [PMID: 22293205 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.082]
- 69 Hue S, Kared H, Mehewish Y, Mouhamad S, Balbo M, Levy Y. Notch activation on effector T cells increases their sensitivity to Treg cell-mediated suppression through upregulation of TGF- β RII expression. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1796-1803 [PMID: 22585622 DOI: 10.1002/eji.201142330]
- 70 Bhonde MR, Gupte RD, Dadarkar SD, Jadhav MG, Tannu AA, Bhatt P, Bhatia DR, Desai NK, Deore V, Yewalkar N, Vishwakarma RA, Sharma S, Kumar S, Dagia NM. A novel mTOR inhibitor is efficacious in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1237-G1245 [PMID: 18927209 DOI: 10.1152/ajpgi.90537]
- 71 Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y. Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2011; 28: 573-578 [PMID: 21667014 DOI: 10.3892/ijmm.2011.718]
- 72 Laitman LE, Dahan S. Taking inflammatory bowel disease up a Notch. *Immunol Res* 2012; 54: 69-74 [PMID: 22427015 DOI: 10.1007/s12026-012-8314-6]
- 73 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.2161]
- 74 Liu DY, Pan CS, Liu YY, Wei XH, Zhou CM, Sun K, He K, Li C, Yan L, Fan JY, Wang CS, Hibi T, Liu HN, Han JY. Huang Qi Jian Zhong Pellet Attenuates TNBS-Induced Colitis in Rats via Mechanisms Involving Improvement of Energy Metabolism. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 574629 [PMID: 23840258 DOI: 10.1155/2013/574629]
- 75 闫曙光, 惠毅. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞Notch信号通路的影响. *时珍国医国药* 2015; 26: 320-322

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

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

黄颖秋, 教授, 主任医师, 研究生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 024-42215137

收稿日期: 2016-01-22

修回日期: 2016-02-04

接受日期: 2016-02-18

在线出版日期: 2016-06-18

Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system

Ying-Qiu Huang

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

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2016-01-22

Revised: 2016-02-04

Accepted: 2016-02-18

Published online: 2016-06-18

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are

a group of heterogeneous, biologically diverse, rare malignancies originated from the peptidergic neurons and neuroendocrine cells. In recent years, the incidence of NENs has been increasing gradually. They typically arise in the pancreas and gastrointestinal tract. Chromogranin A (CgA) has long been used as an important broad-spectrum marker for the identification of NENs. The diagnosis is based on histopathology demonstrating neuroendocrine features such as positive staining for chromogranin A and specific hormones such as gastrin, proinsulin, vasoactive intestinal peptide (VIP) and glucagon. In addition, radiological modalities including computed tomography (CT), positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (US), endoscopic ultrasound (EUS), and somatostatin receptor scintigraphy (SRS) can help establish a diagnosis. Surgery is still one of the cornerstones in the management of NENs. This article reviews the current progress in the diagnosis and therapy of NENs of the digestive system, including the pathological features and clinical diagnostic modalities for primary esophageal, gastric, duodenal, small intestinal, appendiceal, colonic, rectal, hepatic, gallbladder, extrahepatic bile duct, and pancreatic NENs, according to a revised system of classification, nomenclature and grading of NENs proposed by the fourth edition of "World Health Organization (WHO) classification of tumours of the digestive system" in 2010, and consensus of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic NENs (GEP-NENs) proposed by the Chinese Society

■背景资料

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类来源于弥散神经内分泌系统的罕见肿瘤, 占所有恶性肿瘤的1%-2%。近30年内NEN的发病率增长了5倍, 2004年美国NEN的发病率约为5.25/100000, 其中来源于消化系统的NEN约占70%。长期以来, NEN在命名和分类上存在不少混乱, 早期诊断十分困难, 进展期NEN的死亡率一直居高不下, 2010年第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统肿瘤分类系统对NEN的命名和分类作了修订, 为消化系统NEN的规范化诊治提供了依据。

■同行评议者

时永全, 教授, 主任医师, 第四军医大学西京医院消化内科

■ 研发前沿

寻找在NEN中发生表观遗传学改变的重要驱动基因是当前的研究难点, 这些驱动基因有望成为NEN药物研发的新靶点基因, 为NEN的精准治疗提供思路。

of Clinical Oncology (CSCO) in 2013.

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

Key Words: Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms; Hepatic neuroendocrine neoplasms; Gallbladder neuroendocrine neoplasms; Bile duct neuroendocrine neoplasms; Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Diagnosis; Therapy

Huang YQ. Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2625-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2625.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2625>

摘要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞、生物学行为呈多样性表现的少见异质性肿瘤。近年来, NEN的发病率呈上升趋势, 其主要来源于胰腺和胃肠道。嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)已作为NEN重要的肿瘤标志物。CgA的组织病理学阳性结果以及胃泌素、胰岛素原、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰高糖素等特异性激素检测可作为NEN的病理和定性诊断依据。此外, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声(ultrasound, US)、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、生长抑素受体闪烁成像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)等技术也用于NEN的定位诊断。外科手术仍是NEN的首选治疗。本文结合2010年第4版《世界卫生组织(WHO)消化系统肿瘤分类》对NEN的命名、分类和分级修订标准以及2013年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)对胃肠胰NEN(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)的诊治共识意见, 对近年来消化系统NEN的诊断和治疗进展, 包括原发性食管NEN、胃NEN、十二指肠NEN、小肠NEN、阑尾NEN、结肠NEN、直肠NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、肝外胆管NEN、胰腺NEN进行了详尽阐述。

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

关键词: 胃肠神经内分泌肿瘤; 肝脏神经内分泌肿瘤; 胆囊神经内分泌肿瘤; 胆管神经内分泌肿瘤; 胰腺神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于弥散性神经内分泌细胞的一组少见异质性肿瘤, 本文结合2010年世界卫生组织关于NEN新的分类标准以及2013年中国临床肿瘤学会对胃肠胰NEN的诊治共识, 重点阐述了原发于胃肠道、胰腺、肝脏、胆囊以及肝外胆管NEN的诊断和治疗现状。

黄颖秋. 消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2625-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2625.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2625>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)起源于弥散性神经内分泌系统(diffuse neuroendocrine system, DNS)具有胺前体摄取和脱羧基功能(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)的神经内分泌细胞, 即APUD细胞, 是一组异质性显著的肿瘤, 具有从缓慢生长、惰性、低度恶性、显著恶性、高侵袭性和转移性的一系列生物学行为^[1,2]。部分NEN具有家族遗传性倾向, 诸如多发性内分泌瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)、MEN-2、家族性副神经节瘤(paranglioma, PGL)综合征、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome)、Carney-Stratakis综合征等, 他们可能与基因突变有关^[3]。根据有无临床症状及激素分泌水平, NEN又被分为功能性和无功能性两大类^[1]。NEN以往相对少见, 过去15年间, NEN的年发病率从2.48/100000上升至5.86/100000, 呈逐年增加趋势, 这可能与诊断技术进步, 确诊率增加有关^[4]。NEN可发生于人体多个器官和组织, 包括胃肠道、胰腺、肝脏、胆囊、胆管、支气管、肺、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺髓质、副神经节以及其他部位的神经内分泌细胞, 其中胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)最为常见, 约占所有NEN的55%-70%^[2,5]。肝脏为GEP-NEN最常见的转移部位, 应根据原发灶部位、分期和分级标准采取相应的治疗方式或联合

治疗手段. 本文结合2010年第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统神经内分泌肿瘤命名和分类方法^[6]以及2013年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)的GEP-NEN专家诊治共识^[7], 就近年来消化系统NEN的诊断和治疗现状概述如下.

1 消化系统NEN的命名

2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》^[6]采用“neuroendocrine neoplasm, NEN”泛指所有源自神经内分泌细胞的肿瘤, 中文译名为“神经内分泌肿瘤”. 根据其分化程度不同, 将高分化NEN命名为“neuroendocrine tumor, NET”, 中文译名为“神经内分泌瘤”, 将低分化NEN命名为“neuroendocrine carcinoma, NEC”, 中文译名为“神经内分泌癌”.

2 消化系统NEN的分类和分级

2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》^[6]采纳了欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)的补充分类方法, 将病理分级和临床分期分开, 而特殊部位神经内分泌肿瘤有其不同的分期系统(表1). 胃肠胰神经内分泌肿瘤按组织学和肿瘤细胞的增殖活性分级, 采用核分裂象和/或Ki-67指数两项指标(表2).

3 中国胃肠胰NEN专家诊治共识

2013年, CSCO结合WHO 2010年版消化系统肿瘤病理分类、ENETS共识、北美神经内分泌肿瘤学会(North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS)共识、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南以及中国版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识, 出台了我国GEP-NEN诊治共识^[7]. 本共识中的NEN是指所有高、中、低分化的神经内分泌瘤; NET(neuroendocrine tumor)是指高、中分化的神经内分泌瘤; NEC(neuroendocrine carcinoma)是指低分化的神经内分泌癌. 本共识将GEP-NEN分为胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, P-NEN)和胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasm, GI-NEN)两大部分^[7].

4 消化系统NEN的肿瘤标志物检测

多数GEP-NEN分泌突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等神经内分泌标志物, Syn、CgA、NSE的联合血清学检测及免疫组织化学分析常作为NEN的必检项目, 而Ki-67指数的免疫组织化学染色则是NEN不可或缺的诊断步骤^[8]. 其中, CgA是目前公认最有价值的GEP-NEN通用肿瘤标志物, 血浆CgA诊断GEP-NEN的敏感性在51.2%-53.6%之间^[9,10], 特异性在78.6%-87.5%之间^[9,10]. 此外, CgA还可用于GEP-NEN的疗效监测及预后评估^[9,11]. 血浆CgA联合胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)检测可以使P-NEN诊断的敏感性从74%提高至90%^[7]. 然而, 最近Modlin等^[12]研究发现, 采用一种基于血液的新型多基因转录组分析对GEP-NEN诊断的敏感性及其特异性均显著优于血浆CgA检测(分别 $P<0.0001$). 对于功能性P-NEN, 血清相关特异性激素, 如胃泌素、血管活性肠肽、胰高糖素、生长抑素、胰多肽等可作为相应P-NEN的特异性肿瘤标志物^[13]. GI-NEN通常不被分成功能性及非功能性NEN, 但部分GI-NEN可分泌胃泌素及5-羟色胺, 可以有卓-艾氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)及类癌综合征的临床表现, 对此类患者应进行相应的激素检测^[7].

5 消化系统NEN的内镜及影像学检查

消化系统NEN的定位诊断有赖于内镜及影像学检查, 包括内镜、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、超声内镜引导下细针穿刺吸取术(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)、超声(ultrasound, US)、腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)、术中超声(intraoperative ultrasonography, IOUS)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、钙剂动脉激发试验(arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling, ASVS)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、生长抑素受体闪烁成像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)等^[13-15]. 微泡造影剂的应用,

■ 相关报道

阻断程序性死亡蛋白1(PD-1)与其配体(PD-L1)结合可以打破肿瘤细胞对T细胞的免疫逃逸, Grabowski等研究发现, 低分化NEN、高分化NEN的PD-L1表达率分别为100%、50%, 提示抗PD-L1免疫治疗有可能为NEN开辟新的治疗途径.

■ 创新盘点

本文结合2010年第4版《WHO消化系统NEN肿瘤分类标准》以及2013年CSCO关于GEP-NEN的诊治共识,对原发性胃肠道NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、胆管NEN、胰腺NEN的临床特征及治疗现状进行了阐述,提供了大量有价值的信息。

表 1 神经内分泌肿瘤分类

项目	种类
NET	NET 1级(NET G1) NET 2级(NET G2)
NEC	NEC 3级(NEC G3) 小细胞NEC(small cell NEC) 大细胞NEC(large cell NEC) 混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)
部位特异性和功能性NET	EC细胞,分泌5-羟色胺NET(EC cells, 5-HT-secreting NET) 分泌胃泌素NET(gastrin-secreting NET) 节细胞副神经节瘤(ganglion cell paraganglionma) L细胞,分泌高血糖素样肽和PP/PYY NET(L cell, secreting glucagon-like peptide and PP/PYY NET) 分泌生长抑素NET(somatostatin-secreting NET) 杯状细胞类癌(goblet-cell carcinoid) 小管状类癌(tubular carcinoid) 胃泌素瘤(gastrinoma) 高血糖素瘤(glucagonoma) 胰岛素瘤(insulinoma) 生长抑素瘤(somatostatinoma) 血管活性肠肽瘤(vasoactive intestinal peptide tumor, VIPoma)

NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌。

表 2 胃肠胰神经内分泌肿瘤的分级标准

分级	核分裂象数/10 HPF ¹	Ki-67指数(%)
G1(低级别)	<2	≤2
G2(中级别)	≥2且≤20	>2且≤20
G3(高级别)	>20	>20

¹10 HPF = 2 mm²(视野直径0.50 mm, 单个视野面积0.196 mm²)。

使US对NEN肝转移的敏感性从68%提升至99%^[14]。CT对于原发性NEN的敏感性为73%^[14]。MRI、CT、SRS对于NEN肝转移的敏感性分别为95.2%、78.5%、49.3%^[14]。¹⁸F-FDG PET/CT对于高级别NEN更具诊断价值^[14]。将常规钼111(¹¹¹InDT-PA-Octreotide)标记的奥曲肽受体闪烁成像(omatostatin receptor scintigraphy, SRS)与单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT/CT)融合可显著提高NEN的确诊率^[14]。最新的SRS模式采用正电子发射体⁶⁸Ga标记各种生长抑素类似物,包括⁶⁸Ga-DOTATOC、⁶⁸Ga-DOTANOC、⁶⁸Ga-DOTATATE,这些⁶⁸Ga-PET/CT对NEN的敏感性和特异性更高,有助于发现较为隐匿的病灶^[14]。最近, Pfeifer等^[16]在一项前瞻性研究

中发现,⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT对NEN的敏感性和准确率均为97%,而传统的¹¹¹InDT-PA-Octreotide SPECT/CT则分别为87%和88%,因此,⁶⁴Cu-DOTATATE有望成为新一代的PET/CT示踪剂^[16]。EUS及EUS-FNA对P-NEN均有确切的诊断价值^[17,18]。Krishna等^[18]研究显示,EUS-FNA对P-NEN的敏感性、特异性、准确性分别为98.9%、100.0%、99.9%。近年来,随着影像技术的不断进步,越来越多的无功能NEN得以早期发现,治愈率及生存期均显著提高。

6 胃肠道NEN(GI-NEN)

6.1 食管神经内分泌肿瘤 食管神经内分泌肿瘤(esophageal neuroendocrine neoplasm, E-NEN)主要包括典型类癌(typical carcinoid, TC)^[19]、非典型类癌(atypical carcinoid, AC)^[20]、小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma, SCNEC)^[21,22]、大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)^[23]等。Yagi等^[19]报道1例罕见的食管TC病例,内镜示食管黏膜下肿瘤,直径约3 mm,表面光泽红润,无溃疡或糜烂,放大窄带成像内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)示黏膜下微血管呈网状结构,

EUS示固有肌层内低回声肿瘤, CT未见肿瘤以及其他器官转移征象, 采用内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除肿瘤, 放大内镜显示, 切除瘤体网状血管丰富, 免疫病理学示食管TC(NET, 1级), 无淋巴、血管浸润. Shah等^[20]报道1例罕见的食管中段AC病例, 临床特征为进行性吞咽障碍、体质量减轻, 无类癌综合征表现, CT扫描示食管中段侧壁软组织密度肿物致管腔狭窄, 行食管内翻拔脱术(transhiatal esophagectomy)治疗, 组织病理学显示, 瘤细胞呈多形性, 排列成富含血管基质的巢状和梁状, 核分裂象数5-6/10 HPF, 病理诊断为食管AC(NET, 2级). 食管SCNEC十分罕见, 约占全部胃肠道NEN的0.04%-4.60%及食管癌的1.0%-2.8%^[21], 发生转移者预后不佳^[22]. Nayal等^[22]研究发现, SCNEC的常见症状为吞咽困难和体质量减轻, 形态学示小细胞癌特征, 免疫组织化学染色示NEN标志物阳性, 多数患者发生远隔器官转移, 肝脏为最常见部位, 化疗和放疗为主要措施. 最近, Kuriry等^[23]报道1例罕见的食管LCNEC病例, 主要症状为吞咽困难和体质量减轻, 胃镜距门齿23-27 cm处食管见一约4 cm溃疡性肿物, EUS示黏膜下层低回声团, 无淋巴结及血管浸润, CT扫描示食管下段3.2 cm×2.0 cm异常密度肿块, PET/CT显示食管高代谢肿瘤病灶, 左颈部淋巴结、骶骨中部及右髋骨转移, 组织病理学示大细胞癌特征, 瘤细胞呈大多边形, 不规则梁状排列, 免疫组织化学染色示Syn、CgA阳性, Ki-67指数75%, 病理诊断为食管LCNEC(NEC, 3级).

6.2 胃神经内分泌肿瘤 胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasm, G-NEN)是一组具有不同临床病理特征和生物学行为的异质性肿瘤^[24]. G-NEN的主要临床表现为胃息肉、胃溃疡, 也可表现为萎缩性胃炎或卓-艾氏综合征^[7]. G-NEN的内镜检出率近年来逐渐增加, 其发生率约占所有胃息肉的0.6%-2.0%, 占全部NEN的6%^[25]. 根据血浆胃泌素水平及胃pH值, G-NEN主要被分为3种类型, 1型、2型与高胃泌素血症有关, 3型与胃泌素无关^[25]. 1型约占70%-80%, 常伴发慢性萎缩性胃炎、恶性贫血, 肿瘤多发, 瘤体<1 cm, 转移率<5%, Ki-67指数≤2, 核分裂象数<2, 血管受侵罕见, 血浆胃泌素显著升高, 胃pH显著升高, 血浆CgA升高, 预后佳^[25]. 2型约占5%-10%, 常伴发MEN-1

和卓-艾氏综合征, 肿瘤多发, 瘤体<1 cm, 转移率<10%, Ki-67指数≤2, 核分裂象数<2, 血管受侵<10%, 血浆胃泌素显著升高, 胃pH显著下降, 血浆CgA升高, 预后良^[25]. 3型<20%, 肿瘤孤立, 瘤体2-5 cm, 转移率>50%, Ki-67指数>2%, 核分裂象数>2, 血管受侵>50%, 血浆胃泌素正常, 胃pH正常, 血浆CgA正常, 预后差^[25]. 此外, G-NEN还有低分化胃神经内分泌癌^[24]、混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)^[24]、恶性胃饥饿素瘤(malignant gastric ghrelinoma)^[26]、胃神经内分泌癌/鳞状上皮癌碰撞癌^[27]、胃神经内分泌癌/腺癌碰撞癌^[28]、胃大细胞神经内分泌癌/腺癌碰撞癌^[29]等罕见类型. G-NEN组织学形态呈显著多样性, 其组织学分类可能并无直接临床意义^[30]. 1型、2型局部缓慢生长的小病灶(<15-20 mm, Ki-67<2%)通常采用内镜监测^[31], 2型伴有潜在胃泌素瘤者应手术切除以减轻高胃泌素血症, 特异性胃泌素受体拮抗剂YF476或胃泌素抗体也用于1型和2型的治疗^[31], 3型或肿瘤浸润并发转移者应行手术切除, 并联合生长抑素类似物^[31]、细胞毒类抗肿瘤药物^[31]、肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[31,32]. 总之, 内镜监测、内镜切除、生长抑素类似物治疗是1型G-NEN(0-2A期)患者的有效选择^[33], 内镜切除不仅安全有效, 且复发率较低^[34], 对于3型G-NEN无淋巴结浸润, 直径<2 cm的黏膜下肿物, 内镜切除可作为初始治疗^[35].

6.3 十二指肠神经内分泌肿瘤 十二指肠神经内分泌肿瘤(duodenal neuroendocrine neoplasm, D-NEN)的年发病率已从1983年的0.27/100000上升至2010年的1.1/100000($P<0.001$), 术前诊断十分困难, 难与其他十二指肠肿瘤区别, 确诊有赖于组织病理学检查^[36]. D-NEN包括十二指肠类癌瘤(duodenal carcinoid tumors, DCT)^[37,38]、十二指肠神经内分泌癌(duodenal neuroendocrine carcinoma, D-NEC)^[39-41]、十二指肠副神经节瘤(duodenal gangliocytic paraganglioma, DGP)^[42]、分泌生长抑素的十二指肠内分泌肿瘤(somatostatin immunoreactive duodenal neuroendocrine neoplasm, dSOMs)^[43]、分泌胃泌素的十二指肠内分泌肿瘤^[44]、壶腹部类癌瘤(ampullary carcinoid tumors, ACT)^[45]、壶腹部神经内分泌癌(ampullary neuroendocrine carcinoma, ANEC)^[45]、壶腹混合性腺神经内

应用要点

本文结合大量最新文献资料, 对原发性食管NEN、胃NEN、十二指肠NEN、小肠NEN、阑尾NEN、结肠NEN、直肠NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、胆管NEN、胰腺NEN的临床病理特征及治疗现状进行了阐述, 内容详实丰富, 对临床工作有指导意义.

名词解释

多发性内分泌肿瘤1型: 是一种以累及甲状腺、胰岛细胞和垂体前叶的家族性常染色体显性遗传性肿瘤疾病, 临床表现复杂, 两个或两个以上的内分泌腺体发生功能性NEN, 而引起相应激素过剩的临床症候群。

分泌癌(ampullary mixed adenoneuroendocrine carcinoma, AMANEC)^[46]等类型。对于直径<20 mm无转移的黏膜下D-NEN, 可行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗^[47], 而对直径≤10 mm的D-NEN, 可采用套扎器法内镜下黏膜切除术(endoscopic submucosal resection with a ligation device, ESMRL)治疗^[48]。动脉期或静脉期的DCT病灶均可强化, 若增强CT扫描未见十二指肠原发病灶, 临近淋巴结的增强扫描有助于提供DCT的线索^[38], 对于直径≤10 mm的表浅DCT, 可在EUS引导下行内镜下尼龙绳结扎法治疗^[49], 而对于生长缓慢, 无血管浸润, 直径<10 mm的黏膜下DCT可采用EMR或ESD治疗, 其5年生存率可达98.9%-100.0%^[37]。低分化D-NEC恶性度高, 常发生肺转移, 少数以肝脏多发转移及骨转移为首发症状^[39], 对于发生远隔器官转移的D-NEC患者, 氨柔比星可作为补救性化疗的有效选择^[40]。手术仍是治疗D-NEC的首选方法, 也是唯一可治愈的治疗方式, 行胰十二指肠切除术的D-NEC患者均长期存活, 而姑息性治疗者均已死亡^[41]。DGP罕见, 最常发生于十二指肠降段, 其典型组织学特征由3种细胞构成: 上皮样神经内分泌细胞、梭形的许旺细胞、神经节细胞, 多数DGP为良性, 可行ESD局灶切除, 少数发生淋巴结和肝脏转移者, 应行化疗^[42]。dSOMs罕见, 多数无生长抑素瘤综合征, 预后与肿瘤分级、浸润程度、Ki-67>5%相关^[43]。ACT相对罕见, 瘤体较小, 淋巴结转移率为28.5%, 5年和10年生存率分别为82%、71%^[45]。高级别ANEC罕见, 瘤体较大, 淋巴结转移率为62%, 5年生存率为15.7%^[45]。小细胞、大细胞ANEC十分罕见, 分别占57例高分化ANEC中的9例和6例^[45]。AMANEC非常罕见, 其形态学呈腺癌和神经内分泌癌表型^[46]。14例AMANEC中, 腺癌类型依次为肠型腺癌(6/14)、杯状细胞型类癌(3/14)、印戒细胞癌(2/14)、胰胆管型腺癌(2/14)、胰腺腺泡细胞癌(1/14)^[46]。肠型、杯状细胞型AMANEC无远隔转移及死亡, 而印戒细胞型、胰胆管型、胰腺腺泡型AMANEC的远隔转移率及病死率均为80%^[46]。总之, 壶腹部NEN的生存率低于十二指肠NEN, 但对于局部切除的NEN, 二者的生存率相似^[50]。

6.4 小肠神经内分泌肿瘤

小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine neoplasm, SI-NEN)的发病率近几十年来显著增加^[51,52], 每年

的新发病率为0.86/100000^[52]。SI-NEN可能有遗传或家族性特征^[53], 常发生淋巴结或远隔器官转移^[51], 进展期不可切除的肿瘤生存期很短^[52]。绝大多数的SI-NEN为低级别肿瘤(Ki-67<2%), 88.1%的患者有淋巴结转移, 57.1%有肝转移, 2.4%有腹膜转移, 1.2%有骨转移^[51]。SI-NEN最易出现类癌综合征的症状^[7]。研究^[52]显示, 血液循环肿瘤细胞(circulating tumor cells)和肿瘤源性RNA(tumor-derived RNA)有望成为SI-NEN新的标志物。Salaria等^[54]发现, 95%的回肠NEN患者CD24(干细胞标志物)表达阳性, 而十二指肠NEN、胰腺NEN的CD24表达仅为15%和5%(分别 $P<0.01$), 此外, 回肠NEN的转移灶也呈CD24阳性表达, 提示CD24表达对回肠NEN可能有诊断和治疗价值^[54]。尽管US、CT、胶囊内镜等检查有助于发现SI-NEN病灶, 但术前的影像诊断率仅为70%, 细致的术中探查优于任何影像检查技术^[51]。SI-NEN对细胞毒化疗药物耐药^[52], 多种治疗模式联合应用有助于延长生存期^[51]。家族性SI-NEN通常无症状, 可通过积极筛查确诊, 早期发现可增加手术切除机会, 改变其自然史, 甚至可以治愈^[53]。TNM分期和分级有助于SI-NEN的预后评估, 空回肠NEN在瘤体很小时即发生淋巴结、腹腔及肝脏的多发转移, 生存期约为2年^[55]。术前的肠系膜淋巴结转移分级可能有助于SI-NEN的标准化规范手术治疗^[56]。II期临床试验证实了长效生长抑素类似物兰瑞肽(lanreotide)对进展期SI-NEN的抗肿瘤活性, 哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司(everolimus, RAD001)是治疗SI-NEN的另一种选择, 但RAD001的确切疗效仍在验证中^[52]。全基因组外显子测序发现了在SI-NEN发生表观遗传学改变的一系列重要驱动基因, 如*SRC*、*SMAD*基因、极光激酶、表皮生长因子受体、热休克蛋白90、血小板衍生生长因子受体、RAC α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1或AKT2)相互排斥放大以及其他mTOR/PI3K/Akt信号基因, 从药物研发的角度选择影响上述基因的突变, 有望为SI-NEN提供新的靶向基因治疗^[52]。通过小部分基因插入或删除可致8%的SI-NEN患者*CDKN1B*基因失活, 提示细胞周期抑制剂可作为SI-NEN新的候选药物^[52]。此外, Sabet等^[57]研究显示, ¹⁷⁷Lu标记的生长抑素类似物肽受体放射性核素(PRRT)治

疗对进展期SI-NEN耐受性良好,且效果显著。

6.5 阑尾神经内分泌肿瘤 阑尾神经内分泌肿瘤(appendiceal neuroendocrine neoplasm, A-NEN)的术前诊断仍面临挑战,除非患者有典型的类癌综合征表现或肿瘤转移征象^[58]。大多数病例是在术后对阑尾切除标本的组织病理学检查时被偶然发现,因此对阑尾切除标本的常规精确检查至关重要^[58]。A-NEN的年发病率约为0.15/100000,约占阑尾切除病例的(3-5)/1000,5年生存率依次为局限性病变者95%-100%,局部病变者85%-100%,远隔器官转移者约25%^[59]。CgA可作为替代指标,但尚未确定其对A-NEN有特定的诊断和随访价值^[59]。单独行腹部CT或MRI检查有助于排除淋巴结或远隔转移,对直径>2 cm伴阑尾系膜深部或血管浸润的肿瘤,腹部CT、MRI、SRS与SPECT/CT联合或生长抑素受体PET/CT与三相增强CT联合可能有助于确定或排除潜在的远隔浸润病灶^[59]。对于边缘清晰直径≤1 cm伴浆膜或阑尾系膜浸润3 mm的A-NEN,阑尾切除术后一般无再发风险^[59]。对于直径<1 cm且边界清晰的原发性肿瘤,单独的阑尾切除术已足够,而对于更大的肿瘤建议行右半结肠切除术治疗^[58]。但Nussbaum等^[60]对916例A-NEN研究发现,对于直径1-2 cm的肿瘤,正规的右半结肠切除术即便对高级别的肿瘤似乎也并未改善生存期,提示单独的阑尾切除术可用于全部<2 cm的肿瘤。此外,生长抑素类似物是目前唯一证实对A-NEN有效的药物^[7]。

6.6 结肠神经内分泌肿瘤 结肠神经内分泌肿瘤(colon neuroendocrine neoplasm, C-NEN)发病率非常低,约占全部消化道NEN的4%-8%^[61]。C-NEN的临床表现多无特异性,其原发灶的症状与结肠癌类似^[7]。Shafqat等^[62]对1367例C-NEN(小细胞型和非小细胞型)研究发现,全部C-NEN的5年生存率为16.3%,而I期、II期、III期、IV期C-NEN则分别为57.4%、56.4%、26.3%、3.0%,小细胞型C-NEN的生存率低于非小细胞型(10% vs 19%)。高级别C-NEN(低分化NEN)罕见,发病率不足结肠恶性肿瘤的1%,预后很差^[63]。Smith等^[63]研究显示,高级别C-NEN的平均生存期为13.2 mo,67%发生转移,转移和非转移性病例的3年总生存期(overall survival, OS)分别为5%和18%,对化疗应答是转移性病例与生存期相关的唯

一因素,而非转移性病例与生存期相关的唯一因素是肿瘤中的腺癌成分,肿瘤切除与转移和非转移性病例的生存期均不相关。此研究^[63]表明,高级别C-NEN是预后极差的恶性肿瘤。

6.7 直肠神经内分泌肿瘤 直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasm, R-NEN)在GEP-NEN中的发病率最高,约占全部NEN的17.7%和GEP-NEN的29.0%^[64]。R-NEN原发灶的症状与直肠癌相似^[7]。Weinstock等^[64]采用ENETS和NANETS的肿瘤分期、分级系统对141例R-NEN患者回顾性研究发现,肿瘤平均直径为0.88 cm,直径<1 cm的肿瘤占75.6%,I期、II期、III期、IV期肿瘤分别为79.4%、2.8%、5.0%、12.8%,而G1、G2、G3肿瘤分别为88.1%、3.6%、8.3%,G1肿瘤中,94.6%为I期,5.4%为IV期,所有141例患者的中位生存期为6.8年(0.8-34.7年),G1、G2、G3肿瘤患者的5年生存率分别为87.7%、47.6%、33.3%。Li等^[65]对156例R-NEN的回顾性分析显示,全部患者的总体5年生存率为95.7%,浸润深度是独立的预后因素($P<0.001$),淋巴结转移率为7.7%,淋巴结转移与浸润深度和肿瘤大小密切相关(分别 $P=0.003$, $P=0.006$),提示R-NEN的手术方法应根据肿瘤大小、浸润深度及淋巴结转移等因素综合考虑^[65]。对于直径<15 mm局限于黏膜下层且无转移的R-NEN,采用EMR、ESD等内镜治疗技术可取得非常满意的疗效^[66]。除此之外,对R-NEN还可应用生长抑素类似物治疗^[7]。

同行评价

本文系统地回顾了消化系统神经内分泌肿瘤的诊治情况,对于临床工作有重要的指导意义。

7 肝脏神经内分泌肿瘤

原发性肝脏神经内分泌肿瘤(primary hepatic neuroendocrine neoplasm, PH-NEN)远比GI-NEN罕见,临床上见到的肝脏NEN大多为GEP-NEN转移所致,因此确诊PH-NEN十分困难,治疗也面临诸多挑战^[67]。Wang等^[68]对29例PH-NEN的CT、MRI特征与病理分级对比发现,G1肿瘤在增强CT、MRI扫描的动脉期呈孤立性强化结节,动态增强曲线示动脉期迅速强化,G2肿瘤呈单一或多个分布,结节或边缘环形强化,G3肿瘤呈多个病灶,瘤内坏死、出血,提示CT和MRI能反映PH-NEN的肿瘤分级和病理特征,有助于PH-NEN的确定诊断^[68]。Wang等^[67]对10例PH-NEN的回顾性研究发现,7例患者的US、CT和/或MRI显示肝脏有囊实性肿块,1、2、

3、6年的无病生存期分别为80.0%、46.2%、46.2%、0.0%，总体生存率分别为100.0%、67.1%、67.1%、33.6%，早期(I期、II期)患者的无病生存期和总体生存率与进展期(III期、IV期)患者相似，单一治疗的无病生存期和总体生存率显著低于联合治疗者。此研究表明，PH-NEN的发生发展过程有其独特性，原发性肝癌的分期标准可能不适合PH-NEN，更方便有效的影像学特征及实验室检查仍有待确定，积极联合采取手术切除、肝动脉化疗栓塞、化疗和射频消融术等治疗措施，有助于PH-NEN或复发者取得更好疗效，并有望延长无病生存期和总体生存率^[67]。

8 胆囊神经内分泌肿瘤

原发性胆囊神经内分泌肿瘤(gallbladder neuroendocrine neoplasm, GB-NEN)十分罕见，约占全部NEN的0.5%，对其生物学行为知之甚少，其临床症状及影像学特征均无明显特异性，个别病例有类癌综合征，其诊断主要依赖于病理学检查，普遍恶性程度较高，预后差，目前尚无确切的治疗方案^[69]。GB-NEN包括NET(G1、G2)、小细胞型NEC(SCNEC)、大细胞型NEC(LCNEC)、混合性腺NEC(MANEC)^[70]。Eltawil等^[69]研究显示，278例GB-NEN的平均生存期为9.8 mo，NET、SCNEC的5年生存率分别为36.9%、0.0%。Kamboj等^[70]对19例GB-NEC研究发现，SCNEC 16例，LCNEC 2例，MANEC 1例，肿瘤分期均为III期或IV期并远隔转移，5例Ki-67指数介于20%-50%之间，8例>50%，14例患者平均生存期为3 mo，5例患者失访。根治性切除术后积极辅助放化疗可能有助于缓解症状，延长生存期^[70]。

9 胆管神经内分泌肿瘤

原发性肝外胆管神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm of the extrahepatic bile duct, EB-NEN)非常罕见，无特殊临床表现，很少伴有类癌综合征，术前诊断十分困难^[71]。Michalopoulos等^[71]的一项回顾性研究发现，60.3%的患者有黄疸，9.2%有瘙痒，19.2%合并胆管结石，9.0%有血管活性肠肽相关症状，19.2%位于肝总管和近端胆总管，手术是治疗EB-NEN的主要手段。Hong等^[72]对11例EB-NEN回顾性分析显示，7例为NEC(64%)，3例为MANEC(27%)，1例为NET(9%)。CT扫描显

示，7例位于胆总管(64%)，2例位于肝总管(18%)，2例位于胆囊管(18%)，5例肿瘤为结节型(45%)，5例为胆管腔内生长型(45%)，1例为胆管周围浸润型(9%)^[72]。PET/CT扫描显示，8例NEC的FDG活性增加^[72]。提示，EB-NEN的最常见部位为胆总管，绝大多数肿瘤为结节型和胆管腔内生长型^[72]。

10 胰腺神经内分泌肿瘤

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, P-NEN)较罕见，年发病率约为0.43/100000，约占全部胰腺肿瘤的1%-2%，占全部NEN的7%，仅次于GI-NEN^[73]。大多数的P-NEN零星发病，但大约10%的P-NEN与潜在的遗传综合征，如MEN-1、MEN-4、希佩尔-林道综合征、神经纤维瘤病I型(neurofibromatosis type I, NF-1)、结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)等疾病相关^[3,73]。P-NEN分功能性和非功能性2种，国外资料显示，大约90%P-NEN为非功能性^[73]。但国内资料却大相径庭，功能性P-NEN占89.6%^[7]。非功能性P-NEN可能没有任何症状，多为体检发现，或因肿块压迫引起黄疸、疼痛、消化道梗阻等症状^[7]。最常见的功能性P-NEN为胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、VIP瘤、生长抑素瘤^[13,73]。胰岛素瘤约占功能性P-NEN的35%-40%，胃泌素瘤约占16%-30%，胰高血糖素瘤和VIP瘤则均不足10%，生长抑素瘤则不足5%^[73]。CgA对P-NEN的敏感性和特异性分别为72%-100%和50%-80%，并用于治疗监测和预后评估，而NSE的敏感性和特异性则分别为30%-40%和100%，CgA和NSE的联合检测可改善单独检测的敏感性^[73]。CT、MRI、SRS、PET/CT、EUS等有助于P-NEN的定位诊断^[73]。EUS-FNA的敏感性、特异性、准确性分别为84.5%、99.4%、97.3%^[74]。EUS引导下射频消融术(EUS-radiofrequency ablation, EUS-RA)对P-NEN的治疗也安全有效^[75]。手术切除仍是P-NEN的唯一有效治疗方法^[13,76]。对于局部浸润或转移者，应行扩大根治术，有时甚至需要切除多个器官，对于肝转移者，若技术可行，>90%的瘤体可行减瘤术，有望延长总体生存期^[76]。Gratian等^[77]对1854例非功能性P-NEN的回顾性研究发现，直径≤0.5 cm的肿瘤中，33%区域淋巴结转移，11%远隔转移，5年总体生存期末手术者为27.6%，而与之比较，部分

胰腺切除术者为83.0%, 胰十二指肠切除术者为 72.3%, 全胰腺切除术者为86.0%($P<0.01$)。此研究表明, 术式与总体生存期无关^[77]。对于不可切除的P-NEN, 应首选化疗, 舒尼替尼的适应症也仅限于P-NEN^[7]。此外, 生长抑素类似物、细胞毒性化疗药物、靶向或生物制剂等也用于P-NEN的治疗, 依维莫司单独或联合长效帕瑞肽(signifor)治疗进展期P-NEN的II期临床试验效果仍有待于进一步验证^[78]。

11 结论

NEN是一组异质性非常显著的肿瘤, 消化系统NEN在其组织形态学、免疫表型以及生物学行为等方面均有各自特征, 临床罕见, 表现复杂, 诊断困难。2010年第4版《WHO消化系统肿瘤》分类标准的颁布实施以及2013年CSCO中国GEP-NEN专家诊治共识的出台, 对于规范NEN的诊治流程有重要意义。随着基础与转化医学研究的日渐深入和备受重视, NEN的分子生物学研究已取得一些进展, 寻找NEN诊治的新靶点和新方法已成为当今的研究热点和未来的努力方向。目前我国尚无消化系统NEN的相关数据库, 也缺乏多中心的合作研究, 期望在不久的将来能得以实现。

12 参考文献

- 1 Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 21-48 [PMID: 26614367 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.08.006]
- 2 Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 1-23 [PMID: 26303701 DOI: 10.1159/000381970]
- 3 PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of endocrine and neuroendocrine neoplasias (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002-2015 Nov 12. [PMID: 26389271]
- 4 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-597 [PMID: 25312765 DOI: 10.1002/cncr.29099]
- 5 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 6 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010
- 7 CSCO神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识. *临床肿瘤学杂志* 2013; 18: 815-832
- 8 Guadagno E, Caro Mdel B, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed)* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26709892]
- 9 Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e247 [PMID: 25501094 DOI: 10.1097/MD.0000000000000247]
- 10 Hijioka M, Ito T, Igarashi H, Fujimori N, Lee L, Nakamura T, Jensen RT, Takayanagi R. Serum chromogranin A is a useful marker for Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Sci* 2014; 105: 1464-1471 [PMID: 25220535 DOI: 10.1111/cas.12533]
- 11 Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 240-249 [PMID: 25428270 DOI: 10.1159/000369818]
- 12 Modlin IM, Kidd M, Bodei L, Drozdov I, Aslanian H. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1223-1232 [PMID: 26032155 DOI: 10.1038/ajg.2015.160]
- 13 黄颖秋. 胰腺内分泌肿瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1541-1549
- 14 Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159-168 [PMID: 26257863 DOI: 10.2217/ije.1440]
- 15 Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 73-87 [PMID: 26303705 DOI: 10.1159/000382059]
- 16 Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, Berthelsen AK, Langer SW, Rasmussen P, Elema D, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. 64Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with 111In-DTPA-Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med* 2015; 56: 847-854 [PMID: 25952736 DOI: 10.2967/jnumed.115.156539]
- 17 Unno J, Kanno A, Masamune A, Kasajima A, Fujishima F, Ishida K, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1367-1374 [PMID: 25180490 DOI: 10.3109/00365521.2014.934909]
- 18 Krishna SG, Bhattacharya A, Li F, Ross WA, Ladha H, Porter K, Atiq M, Bhutani MS, Lee JH. Diagnostic Differentiation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor From Other Neoplastic Solid Pancreatic Lesions During Endoscopic

- Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Pancreas* 2016; 45: 394-400 [PMID: 26418912 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000488]
- 19 Yagi M, Abe Y, Sasaki Y, Nomura E, Sato T, Iwano D, Yoshizawa K, Sakuta K, Kanno N, Nishise S, Ueno Y. Esophageal carcinoid tumor treated by endoscopic resection. *Dig Endosc* 2015; 27: 527-530 [PMID: 25283957 DOI: 10.1111/den.12385]
- 20 Shah MJ, Birwa SB, Samanta ST, Patel MA. Atypical carcinoid of the esophagus. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58: 223-225 [PMID: 25885140 DOI: 10.4103/0377-4929.155322]
- 21 Huang YL, Chou SH, Chai CY, Hsu JS. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 108-109 [PMID: 25645990 DOI: 10.1016/j.kjms.2014.11.007]
- 22 Nayal B, Vasudevan G, Rao AC, Kudva R, Valliathan M, Mathew M, Rao L. Primary small cell carcinoma of the esophagus - An eight year retrospective study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: EC04-EC06 [PMID: 26155481 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12464.5927]
- 23 Kuriry H, Swied AM. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Esophagus: A Case from Saudi Arabia. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 327-334 [PMID: 26600769 DOI: 10.1159/000441381]
- 24 La Rosa S, Vanoli A. Republished: gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *Postgrad Med J* 2015; 91: 163-173 [PMID: 25740317 DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-202515rep]
- 25 Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1071-1084 [PMID: 24628514 DOI: 10.1111/apt.12698]
- 26 Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grmelius L, Sundin A, Eriksson BK, Oberg KE, Janson ET. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3739-3744 [PMID: 15292299 DOI: 10.1210/jc.2003-032118]
- 27 Erkol B, Tilki M, Comunoğlu N, Öven Ustaahoglu BB, Aker F, Sürmelioglu A, Telli F, Gemici C, Kılıçoğlu ZG, Yeşil A. Neuroendocrine/squamous gastric collision tumor: A rare entity. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 Suppl 1: 282-283 [PMID: 25910342 DOI: 10.5152/tjg.2014.5425]
- 28 Kadowaki Y, Nishimura T, Komoto S, Yuasa T, Tamura R, Okamoto T, Ishido N. Gastroduodenal intussusception caused by a gastric collision tumor consisting of adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8: 89-94 [PMID: 24803892 DOI: 10.1159/000356818]
- 29 Jang KY, Moon WS, Lee H, Kim CY, Park HS. Gastric collision tumor of large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma--a case report. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 387-390 [PMID: 19945227 DOI: 10.1016/j.prp.2009.09.003]
- 30 Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, Ohashi M, Morita S, Taniguchi H, Katai H, Tsuda H, Kushima R. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 949-959 [PMID: 23759931 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31828ff59d]
- 31 Kidd M, Gustafsson BI. Management of gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms). *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 467-472 [PMID: 22976575 DOI: 10.1007/s11894-012-0289-x]
- 32 van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R1-R8 [PMID: 25117465 DOI: 10.1530/EJE-14-0488]
- 33 Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Berretti D, Castellani D, Cacciari G, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. *Endocrine* 2016; 51: 131-139 [PMID: 25814125 DOI: 10.1007/s12020-015-0584-z]
- 34 Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 71-74 [PMID: 24165913 DOI: 10.1002/jso.23477]
- 35 Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8703-8708 [PMID: 24379589 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8703]
- 36 Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, Vohra NA, Zervos EE. Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease? *Surgery* 2015; 158: 466-471 [PMID: 26013986 DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.042]
- 37 Harada H, Suehiro S, Shimizu T, Katsuyama Y, Hayasaka K, Ito H. Ligation-assisted endoscopic submucosal resection with circumferential mucosal incision for duodenal carcinoid tumor. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10041-10044 [PMID: 26379409 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.10041]
- 38 Tsai SD, Kawamoto S, Wolfgang CL, Hruban RH, Fishman EK. Duodenal neuroendocrine tumors: retrospective evaluation of CT imaging features and pattern of metastatic disease on dual-phase MDCT with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1121-1130 [PMID: 25504375 DOI: 10.1007/s00261-014-0322-7]
- 39 Guo T, Ng KK, Chiang HW, Ma MF, Lin Y, Qian JM. Duodenal Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Disseminated Liver and Bone Metastases as the Primary Manifestation: Case Report and Literature Review. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 305-309 [PMID: 25564359 DOI: 10.1007/s12013-014-0430-6]
- 40 Inoue T, Sano H, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, Okumura F. A Case of Duodenal Neuroendocrine Carcinoma Treated with Amrubicin as Second-line Chemotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 379-382 [PMID: 26405711 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.ino]
- 41 李成刚, 刘荣, 赵之明, 胡明根. 十二指肠神经内分泌癌8例临床分析. *解放军医学院学报* 2013; 34: 140-147
- 42 Park HK, Han HS. Duodenal Gangliocytic Paraganglioma With Lymph Node Metastasis. *Arch*

- Pathol Lab Med* 2016; 140: 94-98 [PMID: 26717062 DOI: 10.5858/arpa.2014-0456-RS]
- 43 Engelund Luna I, Monrad N, Binderup T, Boisen Thøgersen C, Hilsted L, Jensen C, Federspiel B, Knigge U. Somatostatin Immunoreactive Pancreatic-Duodenal Neuroendocrine Neoplasms Twenty-three cases evaluated according to the WHO 2010 Classification. *Neuroendocrinology* 2015 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 26505735 DOI: 10.1159/000441605]
- 44 Rosentraeger MJ, Garbrecht N, Anlauf M, Raffel A, Knoefel WT, Wiedenmann B, Klöppel G. Syndromic versus non-syndromic sporadic gastrin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum: comparison of pathological features and biological behavior. *Virchows Arch* 2016; 468: 277-287 [PMID: 26649731 DOI: 10.1007/s00428-015-1890-9]
- 45 Albores-Saavedra J, Hart A, Chablé-Montero F, Henson DE. Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of Vater: a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program-a population based study. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1692-1696 [PMID: 21043824 DOI: 10.1043/2009-0697-OAR.1]
- 46 Zhang L, DeMay RM. Cytological features of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports with review of literature. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 1075-1084 [PMID: 24554593 DOI: 10.1002/dc.23107]
- 47 Shroff SR, Kushnir VM, Wani SB, Gupta N, Jonnalagadda SS, Murad F, Early DS, Mullady DK, Edmundowicz SA, Azar RR. Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection for Management of Small Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: e134-e139 [PMID: 26271024 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000192]
- 48 Osera S, Oono Y, Ikematsu H, Yano T, Kaneko K. Endoscopic submucosal resection with a ligation device for the treatment of duodenal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2015 Dec 16. [Epub ahead of print] [PMID: 26675937 DOI: 10.1007/s00464-015-4703-y]
- 49 Scherer JR, Holinga J, Sanders M, Chennat J, Khalid A, Fasanella K, Singhi AD, McGrath K. Small duodenal carcinoids: a case series comparing endoscopic resection and autoamputation with band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 289-292 [PMID: 24518797 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000085]
- 50 Randle RW, Ahmed S, Newman NA, Clark CJ. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-based study. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 354-362 [PMID: 24114680 DOI: 10.1007/s11605-013-2365-4]
- 51 Clift AK, Faiz O, Al-Nahhas A, Bockisch A, Liedtke MO, Schloerick E, Wasan H, Martin J, Ziprin P, Moorthy K, Frilling A. Role of staging in patients with small intestinal neuroendocrine tumours. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 180-188; discussion 188 [PMID: 26394880 DOI: 10.1007/s11605-015-2953-6]
- 52 Banck MS, Beutler AS. Advances in small bowel neuroendocrine neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 163-167 [PMID: 24441281 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000043]
- 53 Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, Straughan DM, Trivedi AN, Lim RM, Joy G, Voellinger MT, Tang DM, Venkatesan AM, Chen CC, Louie A, Quezado MM, Forbes J, Wank SA. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery* 2016; 159: 350-356 [PMID: 26454678 DOI: 10.1016/j.surg.2015.05.041]
- 54 Salaria S, Means A, Revetta F, Idrees K, Liu E, Shi C. Expression of CD24, a Stem Cell Marker, in Pancreatic and Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 642-648 [PMID: 26386086 DOI: 10.1309/AJCPMZY5P9TWNJJV]
- 55 Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, Srinivasan P, Heaton N, Jervis N, Quaglia A, Vivian G, Ramage JK. ENETS TNM staging predicts prognosis in small bowel neuroendocrine tumours. *ISRN Oncol* 2013; 2013: 420795 [PMID: 23533809 DOI: 10.1155/2013/420795]
- 56 Lardièrre-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme MP, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brix H, Hentic O, Ruszniewski P, Cadiot G, Panis Y, Kianmanesh R. Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology* 2015 Oct 8. [Epub ahead of print] [PMID: 26445315 DOI: 10.1159/000441423]
- 57 Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, Aouf A, Sabet A, Simon B, Mayer K, Biersack HJ, Ezziddin S. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1238-1246 [PMID: 25808630 DOI: 10.1007/s00259-015-3041]
- 58 Amr B, Froghi F, Edmond M, Haq K, Thengungal Kochupapy R. Management and outcomes of appendicular neuroendocrine tumours: Retrospective review with 5-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1243-1246 [PMID: 26188371 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.010]
- 59 Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156 [PMID: 22262080 DOI: 10.1159/000335629]
- 60 Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, Tyler DS, Blazer DG. Management of 1- to 2-cm carcinoid tumors of the appendix: Using the national cancer data base to address controversies in general surgery. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 894-903 [PMID: 25840530 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.005]
- 61 Lin HH, Lin JK, Jiang JK, Lin CC, Lan YT, Yang SH, Wang HS, Chen WS, Lin TC, Liang WY, Chang SC. Clinicopathological analysis of colorectal carcinoid tumors and patient outcomes. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 366 [PMID: 25433951 DOI: 10.1186/1477-7819-12-366]
- 62 Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 294-303 [PMID: 25664707]

- DOI: 10.1097/DCR.000000000000298]
- 63 Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2956-2962 [PMID: 24763982 DOI: 10.1245/s10434-014-3725-3]
 - 64 Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, Warner RR, Itzkowitz S, Kim MK. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 180-187 [PMID: 24080744 DOI: 10.1159/000355612]
 - 65 Li P, Wu F, Zhao H, Dou L, Wang Y, Guo C, Wang G, Zhao D. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 13331-13338 [PMID: 26722537]
 - 66 Sung HY, Kim SW, Kang WK, Kim SY, Jung CK, Cho YK, Park JM, Lee IS, Choi MG, Chung IS. Long-term prognosis of an endoscopically treated rectal neuroendocrine tumor: 10-year experience in a single institution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 978-983 [PMID: 22647741 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283551e0b]
 - 67 Wang LM, An SL, Wu JX. Diagnosis and therapy of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 10 cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2541-2546 [PMID: 24761861]
 - 68 Wang LX, Liu K, Lin GW, Jiang T. Primary hepatic neuroendocrine tumors: comparing CT and MRI features with pathology. *Cancer Imaging* 2015; 15: 13 [PMID: 26272674 DOI: 10.1186/s40644-015-0046-0]
 - 69 Eltawil KM, Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: an evaluation and reassessment of management strategy. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 687-695 [PMID: 20375728 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d7a6d4]
 - 70 Kamboj M, Gandhi JS, Gupta G, Sharma A, Pasricha S, Mehta A, Chandragouda D, Sinha R. Neuroendocrine carcinoma of gall bladder: A series of 19 cases with review of literature. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 356-364 [PMID: 26208508 DOI: 10.1007/s12029-015-9745-9]
 - 71 Michalopoulos N, Papavramidis TS, Karayannopoulou G, Pliakos I, Papavramidis ST, Kanellos I. Neuroendocrine tumors of extrahepatic biliary tract. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 765-775 [PMID: 24917351 DOI: 10.1007/s12253-014-9808-4]
 - 72 Hong N, Kim HJ, Byun JH, Kim SY, Kim KW, Kim JH, Hong SM. Neuroendocrine neoplasms of the extrahepatic bile duct: radiologic and clinical characteristics. *Abdom Imaging* 2015; 40: 181-191 [PMID: 25008023 DOI: 10.1007/s00261-014-0191-0]
 - 73 McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014; 3: 258-275 [PMID: 25493258 DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.06.03]
 - 74 Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, Yoshimura K, Yoshida T, Okuno N, Hieda N, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Yatabe Y, Shimizu Y, Niwa Y, Yamao K. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol* 2016 Jan 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26768605 DOI: 10.1007/s00535-016-1164-6]
 - 75 Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, Kaba I, Beckebaum S, Drymoussis P, Kahaleh M, Brugge W. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 52-59 [PMID: 25914783 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52]
 - 76 D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, Kleeff J. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13893-13898 [PMID: 25320524 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13893]
 - 77 Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3515-3521 [PMID: 24841347 DOI: 10.1245/s10434-014-3769-4]
 - 78 Raj N, Reidy-Lagunes D. Systemic therapies for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 119-133 [PMID: 26614372 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.09.005]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



谈精准微创外科时代的心理微创观

徐力善, 翟博

徐力善, 翟博, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

翟博, 副主任医师, 主要从事肝胆外科、微创外科基础与临床的研究工作。

作者贡献分布: 本文由徐力善撰写; 翟博构思修改。

通讯作者: 翟博, 副主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科。
zaibo1999@126.com
电话: 0451-82576683

收稿日期: 2016-01-23
修回日期: 2016-03-14
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-06-18

Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery

Li-Shan Xu, Bo Zhai

Li-Shan Xu, Bo Zhai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bo Zhai, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zaibo1999@126.com

Received: 2016-01-23
Revised: 2016-03-14
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-06-18

Abstract

Today, we have entered an era of precise minimally invasive surgery. Psychological trauma has not attracted enough attention

compared with the physiological trauma. The medical procedure will have positive or negative psychological effects on patients. The concept of minimal psychological trauma is proposed to change the negative psychological effect to a positive psychological effect. Patient-doctor communication, incision dressing and suture, psychological counseling, postoperative analgesia and so on are all involved in the concept of minimal psychological trauma. This concept allows us to enlarge the field of vision to the entire perioperative period, and contributes to the achievement of comprehensive and seamless minimally invasive services. The principle of benefiting patients remains the cornerstone of the concept of minimal psychological trauma and should be obeyed in clinical practice to avoid adverse effects.

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

Key Words: Minimally invasive surgery; Psychological trauma; Laparoscopy

Xu LS, Zhai B. Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2637-2641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2637>

摘要

当今, 我们已身处精准微创外科时代, 但与生理创伤相比, 心理微创尚未受到足够重视。医疗过程中的一言一行都会对患者产生一定的心理影响与心理创伤, 这种心理影响有些是积极地, 有些是消极的, 心理微创即

背景资料

微创外科被誉为21世纪三大突出外科成就之一。当今微创外科的理念与方法已深入几乎每一外科领域。但无疑任何一项操作无不面临创伤的问题。微创与巨创是量的积累到质的突变的过程。因此, 无论何时, 无论何地, 无论开展何种手术与操作, 探讨如何更好减少创伤的微创问题都不为过。

同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

■ 研究前沿

微创外科涉猎领域与范围正在不断扩展, 技术手段亦愈加多样化, 但一直都在探讨的是如何减少生理创伤的问题。事实上, 心理创伤与生理创伤是同样不可忽视的等同议题。可见心理微创是微创外科领域应予重视的新议题。

是将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。医患沟通、切口处理、心理疏导、术后镇痛等诸多问题都是心理微创需要关注的问题。心理微创观念的提出使得我们将视野放大至围手术期全程, 有助于实现微创全程化与无缝化。但患者有益原则仍是心理微创的基石, 应避免以心理微创为托词, 盲目、不加选择的一味追求微创技术, 造成巨创。

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

关键词: 微创外科; 心理微创; 腹腔镜

核心提示: 心理微创问题是微创外科领域尚未被足够重视的议题。考虑外科治疗过程中的心理微创因素, 采用心理微创的理念与方法, 强化将消极心理创伤转变为积极心理影响, 将有助于实现微创全程化与微创无缝化。

徐力善, 翟博. 谈精准微创外科时代的心理微创观. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2637-2641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2637>

0 引言

微创外科是在现代外科发展之初即已有之的外科理念, 但直至1987年, 伴随科技的进步, 法国外科医生Mouret完成世界首例腹腔镜胆囊切除术, 破解了“小切口”与“大显露”的对立矛盾, 方宣告了微创外科时代的到来^[1-3]。时至今日, 微创外科理念与技术层出不穷, 特别是在几代专家的支持与努力下, 我国已形成完整的微创外科理论体系, 微创外科实践亦达到国际先进水平。我们在此以心理微创观为题绝非意在创新理论或改良技术, 仅是旨在将从事微创外科工作中的些许思索与感悟进行归纳、总结, 希望可以得到广大同道的共鸣。

1 心理微创是微创外科领域应予重视的新议题

微创外科技术的进步得益于现代科技日新月异的发展。也正是在相继解决了镜头清晰度、冷光源、显示器等一系列问题后, 腔镜外科技术才得以成熟完善。腔镜技术克服了胸腹壁的组织障碍, “大切口, 大医生”之论断亦不再是永恒的真理^[4,5]。根植于传统外科中的“保护每一寸组织, 确切止血”等微创外科观念, 至此方

得以广泛实践, 以腔镜技术为代表的微创外科技术从此蓬勃发展^[6]。

回顾当今的微创外科技术可谓层出不穷、无所不及: (1)内镜技术应用愈加广泛。除了腹腔镜技术外, 诸如关节镜、胸腔镜、输尿管镜、气管镜、颅内镜等多种内镜技术已被广泛应用, 发挥着突破组织屏障, 减少“入路损伤”或清楚放大狭小腔隙, 实现操作“精准化”的多重作用^[7-10]; (2)外科操作愈加微创化。诸如原来需要外科手术的冠心病、先天性心脏病、胸腹主动脉的动脉瘤如今都可通过介入的办法来解决。原来不能耐受手术的急性化脓性胆囊炎, 如今仅通过经皮经肝胆囊穿刺引流(percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTGBD)就可达到挽救生命与降低风险的双重目的^[11]。而原来仅能内科治疗的疾病, 诸如脑梗死、肺感染, 如今可通过局部介入溶栓、气管镜灌洗收到更佳的治疗效果^[12,13]; (3)涉猎领域愈加广泛。微创外科治疗领域已经由普通外科扩展到心胸外科、妇产科、骨科、脑外科等几乎每一专科领域; 普通外科领域的治疗范围也已从最初简单的胆囊切除术, 发展到胰十二指肠切除、肝中叶切除乃至活体肝移植的供体获取; 治疗空间亦从自然腔隙手术发展到无自然腔隙手术, 如甲状腺、乳腺手术、腔镜大隐静脉手术^[14-19]; (4)伴随数字医学的发展, 先进、高分辨率的影像设备, 特别是近年的分子影像、功能成像、三维可视化成像的助力, 我们可以更加精准的进行术前诊断、术前评估、术中导航, 例如对胰周感染我们可以在精准的影像引导下, 在胰周满布的血管与脏器间寻到数毫米的间隙进行置管引流^[20,21]。而对于累及多个肝门的巨大复杂肝肿瘤, 经三维可视化重建, 实现模拟肝切除, 甚至可以采用3D打印技术, 进行模型打印, 用于术中比对, 无疑我们已经身处精准微创外科时代^[22-25]。

纵然如上所述, 微创外科涉猎领域与范围正在不断扩展, 技术手段亦愈加多样化, 但一直都在探讨的是如何减少生理创伤的问题。事实上, 心理创伤与生理创伤是同样不可忽视的等同议题。正如在护理专业早已引入心理护理这一概念, 而在多中心临床试验中亦要加入安慰剂作为对照组以消除心理暗示作用^[26-29]。最近, 有报道^[30]单孔腹腔镜技术较传统腹腔镜具有更佳的美容效果与心理微创优势。可见心理微创

■ 相关报道

朱江帆在论述内镜甲状腺切除术时曾提及内镜甲状腺切除术兼具美容与心理微创效应, 但回顾国内外文献尚无对心理微创观念的系统阐述。

是微创外科领域应予重视的新议题。

2 心理微创观念丰富了微创外科的内涵

谈及微创就要涉及创伤与巨创的问题。“不积跬步, 无以至千里. 不积小流, 无以成江海”, 微创与巨创之间往往又涉及量变与质变的问题。“外科是一把双刃剑”, 任何一项操作无不面临创伤的问题^[31,32]。微创与巨创是量的积累到质的突变的过程^[33,34]。因此, 微创问题即是达到同等疗效的前提下, 我们总希望创伤无限接近于零, 因为创伤同样要考验患者的承受力, 一项技术与操作只要创伤小于传统技术, 我们就可以认为他是微创技术。但对于患者而言可能仍旧是致命的, 是巨创的。诸如我们常见的不能适于麻醉的急性胆囊炎患者, 合并了感染中毒性休克, 此时腹腔镜胆囊切除术是不适合的, 是巨创的。而局麻下就可完成的PTGBD显然对该患者才更具有微创优势。不然“手术成功了, 治疗失败了”、“切除成功了, 患者死掉了”又有何意义可言呢^[35,36]。足见, 无论何时, 无论何地, 无论开展何种手术与操作, 我们探讨如何更好减少创伤的微创问题都不为过。

我们在此提及心理微创观念也正是欲言之: 创伤与微创是外科永恒的主题^[37]。心理微创亦是微创外科的重要组成部分。应用了微创技术也并不代表就达到了微创目的。从这一意义上说, 微创外科是技术, 但更是理念。我们从事微创外科真正关心的不是采用了哪些技术, 而是哪些技术在达到同样目的前提下, 可使整体损伤低于患者的可承受创伤^[19]。此时提及心理微创问题亦是自醒, 我们应重视这一被有所忽略的微创问题。21世纪的医学模式已由生物医学模式转变为生物-心理-社会医学模式, 提示应愈加重视对疾病与患者的系统观、整体观^[38,39]。我们在医疗过程中的一言一行都会对患者产生一定的心理影响与心理创伤, 这种心理影响有些是积极地, 有些是消极的, 心理微创即是探讨将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。

当今的微创外科已愈加精细化与精准化。心理微创观念的提出无疑丰富了微创外科的内涵, 使得我们在治疗过程中同样关注生理与心理微创化的问题。记得我们所在团队在十年前开展腹腔镜胰十二指肠切除术时曾提出“阶段性转换”操作方式, 意即在临床治疗过

程中采不采用、采用哪种微创技术要因时而异, 旨在对外科操作过程予以细化, 对思维过程予以全局化, 实现从局部微创(微创技术)到整体微创(手术过程)的转换^[19,40]。此时, 我们探讨心理微创的议题恰恰进一步丰富了微创外科理念的内涵与外延, 使得我们在微创实践中不仅要关注外科操作本身, 更要将视野放大至围手术期全程, 开始考虑术前、术后的心理微创问题, 真正意义上实现微创全程化与微创无缝化。

3 心理微创观的基石仍是患者有益原则

历史上任何一次微创观念的更新无不对微创外科实践起着重要的推动作用, 诸如腹腔镜从检查手段到治疗手段的演变^[41-43]。NOTES从理念到实践^[44-47]。这些过程都催生了大量外科新技术与新设备。至于心理微创观念的提出是否会同样有如此大的作用。我们在此确实不敢妄下断言, 甚至说我们凭着有限的想象力还很难有洞穿未来的想象空间。这将有待于广大外科同仁不断用实践予以证明。但至少就现阶段而言, 我们在临床实践中在诸多方面, 确应重视心理微创问题。记得我做住院医师时, 曾接诊1例CA199升高, 考虑胆总管结石导致梗阻性黄疸的患者, 因说了句“CA199升高要查一下, 以除外有没有肿瘤”, 患者本人坚决拒绝手术, 原因是认为得了癌症, 而医生和家属都在隐瞒他。无论医生与家属如何解释都无济于事, 最终放弃了治疗。也正因此, 我们现在都对此类患者说“要查一下, 放心吧, 能治好。”虽然这仅是个例, 但足以说明心理微创多么重要。也许不经意间的一言一行产生的心理暗示作用就可以影响整个治疗决策, 甚至发生质的改变。如今注重医患沟通也亦有此意, 我们必须坦陈我们身边时常有因沟通不细致造成的医患矛盾乃至纠纷的发生。每当此时我们是否都在懊悔欠缺的心理疏导对患者乃至医生造成的心理创伤呢。

问题是心理微创问题同样存在于临床实践之中。我们查房时就曾看到过, 在给常规的“三孔法”腹腔镜胆囊切除术患者换药时, 有的住院医师为了省事, 将剑突下与脐部切口以一块长长的纱布一起覆盖, 在我打开纱布前无论如何也未想到二十几厘米长的敷料下仅覆盖了共计1.5 cm长的切口。更为重要的是当患

■创新盘点

国内虽有少数专家曾提及心理微创问题, 但诸如心理微创的概念、内涵、与微创外科理念的相关性, 及其对微创外科实践的指导作用都未形成体系。本文从微创外科的高度与视角, 全面阐述了心理微创观念的内涵, 丰富了微创外科的内涵。以此观念为指导, 对诸多心理微创观念指导下的外科技术选择与决策进行了详细阐述, 将心理微创观念从理念延伸至实践, 具有重要的现实意义。

■应用要点

本文心理微创观念的提出, 丰富了微创外科内涵, 对于心理微创观念指导下的外科实践具有重要的指导意义。相信随着心理微创观念的推广普及, 将有助于实现微创全程化与微创无缝化。

■名词解释

心理微创: 是微创外科的重要组成部分。心理微创即是探讨将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。

者看到此种情况时会作何想呢? 他还会以为这是一个微创手术吗? 至少这对部分患者会产生负性的心理影响, 也就有悖于心理微创观念了。对于一些复杂的腹腔镜胆囊切除术, 我们时常会进行“四孔法”操作, 甚至会留置腹腔引流管, 当他与身旁“三孔法”完成的患者对视时, 又会有何心理活动呢? 我们是否也有必要进行一定的心理干预呢。不仅小的操作如此, 恐怕大的手术心理微创问题亦同样不应忽视。我们都知道爱美之心, 人皆有之。1例肝切除患者当看到缝合“参差不齐”的切口时, 还会认为“错落有致”是一种美感吗。而此类患者当遭遇不时袭来的切口疼痛, 又会对病情有何感想呢。显然疼痛治疗的现代理念与措施此时亦应成为心理微创的重要内容。

谈及此处, 必须重申心理微创观念作为微创外科崭新内涵, 贯穿于临床实践的始终, 理应得到全新的认识并予以重视。但并不是说其重要到可以忽视外科基本原则。其恰恰与传统外科理念与技术一脉相承。虽在有些特殊情况下, 心理微创问题可以导致质变的效果, 但绝大多数情况其对减少创伤都是仅起到量的积累的作用。患者有益原则仍是心理微创观的基石。诸如前述的腹腔镜胆囊切除的“三孔法”、“四孔法”甚至“单孔”的选择问题^[48,49], 诚然更少的切口有更积极的心理影响, 可一味追求更少的戳孔造成医源性胆道损伤时, 我们还能这么认为吗。而如今诸如较为复杂的腹腔镜下肝切除、胰十二指肠切除、肝门部胆管癌根治术在较大中心已常规开展, 发挥着微创优势, 显然也有较好的心理微创效果。但并不意味着其适于所有患者并由全部医生来操作^[19]。近年, 单孔腹腔镜与NOTES技术被越来越多的开展, 甚至有的中心已由此演化出多种术式, 独立命名并自成体系, 足见外科医生对追逐腹部无创口手术的热情程度^[50]。当然新事物出现时同样都会争论不休, 因此有支持者甚至提出这些术式具有心理微创优势, 以此作为积极开展的理由。另外, 如胆总管结石当今就有十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、腹腔镜或开腹手术等多种主体治疗手段, EST由于腹部无切口, 显然更具心理微创优势, 可我们真的该做如此选择吗? 殊不知EST废弃了重要的Oddi括约肌功能, 而亿万年进化所形成的Oddi括约肌精妙“枢

纽”结构及功能时至今日尚未被完全阐释, 此时我们更多采取保留Oddi括约肌功能的术式是否更为明智? 不然是否有悖于进化论思维呢^[51]。诚然, 我们对积极开展心理微创实践持有肯定的态度, 但不得不提及我们应避免以心理微创作为托词, 盲目、不加选择的一味追求“更加微创”的技术。不可否认, 时至今日因此造成的不良后果仍时有发生。而事实上, 采用了微创技术并不一定就是微创的。我们考量是否开展微创技术的唯一标准是否仍应是患者有益原则呢。

4 结论

当今, 我们无疑已身处精准微创外科时代, 但与生理创伤相比, 心理微创尚未受到足够重视。心理微创观念的提出使得我们将视野放大至围手术期全程, 有助于实现微创全程化与微创无缝化。但患者有益原则仍是心理微创观的基石, 应避免以心理微创作为托词, 盲目、不加选择的一味追求微创技术, 造成巨创。

5 参考文献

- 1 Dubois F, Berthelot G, Levard H. [Cholecystectomy by coelioscopy]. *Presse Med* 1989; 18: 980-982 [PMID: 2525724 DOI: 10.1016/j.surg.2009.05.022]
- 2 周总光. 微创消化外科的发展与21世纪的医学进步. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 869-872
- 3 许红兵. 腹腔镜外科发展中的难题与对策. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 1059-1060
- 4 吕平, 刘芳, 戚昭恩. 腹腔镜外科百年发展史. *中华医史杂志* 2001; 31: 217-220
- 5 黄志强. 微创外科—不断发展的技术与理念. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 161-163
- 6 姜洪池, 陆朝阳. 从Halsted谈外科基本原则. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 10-11
- 7 张西峰, 张琳. 脊柱内镜技术的历史、现状与发展. *中国疼痛医学杂志* 2015; 21: 81-85
- 8 王晓骏, 张铸, 孙清超. 胸腹腔镜联合下食管癌切除术与开放手术疗效对比的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 375-382
- 9 万旭辉, 赖建平, 陈善勤, 付光华, 李兴斌, 甘道举, 李健. 输尿管镜气压弹道碎石治疗输尿管结石(附2620例报告). *中国内镜杂志* 2012; 18: 180-183
- 10 陈伟招, 徐如祥, 聂永庚, 赛力克, 王向宇, 段发亮, 罗成义, 柯以铨. 高血压性小脑出血神经内镜微创手术治疗. *中国微侵袭神经外科杂志* 2011; 16: 104-106
- 11 项灿宏, 周雷, 马仁, 花瞻, 姚力, 王文跃. 经皮肝胆囊穿刺引流术和延期的腹腔镜胆囊切除术治疗老年急性胆囊炎. *中国微创外科杂志* 2007; 7: 452-453
- 12 陈本阳, 齐浩波, 卜桂文, 贝玉章, 邵雪华, 陈建煌. 急性前循环脑梗死介入溶栓治疗临床观察. *中国实用神经疾病杂志* 2012; 15: 28-30
- 13 尚茜, 商伟娜, 翟琳, 刘淑娟, 李娟. 重症肺部感染患者盐酸氨溴索气管镜灌洗对肺功能水平的影响研究. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 3470-3472
- 14 裴国献, 任高宏. 21世纪骨科领域新技术—微创外科.

- 中华创伤骨科杂志 2002; 4: 89-95
- 15 朱江帆. 我国微创外科技术在普通外科领域中发展现状与展望. 中国微创外科杂志 2006; 6: 87-90
 - 16 李世健, 邢万红. 微创外科在心脏外科领域的应用及其研究进展. 2015 9: 3431-3436
 - 17 黄志强. 外科微创化: 21世纪外科的趋向. 解放军医学杂志 2002; 27: 95-97
 - 18 李斌, 邱君君, 华克勤. 腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的临床应用决策. 国际妇产科学杂志 2012; 39: 416-432
 - 19 许军, 翟博. 浅谈精准微创外科时代的理性思维. 中国微创外科杂志 2012; 12: 984-986
 - 20 贾峰涛, 杨星, 任庆余. 医学分子影像设备的发展与展望. 医疗卫生装备 2014; 35: 113-115
 - 21 方驰华, 陈智翔, 范应方, 苏仲和, 李克晓, 项楠, 杨剑. 腹部医学图像三维可视化系统辅助肝胆管结石诊治决策的价值. 中国实用外科杂志 2010; 30: 40-43
 - 22 黄从云, 朱剑华, 刘欣, 张俊安, 刘纯钢, 郑万铭, 吴青松, 刘晖, 赵家锋. 3D打印技术在肝脏切除术中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 1351-1353
 - 23 张红卫, 李闻达, 曹君, 商昌珍, 张磊, 陈亚进. 3D腹腔镜下解剖性肝切除术治疗肝脏肿瘤的应用价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 17-21
 - 24 方驰华, 方兆山, 范应方, 李鉴铁, 向飞, 陶海粟. 三维可视化、3D打印及3D腹腔镜在肝肿瘤外科诊治中的应用. 南方医科大学学报 2015; 35: 639-645
 - 25 谢于, 闫涛, 胡文伟, 张钰, 蔡守旺, 董家鸿. 肝脏Ⅷ段的体积符合Couinaud分段吗?-磁共振2D与3D影像测量的比较. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 443-446
 - 26 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. 中华护理杂志 2012; 47: 1028-1031
 - 27 潘伟琴, 叶新青, 蒋奕. 心理护理干预对乳腺癌患者术后辅助化疗治疗依从性的影响. 中国现代医生 2014; 52: 75-78
 - 28 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
 - 29 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burack K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
 - 30 Mialhe G, Dauchy S, Bentivegna E, Gouy S, Charles C, Delalogue S, Morice P, Uzan C. Laparoendoscopic Single-site Surgery (LESS) for Prophylactic Salpingo-oophorectomy Improves Cosmetic Satisfaction Compared to Standard Laparoscopy. *Anticancer Res* 2015; 35: 6105-6110 [PMID: 26504036]
 - 31 黄志强. 21世纪外科的发展与前景. 消化外科 2005; 4: 1-5
 - 32 郭伟, 张忠涛. 腹腔镜与内镜相结合-微创外科发展方向. 中国实用外科杂志 2009; 29: 40-41
 - 33 刘连新, 尹大龙, 姜洪池. 微创时代的损伤控制外科. 中国实用外科杂志 2008; 28: 20-21
 - 34 张忠涛. NOTES带给我们什么?-现实可行的技术还是微创外科新理念. 中国实用外科杂志 2010; 30: 167-169
 - 35 许军, 翟博, 关英辉, 王知非, 刘昶. 急性胆囊炎腹腔镜手术时机选择(附647例分析). 中国实用外科杂志 2011; 31: 511-513
 - 36 姜洪池. 复杂肝切除术安全性及有效性今日观. 中国实用外科杂志 2010; 30: 627-628
 - 37 黄志强. 肝胆外科-从20世纪到21世纪. 中国微创外科杂志 2005; 5: 1-3
 - 38 李霖, 张怀承. 从医学模式的递嬗看生物心理社会医学模式的伦理意蕴. 中国医学伦理学 2000; 5: 12-15
 - 39 李方澜, 林红, 龙先东, 黄瑾. 综合医院的疾病诊治和管理模式需转变-基于心身疾病和医学模式的观点. 医学与哲学 2012; 33: 5-7
 - 40 许军, 刘昶, 纪艳超, 翟博, 王东. 腹腔镜胰十二指肠切除术12例报告. 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 659-661
 - 41 袁联文, 李永国. 腹腔镜发展简史. 现代手术学杂志 1997; 2: 233-235
 - 42 桂朝伟, 翟俊鹏. 腹腔镜技术的发展. 中国医学装备 2008; 5: 71-72
 - 43 李航宇, 刘金钢. 微创外科时代实施完美胆囊切除术值得关注的问题. 中国实用外科杂志 2015; 35: 929-932
 - 44 郑民华, 张卓. 腹腔镜经脐单孔腹腔镜和NOTES应用现状与评价. 中国实用外科杂志 2009; 29: 33-34
 - 45 郑民华. NOTES与单孔腹腔镜技术的发展现状与展望. 中国微创外科杂志 2010; 10: 18-20
 - 46 王宇翔, 葛海燕. NOTES-普外科手术的新方向. 同济大学学报(医学版) 2011; 32: 101-104
 - 47 胡三元, 杨庆芸. 要正确认识NOTES. 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 649-651
 - 48 韩威, 张忠涛, 李建设, 金岚, 郭伟, 刘军, 赵晓牧, 王宇. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术(附12例报告及文献复习). 中国实用外科杂志 2008; 28: 967-969
 - 49 李栋, 周旭坤, 李平, 江涛, 李忠, 罗毅, 刘顺顺, 吴梅青. 经脐单孔与三孔法腹腔镜胆囊切除术治疗结石性胆囊炎的对比如分析. 中国微创外科杂志 2012; 12: 20-23
 - 50 翟博, 樊涛, 关英辉, 刘昶, 徐立善, 许军. 单孔腹腔镜技术操作技巧的临床体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 761-763
 - 51 许军. 从进化论看外科原则的变迁-浅谈微创外科时代外科医生的思维方式. 中国微创外科杂志 2013; 13: 385-387

同行评价

微创是当代外科的主题之一。微创是以最小的损伤达到治疗目的的简称。该文将微创从纯粹的技术层面提升到更高层次,即重视患者身心整体健康的层面。这契合了现代医学的发展目标。作者是长期从事微创外科的临床工作人员,在实践中不忘“医本仁术”的初心,难能可贵。本文不论是对微创外科的发展体认,还是对微创理念的理解,都有独到之处,特别是提出“患者有益”是微创外科必须遵循的原则,对正确理解和把握心理微创有重要的启示作用,是一篇好文章,建议尽快优先发表。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展

陈杰, 丁维俊

背景资料

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)病因复杂, 缺乏特效疗法, 故相关病因学研究是其研究热点。口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。

陈杰, 丁维俊, 成都中医药大学基础医学院 四川省成都市 610075

陈杰, 副主任医师, 主要从事中药复方与微生态调控方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573727.

作者贡献分布: 陈杰负责文献查阅, 分析总结文献内容, 撰写综述性文章; 丁维俊负责论文的修改、润色。

通讯作者: 丁维俊, 教授, 610075, 成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学基础医学院, dingwj123@163.com

收稿日期: 2016-04-15

修回日期: 2016-05-13

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer

Jie Chen, Wei-Jun Ding

Jie Chen, Wei-Jun Ding, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573727.

Correspondence to: Wei-Jun Ding, Professor, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. dingwj123@163.com

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

Recurrent aphthous ulcer (RAU) is the most

common oral mucosal disease with complex etiology. Since its pathogenesis is still not completely clear, specific clinical treatment is lacking. With the continuous development of oral micro-ecology, oral microbial population imbalance as an important pathogenesis of RAU is gradually recognized. At present, the research of oral flora imbalance has made some progress, but as the largest member of the oral microbial community, the research of the virome is still under development. In recent years, the rapid development of macro virus genome science and high throughput sequencing technology has led to a breakthrough in oral virome.

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

Key Words: Recurrent aphthous ulcer; Micro-ecological imbalance; Virome

Chen J, Ding WJ. Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

摘要

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)是临床最常见的口腔黏膜疾病, 其病因复杂, 具体发病机制仍不十分清楚。临床缺乏特异性治疗方法。随着口腔微生物生态学的不断发展, 口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落的重要成员-病毒组的研究尚欠深入。近年来随着病毒宏基因组学在医学领域的强势介入及高通量测序技术的迅猛发展, 口

同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点, 不断取得突破性进展。

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

关键词: 复发性口腔溃疡; 微生态失调; 病毒组

核心提示: 复发性口腔溃疡病因复杂, 发病机制还不清楚, 缺乏特异性治疗方法。口腔微生物学的不断发展及病毒宏基因组学在医学领域的迅猛发展, 口腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点。

陈杰, 丁维俊. 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

0 引言

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)又称复发性阿弗他溃疡, 患病率高达20%, 居口腔黏膜病首位^[1]。其发病原因复杂, 与感染、微循环障碍、微量元素缺乏、免疫功能异常、内分泌失调等多种因素有关, 但其确切病因及发病机制至今不明。因此, RAU病因学研究是该领域研究的主要热点之一。随着口腔微生物学的不断发展, 口腔微生态失调作为RAU的发病机制的研究, 越来越受到国内外学者的重视。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性, 口腔病毒组的研究也有了进一步深入。本文拟从RAU的口腔微生态失调机制的相关研究进展作一综述。

1 病毒组对人体健康与疾病的贡献, 正处于深入认识之中

病毒是寄居于人体细胞及体内外细胞型微生物内的微小生命体。健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组。传统上, 将病毒与感染性疾病、肿瘤等直接相关联。但是, 随着大量病毒在空气、土壤、海水及人体内的发现, 人们逐步认识到病毒群落是健康机体必不可少的组分^[2]。越来越多的研究发现, 病毒是地球上含量最丰富、进化最迅速的生命形式^[3], 对包括人类在内的地球所有生命体的健康与疾病均至关重要。病毒对人体生理机能的影响, 远超引起感染性疾病^[4]。健康人体内外生存着

大量的病毒粒子, 不仅口腔、胃肠道、呼吸道等与外界相通的腔道存在大量病毒^[5], 病毒还可穿过黏膜屏障进入血液并繁殖, 对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响^[6]。人体免疫状况与动态变化过程不断地“塑造”着病毒组基本结构^[7,8], 而病毒组又反过来多途径影响机体免疫功能^[9]。I型糖尿病、炎症性肠炎等复杂性疾病都涉及黏膜病毒轻度感染^[10,11]。部分肥胖或体质量过度增长人群感染腺病毒SMAM-1和Ad-36的比例显著增加, 这些病毒感染与肥胖者脂肪细胞功能异常及脂肪堆积密切相关^[12]。病毒组同细菌菌群、真菌菌群一样, 实际上均是正常微生物组的一部分。病毒组至少包括三个方面: (1)感染宿主细胞的病毒: 乃认识较早的“传统”类型的病毒; (2)染色体片段: 约占人类染色体20%, 乃病毒与人类长期协同进化的结果; (3)感染人体内外微生物的噬菌体: 数量庞大, 功能多样。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌为寄生对象, 是组成人体病毒组的主要成分; 因此, 病毒组之中的噬菌体群落通过调控细胞型微生物生长与生理功能, 对人体微生态系统产生深远的影响, 从而间接调控人体多方面的生理功能。概言之, 病毒组不仅可以引起感染性疾病, 同时也是与人体共同进化的遗传物质, 起着调节人体免疫、维持微生态平衡、调控代谢等作用, 对人体健康与疾病有深刻影响。

2 RAU与口腔病毒组失调

口腔微生态环境结构复杂, 微生物种类十分丰富。口腔可划分为唇、舌、颊、腭、牙、牙龈、牙槽骨、龈沟及唾液等微生态区。不同微生态环境的温度、湿度、营养源、应力、酶含量、pH值、氧气浓度等差别悬殊, 加之口腔溃疡、牙周炎、牙髓病、龋齿、磨损、义齿等干扰, 导致口腔不同部位差别悬殊的微生物群落。口腔微生物群包括细菌组、真菌组、病毒组等几部分^[13], 各种微生物群在口腔不同部位保持动态平衡状态, 构成了人类最复杂的微生态系统。口腔微生物群的平衡或失调状况, 与宿主的健康和疾病关系密切。

在口腔微生态系统中, 病毒组是最为丰富的成员。同细菌菌群一样, 正常病毒群对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响^[14]。著名跨国生命科学研究团队: 国际基因

■研究前沿

目前RAU口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落最大的成员: 病毒组的研究尚欠深入, 亟待进一步研究。

■相关报道

Ding及Willner的研究发现: 口腔病毒组的主要组成成分十分复杂且相对稳定, 并发现每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱, 有望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。

■ 创新盘点

本文重点提出了口腔病毒组失调在RAU发病机制中的作用。

组计划(HMP)课题组在Illumina高通量测序平台分析了从102例志愿者采集的口腔(包括唾液、舌背、龈下、龈上与喉部)等部位共706个样本,发现每位受试者平均检测出5.5个病毒属,包括herpes viruses, papillomaviruses, polyomaviruses, adenoviruses, anelloviruses, parvoviruses和circoviruses;同时发现,每个受试者都有一个独特的病毒谱,并且在1年检测期内基本稳定^[15],与饮食密切相关^[16]。口腔病毒组一般分为2类,细菌寄生者(常称为噬菌体)相对含量较高,真核细胞寄生者(病毒)较少^[17]。Ding等^[18]发现口腔病毒组十分复杂,除了少数人体细胞寄居性病毒,口腔存在Siphoviridae, Myoviridae, Podoviridae等大量的噬菌体^[19]。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌等微生物为寄生对象,是组成人体病毒组落的主要成分。唾液、龈菌斑的病毒组都以噬菌体为主^[17-20]。绝大部分口腔病毒及噬菌体可通过转导、溶源性转换、裂解等方式进入细菌,起着调控口腔细菌种类、数量与功能^[21],协助机体清除各种病原体,调节人体免疫功能,调控人体代谢等作用^[22-26]。因此,口腔病毒组失调势必导致口腔菌群失调,口腔菌群失调引起口腔微生物群落异常^[27]与口腔黏膜免疫失调,进而引发黏膜炎症从而形成溃疡^[25-28]。口腔病毒组既与口腔疾病相关,又密切反映胃肠道、呼吸道、神经、内分泌病理状况^[29-31],尤其是全身性免疫与代谢性功能紊乱。不断积累的研究数据表明,口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱^[32],可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。因此,口腔病毒组失调,是RAU重要的生物学基础与病理结果之一。目前RAU患者口腔病毒组的研究尚处于起步阶段,亟需进一步深入研究。

3 病毒组学与口腔微生态研究

3.1 口腔病毒组在人体病毒组研究领域处于领先地位 由于口腔病毒组具有易于观察、便于取材、创伤微小等优势,其研究处于领先水平。口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,具有高度的个体性,故可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价^[33]。口腔存在大量的噬菌体,对口腔细菌群数量与功能进行多方面调控,是口腔微生态的重要调控与驱动

力量。因口腔病毒能够激发宿主免疫应答,它具有塑造宿主口腔免疫、调控病理进程、参与发病机制等重要功能^[34]。探索口腔病毒组功能及其与人体生理机能及病理状态的联系,对相关疾病防治将起到不可估量的作用^[32,33]。

3.2 病毒宏基因组学是一种全新的病毒研究方法 病毒宏基因组学(viral metagenomics)是在宏基因组学研究基础上,结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科,其在医学领域显示了巨大的优越性^[35,36]。他不依赖于效率低下、宿主依赖性强、危险性高的传统病毒分离培养方法,而直接通过高通量测序与生物信息学分析,完整揭示特定微环境或特定个体的所有病毒种类及其活性^[37,38]。该方法学平台极大地丰富了对人、动物、植物和环境病毒组落的认识,提供了有效、快速的疾病诊断和未知病原体的鉴定途径^[39]。

3.3 高通量测序技术是当前病毒宏基因组学研究的主流技术 以Roche 454、ABI Solid、Illumina Solexa为代表的第2代高通量测序法,业已在人类基因组学领域取得重大成功,大大地拓展了人们对新病毒发现和病毒变异检测的手段,成为了解病毒-宿主之间相互作用的强大工具^[40-45]。而在测序结果的生物信息学挖掘方面,多基于目前国际较公认的专用于病毒宏基因组分析的Metavir数据库,通过自动构建的系统树探索病毒的多样性,通过稀疏曲线评估基因丰度,使用序列的相似性跟其他病毒组执行交叉对比,是一个全面分析病毒组构成、丰度、变异的平台^[46,47]。基于高通量测序技术的病毒宏基因组学研究平台,还存在价格相对昂贵、使用样本量较大、假阳性率相对较高等不足,而精确度极高的定量PCR技术,恰好弥补了这些缺陷。两者已发展成为具有良好互补性的病毒组研究策略^[48]。

4 结论

RAU病因复杂,相关研究已经取得较大进展,但其病因尚未完全明了。口腔微生态失调作为RAU的发病机制之一,越来越受到国内外学者的重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展,但作为口腔微生物群落最大的成员:病毒组的研究尚欠深入。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性,以及高通量测序法在病毒组学研究领域的迅速推广,口腔病毒

■ 应用要点

以口腔病毒群为研究切入点,探讨RAU的核心分子病理学机制,深入揭示RAU的微生物学内涵,对全面弄清RAU发病机制,更好地指导临床治疗具有重要的意义。

组的研究也有了进一步深入研究的技术支撑。故以口腔病毒组为研究切入点, 探讨RAU的核心分子病理学机制, 深入揭示RAU的微生物学内涵, 对全面弄清RAU发病机制, 更好地指导临床治疗具有重要的意义。

5 参考文献

- 1 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 58
- 2 Wommack KE, Nasko DJ, Chopyk J, Sakowski EG. Counts and sequences, observations that continue to change our understanding of viruses in nature. *J Microbiol* 2015; 53: 181-192 [PMID: 25732739 DOI: 10.1007/s12275-015-5068-6]
- 3 Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42: 805-813 [PMID: 25992857 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003]
- 4 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012; 160: 283-290 [PMID: 22683423 DOI: 10.1016/j.trsl.2012.03.006]
- 5 Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F. Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol* 2008; 159: 367-373 [PMID: 18541415 DOI: 10.1016/j.resmic.2008.04.006]
- 6 Abeles SR, Pride DT. Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *J Mol Biol* 2014; 426: 3892-3906 [PMID: 25020228 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.07.002]
- 7 Brum JR, Sullivan MB. Rising to the challenge: accelerated pace of discovery transforms marine virology. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 147-159 [PMID: 25639680 DOI: 10.1038/nrmicro3404]
- 8 Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 12450-12455 [PMID: 23836644 DOI: 10.1073/pnas.1300833110]
- 9 Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 654-659 [PMID: 23778792 DOI: 10.1038/ni.2614]
- 10 Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 254-264 [PMID: 21407242 DOI: 10.1038/nrmicro2541]
- 11 Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 550-559 [PMID: 25400998 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.550]
- 12 Wierucka-Rybak M, Bojanowska E. Bacteria, viruses, and hypothalamic inflammation: potential new players in obesity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 271-279 [PMID: 24662795]
- 13 周学东, 施文元. 口腔微生物学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 12
- 14 Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014; 12: 71 [PMID: 25212266 DOI: 10.1186/s12915-014-0071-7]
- 15 Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly FE, Silva J, Tammadoni S, Nosrat B, Conrad D, Rohwer F. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One* 2009; 4: e7370 [PMID: 19816605 DOI: 10.1371/journal.pone.0007370]
- 16 Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011; 21: 1616-1625 [PMID: 21880779 DOI: 10.1101/gr.122705.111]
- 17 Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, Loomer P, Armitage GC, Relman DA. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J* 2012; 6: 915-926 [PMID: 22158393 DOI: 10.1038/ismej.2011.169]
- 18 Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509: 357-360 [PMID: 24739969 DOI: 10.1038/nature13178]
- 19 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Virome genomics: a tool for defining the human virome. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 479-484 [PMID: 23706900 DOI: 10.1016/j.mib.2013.04.006]
- 20 Santiago-Rodriguez TM, Naidu M, Abeles SR, Boehm TK, Ly M, Pride DT. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genomics* 2015; 16: 549 [PMID: 26215258 DOI: 10.1186/s12864-015-1781-0]
- 21 Babickova J, Gardlik R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11321-11330 [PMID: 26525290 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11321]
- 22 Roux S, Faubladier M, Mahul A, Paulhe N, Bernard A, Debroas D, Enault F. Metavir: a web server dedicated to virome analysis. *Bioinformatics* 2011; 27: 3074-3075 [PMID: 21911332]
- 23 丁维俊, 杨红亚, 杨杰, 刘明, 李炜弘, 张天娥, 谭从娥. 肾阳虚证患者唾液菌群初步研究. 上海中医药大学学报 2007; 21: 43-46
- 24 Zhang Y, Lun CY, Tsui SK. Metagenomics: A New Way to Illustrate the Crosstalk between Infectious Diseases and Host Microbiome. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26263-26279 [PMID: 26540050 DOI: 10.3390/ijms161125957]
- 25 徐勤业, 何克新. 复发性口腔溃疡免疫学因素的研究进展. 广西医学 2007; 29: 224-225
- 26 周芳, 李东, 王丹杨. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析. 陕西医学杂志 2014; 43: 942-944
- 27 朱振亚. RAU患者口腔菌群微生态变化研究. 医药论坛杂志 2012; 33: 34-35
- 28 Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 2014; 4: 138-141 [PMID: 25126527 DOI: 10.4103/2230-973X.138346]

■名词解释

病毒组: 健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组; 病毒宏基因组学: 是在宏基因组学研究基础上, 结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科。

同行评价

本文综述了复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制研究进展, 有一定的科学意义。

- 29 Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1028-1033 [PMID: 15161982 DOI: 10.1093/rheumatology/keh236]
- 30 Willner D, Furlan M, Schmieder R, Grasis JA, Pride DT, Relman DA, Angly FE, McDole T, Mariella RP, Rohwer F, Haynes M. Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4547-4553 [PMID: 20547834 DOI: 10.1073/pnas.1000089107]
- 31 Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect* 2005; 7: 635-644 [PMID: 15840465 DOI: 10.1016/j.micinf.2004.12.023]
- 32 Abeles SR, Robles-Sikisaka R, Ly M, Lum AG, Salzman J, Boehm TK, Pride DT. Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *ISME J* 2014; 8: 1753-1767 [PMID: 24646696 DOI: 10.1038/ismej.2014.31]
- 33 Robles-Sikisaka R, Ly M, Boehm T, Naidu M, Salzman J, Pride DT. Association between living environment and human oral viral ecology. *ISME J* 2013; 7: 1710-1724 [PMID: 23598790 DOI: 10.1038/ismej.2013.63]
- 34 De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 39 [PMID: 24734220 DOI: 10.3389/fcimb.2014.00039]
- 35 何彪, 涂长春. 病毒宏基因组学的研究现状及应用. *畜牧兽医学报* 2012; 43: 1856-1860
- 36 范胜涛, 高玉伟, 夏咸柱. 病毒宏基因组学在医学领域的应用. *中国生物制品学杂志* 2014; 27: 285-288
- 37 Svraka S, Rosario K, Duizer E, van der Avoort H, Breitbart M, Koopmans M. Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. *J Gen Virol* 2010; 91: 2846-2856 [PMID: 20660148 DOI: 10.1099/vir.0.024612-0]
- 38 Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000011 [PMID: 18398449 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000011]
- 39 Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol* 2003; 185: 6220-6223 [PMID: 14526037 DOI: 10.1128/JB.185.20.6220-6223.2003]
- 40 Sullivan MB. Viromes, not gene markers, for studying double-stranded DNA virus communities. *J Virol* 2015; 89: 2459-2461 [PMID: 25540374 DOI: 10.1128/JVI.03289-14]
- 41 Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol* 2015; 6: 14 [PMID: 25667584]
- 42 Grinde B, Olsen I. The role of viruses in oral disease. *J Oral Microbiol* 2010; 2: [PMID: 21523232 DOI: 10.3402/jom.v2i0.2127]
- 43 Abeles SR, Ly M, Santiago-Rodriguez TM, Pride DT. Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Human Oral and Fecal Viromes. *PLoS One* 2015; 10: e0134941 [PMID: 26309137 DOI: 10.1371/journal.pone.0134941]
- 44 Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 607-617 [PMID: 22864264 DOI: 10.1038/nrmicro2853]
- 45 Castro-Mejía JL, Muhammed MK, Kot W, Neve H, Franz CM, Hansen LH, Vogensen FK, Nielsen DS. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut. *Microbiome* 2015; 3: 64 [PMID: 26577924 DOI: 10.1186/s40168-015-0131-4]
- 46 Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1071-1089 [PMID: 20056019 DOI: 10.1017/S0950268809991555]
- 47 Li R, Yu C, Li Y, Lam TW, Yiu SM, Kristiansen K, Wang J. SOAP2: an improved ultrafast tool for short read alignment. *Bioinformatics* 2009; 25: 1966-1967 [PMID: 19497933 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp336]
- 48 Law J, Jovel J, Patterson J, Ford G, O'keefe S, Wang W, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Mason AL, Wong GK. Identification of hepatotropic viruses from plasma using deep sequencing: a next generation diagnostic tool. *PLoS One* 2013; 8: e60595 [PMID: 23613733 DOI: 10.1371/journal.pone.0060595]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



食管颗粒细胞瘤的研究进展

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐, 青岛大学附属医院消化内科
山东省青岛市 266000

张芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文撰写由张芳完成; 文章审核由徐永红完成;
文献收集由闫领与张子璐完成。

通讯作者: 徐永红, 副教授, 副主任医师, 266000, 山东省
青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科。
yonghong6868@sina.com
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Progress in research of esophageal granular cell tumors

Fang Zhang, Yong-Hong Xu, Ling Yan, Zi-Lu Zhang

Fang Zhang, Yong-Hong Xu, Ling Yan, Zi-Lu Zhang,
Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital
of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong
Province, China

Correspondence to: Yong-Hong Xu, Associate Professor,
Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology,
the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu
Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province,
China. yonghong6868@sina.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Esophageal granular cell tumor is a rare
benign soft tissue tumor with malignant

potential, and its histogenesis remains unclear.
Since clinical manifestations lack specificity,
the diagnosis depends on endoscopy,
endoscopic ultrasonography, pathology and
immunohistochemistry. Esophageal granular
cell tumors have the potential of malignant
transformation and are easily confused with
leiomyoma and interstitialoma. At present, the
treatment of this disease has not yet reached a
consensus. This review aims to elucidate the
histogenesis, clinical manifestations, diagnosis,
treatment and prognosis of esophageal
granular cell tumors.

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

Key Words: Esophageal granular cell tumors;
Diagnosis; Treatment

Zhang F, Xu YH, Yan L, Zhang ZL. Progress in research
of esophageal granular cell tumors. *Shijie Huaren
Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2647-2653 URL: [http://
www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2647.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2647.htm)
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2647>

摘要

食管颗粒细胞瘤是一种罕见的具有恶性潜
能的良性软组织肿瘤, 其组织起源尚不清
楚, 临床表现缺乏特异性, 诊断主要依赖于
内镜、超声内镜、病理及免疫组织化学。食
管颗粒细胞瘤具有恶变潜能, 且易与平滑肌
瘤、间质瘤相混淆, 目前针对该病的治疗方
案尚未达成共识, 现对食管颗粒细胞瘤的组
织起源、临床表现、诊断、治疗、预后等
作一综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料

消化道颗粒细
胞瘤十分罕见,
而国内外对于
食管颗粒细胞
瘤(granular cell
tumor, GCT)的报
道更是少之又少。
近年来由于消化
内镜检查和治疗
技术的进步, 有
关食管GCT的报
道日益增多。

同行评议者

姜春萌, 教授, 主
任, 大连医科大学
附属第二医院消
化科; 沈卫东, 副
主任医师, 东南大
学医学院附属江
阴医院消化内科

■ 研究前沿

由于食管GCT在临床中比较少见, 其病因及发病机制目前尚不清楚, 且针对该病的治疗尚未达成共识, 本文总结了目前的主要治疗方案: 随诊观察、内镜切除、外科切除。

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管颗粒细胞瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 食管颗粒细胞瘤是一种罕见的具有恶性潜能的良性软组织肿瘤, 其发病机制尚不清楚, 临床表现缺乏特异性, 诊断主要依靠病理, 易与平滑肌瘤、间质瘤相混淆, 目前治疗方案尚未达成共识。

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐. 食管颗粒细胞瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2647-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2647.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2647>

0 引言

消化道颗粒细胞瘤(granular cell tumor, GCT)十分罕见, 而国内外对于食管GCT的报道更是少之又少. 近年来由于消化内镜检查和治疗技术的进步, 有关食管GCT的内镜诊断及治疗的报道日益增多^[1]. GCT是一种罕见的具有恶性潜能的良性软组织肿瘤^[2,3], 因其细胞质充满分布均匀的嗜酸性颗粒而命名^[4]. 1926年Abrikosoff首次描述报道, 1931年首次报道了食管GCT^[5]. GCT好发于40-60岁, 国内有文献报道3/4为女性^[6], 国外有学者报道男女发病无差异^[7], 也有报道女性发病率多于男性^[8-11], GCT可见于全身各部位, 最好发于舌, 其次皮肤和皮下组织^[12], 消化道占8%-10%^[3], 约1/3位于食管^[6,13,14]. Orlowaka等^[15]报道食管GCT多为单发, 约2/3发生于食管下段, 15%食管上段, 20%食管中段. 现就食管GCT的组织起源、临床表现、诊断、治疗、预后等作一综述.

1 组织起源

目前组织起源尚不十分清楚. GCT曾被认为起源于肌母细胞、纤维母细胞、组织细胞或未分化间叶细胞, 曾又被称为颗粒细胞肌母细胞瘤^[16]. 随着组织化学及免疫组织化学的发展, 现多认为其来源于施万细胞(Schwann cell)分化的神经鞘膜细胞或外周神经^[1,3], 其在解剖上与神经关系密切. 自2006年有学者报道GCT表达nestin以来, 后来的研究均发现其高表达nestin, 因而又有学者认为消化道GCT起源于胃肠道的多能干细胞^[17]. 国内文献报道, 食管GCT可起源于黏膜下层、黏膜肌层、甚至固

有肌层, 其生长方式多样, 可向腔内或腔内外生长, 肿瘤边界可清楚也可不清楚, 边界是否清楚与肿瘤大小无关而与肿瘤的生长方式及起源有关^[18].

2 临床表现

食管GCT生长缓慢, 大多数食管GCT的患者并无与肿瘤有关的临床症状, 亦无特异性症状, 往往在内镜检查时偶然发现^[19]. 一部分患者因反流性食管炎、缺铁性贫血、腹部不适、消化道出血等其他胃肠道症状就诊^[20], 也有部分患者因肿瘤较大出现临床症状而被发现. 少数患者有吞咽不畅、进食哽噎感、胸骨后不适、餐后上腹部不适、反酸、嗝气、恶心、呕吐等不典型症状, 与多数报道是一致的. 郭志等^[21]认为位于颈段的食管GCT易与甲状腺肿块相混淆. 约11%的患者可同时并发消化道或其他部位的肿瘤^[22]. John等^[23]发现食管GCT可多发, 也可合并其他器官的GCT. Canbay等^[24]观察到即使内镜下将食管GCT完整的摘除, 症状仍将继续存在, 但测试各项运动功能指标均正常, 推测可能是因为GCT源自于神经外胚层, 永久性干扰了内脏的感觉系统.

3 诊断

食管GCT的内镜、超声内镜表现具有一定的特征性, 但临床确诊主要依靠病理和免疫组织化学检查.

3.1 内镜表现 食管GCT多为黄白色或灰白色隆起^[25,26], 呈半球形、球形或乳头状, 无分叶, 表面黏膜完整、光滑, 无糜烂、溃疡, 无蒂, 触之较息肉、乳头状瘤质韧或硬, 钳之易滑脱, 与周围组织界限清楚, 直径多数在0.5-2.0 cm, 多为单发, 偶有多发^[27]. 内镜下很难与平滑肌瘤或息肉相鉴别. 少数食管GCT局部呈环形狭窄, 容易与浸润型食管癌相混淆^[28], 但食管GCT黏膜表面很少有浅溃疡或凹陷^[25,26]. 王志强等^[1]认为几乎所有关于GCT内镜下的表现均提到该肿物表面呈淡黄色, 被认为是此瘤的一种特征性内镜表现. 食管GCT位于黏膜下, 可能会发生假上皮瘤样增生, 易与鳞状细胞癌相混淆^[7,19]. 徐显林等^[29]认为内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)结合放大技术能提高该病变的检出率, 但确诊仍需活组织病理检查.

3.2 超声内镜 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)不仅可提供病灶大小、范围、来源层面等重要信息, 还可帮助判断是否适合内镜切除^[21]。食管GCT超声内镜下多表现为低回声实性肿块, 病变边界清晰, 内部回声均匀, 病灶主体位于黏膜下层, 但与黏膜层分解不清, 与固有肌层分界一般较好。偶有报道为高回声病变^[30]。超声内镜可通过观察肿瘤回声、起源层次、边界等将颗粒细胞与大多数黏膜下肿瘤相鉴别^[31], 但与起源于黏膜肌层的间质细胞瘤则难以鉴别。

3.3 病理表现 食管GCT位于黏膜下, 无包膜, 与周围组织界限清楚, 瘤细胞排列成条索状或巢状^[32], 可见鳞状上皮增生。肿瘤细胞体积大, 呈圆形或多角形, 胞质丰富, 内含大量大小相似、分布均匀的嗜酸性颗粒, 呈红色, 细胞与细胞之间边界不清, 核小、深染, 多位于中央, 未见明显核分裂象^[33]。免疫组织化学显示食管GCT细胞表达一些神经特异性标记^[34-37]: S-100蛋白、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、髓磷脂蛋白(myelin basic protein, MBP)、CD68(KP-1)、CD57(Leu-7)、vimentin等; PAS染色(+), 可见颗粒状红染, 并抗淀粉酶消化。而肌源性、组织细胞源性及上皮源性等(CD34、CD117、actin、desmin、SMA、CK)标记阴性^[38]。其中, Ki-67阳性细胞数的多少与肿瘤的恶性潜能相关, 多数研究显示GCTs低表达Ki-67^[16,33]。几乎所有的研究均显示GCTs S-100蛋白和PAS染色阳性^[16]。

总之, 食管GCT的诊断要点有以下几点: (1)食管GCT在内镜下边界清楚的淡黄色黏膜隆起, 质硬, 可随黏膜同步滑动; (2)超声内镜下GCT的回声主要以低回声为主, 病变边界清晰, 内部回声均匀, 病变的主体位于黏膜下层, 但与黏膜层分界不清, 与固有肌层分界一般较好; (3)主要由体积较大和胞质内有嗜酸性颗粒的瘤细胞组成, 瘤细胞有密集成巢或条索状结构; (4)瘤细胞质内颗粒PAS(+); (5)细胞阳性表达S-100。

4 鉴别诊断

4.1 与良性病变鉴别

4.1.1 上皮样平滑肌瘤: EUS下回声较GCT低, 内部回声粗糙, 边界回声高^[39,40]。病理表现为细胞界限清楚, 胞质嗜酸性颗粒不如GCT突

出。常见核周透明晕、梭形、核两端钝圆的典型平滑肌细胞。免疫组织化学提示肌动蛋白阳性、S-100阴性, 而GCT与之相反^[34,35]。

4.1.2 上皮样间质瘤: 鉴别主要依靠病理表现, 其细胞境界清楚, 胞质淡染、透明或嗜伊红色, 但较GCT淡, CD117、CD34、nestin阳性, S-100可局灶阳性^[34,35]。

4.2 良恶性食管GCT的鉴别 良恶性GCT在临床病理学上高度相似, Rickert等^[41]、Nasser等^[42]认为目前恶性颗粒细胞瘤(malignant granulosacell tumor, MGCT)没有特征性核型, 但Chatelain等^[43]认为在免疫组织化学上, MGCT对P53和Ki67蛋白很敏感, 特别是P53。然而, 有时候仅仅依靠病理和免疫组织化学就诊断为MGCT往往显得证据不足。目前认为转移是MGCT唯一证据。通常认为有无转移、手术完整切除后能否复发是鉴别良、恶性GCT的临床标准。近来, 有学者根据肿瘤有无浸润消化道管壁肌层及其以外的各层来鉴别良恶性GCT, 但也有学者指出早期无浸润表现的MGCT不能识别^[43]。1998年Fanburg-Smith等^[44]在回顾73例GCT后提出诊断MGCT新的标准: (1)出现凝固性坏死; (2)瘤细胞梭形变; (3)空泡状核及大核仁; (4)核分裂象>2个/10 HPF; (5)高核质比(>2:1); (6)细胞具有多形性。符合1-2条标准为不典型GCT; 符合3条及以上标准可诊断为MGCT。但关于核分裂象争议较大, 王坚等^[45]建议将GCT的核分裂象标准修订为>5个/50 HPF。虽然Fanburg-Smith标准至今仍广泛应用, 但仍有个别报道与该标准不完全相符, 如部分肿瘤临床上虽有浸润或转移等恶性行为, 但组织病理学上却呈良性表现^[45-47], 因此应进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查以明确有无区域淋巴结或远处转移等恶性临床生物学行为, 进行综合评估, 为下一步治疗方案提供更多依据。此外, Nasser等^[48]提出一个更简单、更实用、更清晰的诊断标准。该标准根据细胞坏死情况(单个坏死或者条状坏死)和/或有丝分裂情况(核分裂象>2个/10 HPF), 若肿瘤不符合两者中的任何一项特征, 可认为是良性GCT, 若肿瘤有至少一项特征, 则认为其具有恶性倾向。

5 治疗

由于食管GCT在临床中比较少见, 其病因及发

■ 创新盘点

本文描述了其内镜、超声内镜及病理表现, 并与平滑肌瘤、间质瘤、恶性GCT相鉴别, 同时详细阐述了不同情况下的治疗方案。

病机制尚不清楚, 故针对该病的治疗尚未达成共识, 目前主要有随诊观察、内镜切除、外科切除。

5.1 随访观察 食管GCT多数具有良性生物学行为, 且生长相对缓慢, 可不予特殊处理, 定期随访观察即可。一些学者^[49-51]提出缺乏临床症状, 肿瘤<1 cm, 没有恶变倾向或不符合外科适应症的患者可以采取保守治疗, 每1-2年进行一次内镜和病理检查^[52]。

5.2 内镜治疗 食管GCT有恶变的可能, 且可能并存其他类型的恶性肿瘤, 多数学者主张进行积极的治疗。因GCT多位于黏膜下层, 且与肌层彻底分离, Yasuda等^[53]提出对直径<2 cm, 无肌层浸润的GCT可首选内镜治疗, 包括内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、EMR等。Kahng等^[38]报道了ESD成功整块切除了直径2.8 cm的病例, 并且认为对于直径>2 cm的病变应用ESD治疗是一种安全、可行的方法。有学者提出对于2 cm<直径<3 cm、位于黏膜下层的病变可采用一种新型的内镜治疗技术-黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)^[54]。在内镜治疗中为确保安全及防止并发症, 可采用黏膜下注射、负压吸引、套扎^[55]、EUS引导下进行黏膜切除^[56]等方法。大量文献报道, 内镜治疗是一种安全、有效的治疗措施^[57-61]。

5.3 外科手术 外科治疗的手术方法有胸腔镜、传统开放手术。其适应症有怀疑恶变、深层浸润、有内镜切除禁忌、有多种临床症状^[62-64]。郭志等^[21]认为当病灶增长迅速或出现吞咽困难等症状时应予以外科切除, 直径>2 cm或大量出血、穿孔等并发症可能性大时应选择颈部或胸部入路手术。对于恶性GCT或EUS提示肿瘤已侵及肌层手术者除局部广泛切除外还应行区域淋巴结清扫。Buratti等^[65]认为当肿瘤直径≥1 cm, 近期快速生长, 怀疑恶变或透壁浸润, 或出现吞咽困难等症状时, 才行内镜或外科手术。Goldblum等^[66]认为切除的病灶如果没有恶变, 额外的治疗或者随访都是没有必要的。

5.4 放疗、化疗治疗 目前对于MGCT的放疗研究相对较少, 且对治疗效果争议很大。Di Tommaso等^[46]认为放化疗不能明显改善MGCT的临床病程; 但有学者报道60 Gy或超过60 Gy的照射剂量对MGCT有效^[25], 林加忠等^[67]报道

个例恶性GCT联合放化疗可部分缓解。

6 预后

虽然良性GCT生物学行为良好, 治愈率高, 预后好^[68], 有学者认为对于生长缓慢的食管GCT可不予处理而定期随访, 有报道显示随访11年肿瘤无增大, 也有报道显示肿瘤可自行消退^[3,50]。但也有文献报道5%-10%消化道GCT治疗后复发, 术后应密切随访; 切缘阳性的良性GCT局部复发率15%-20%, 但没有转移、浸润性生长等恶性表现^[20]。MGCT预后差, 术后局部复发率32%-59%^[45], 局部复发后发生淋巴和血道转移, 肝、肺、骨是最常见的转移部位, 亦常累及淋巴结, 广泛转移是致死的主要原因^[20], 平均生存期为2年^[44,45,69]。

7 结论

食管GCT的发病率低, 多数具有良性生物学行为, 但具有恶变潜能^[70]。随着内镜技术的发展其检出率逐年增高, 但因其与平滑肌瘤、间质瘤相混淆, 目前仍有一定的漏诊、误诊率, 然而结合超声内镜、病理、免疫组织化学等技术, 可大大提高对该病的诊断。虽然对食管GCT的治疗尚未达成共识, 但因其具有恶变潜能, 建议积极治疗、定期随访。

8 参考文献

- 1 王志强, 杨云生. 消化道颗粒细胞瘤. 中华消化内镜杂志 2002; 19: 57-58
- 2 Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach S, Rowden G, Chun B. Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 1980; 13: 301-316 [PMID: 6246310 DOI: 10.1002/jso.2930130405]
- 3 Narra SL, Tombazzi C, Datta V, Ismail MK. Granular cell tumor of the esophagus: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2008; 335: 338-341 [PMID: 18480648 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181568197]
- 4 Andrade Jde S, Bambirra EA, de Oliveira CA, Lima GF, de Souza AF, Batista FA, Coelho Júnior JC. Granular cell tumor of the esophagus: a study of seven cases diagnosed by histologic examination of endoscopic biopsies. *South Med J* 1987; 80: 852-854 [PMID: 3037707]
- 5 Rubesin S, Herlinger H, Sigal H. Granular cell tumors of the esophagus. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 11-15 [PMID: 2982691 DOI: 10.1007/BF01893063]
- 6 吴凌, 程明, 李海霞, 罗琦, 熊晓芳. 食管黏膜下颗粒细胞瘤1例报道. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 793-796
- 7 Nie L, Xu G, Wu H, Huang Q, Sun Q, Fan

- X. Granular cell tumor of the esophagus: a clinicopathological study of 31 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4000-4007 [PMID: 25120777]
- 8 Kanabe S, Watanabe I, Lotuaco L. Multiple granular-cell tumors of the ascending colon: microscopic study. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 322-328 [PMID: 212256 DOI: 10.1007/BF02586660]
- 9 Vance SF, Hudson RP. Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 208-211 [PMID: 4307918 DOI: 10.1093/ajcp/52.2.208]
- 10 Becelli R, Perugini M, Gasparini G, Cassoni A, Fabiani F. Abrikossoff's tumor. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 78-81 [PMID: 11314193]
- 11 Cheng SY, Cheng LH, Liao YS, Lai WS. A rare laryngeal tumor in a patient with thyroid papillary cancer: granular cell tumor. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016 Mar 29. [Epub ahead of print] [PMID: 27068886 DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.12.007]
- 12 Morrison JG, Gray GF, Dao AH, Adkins RB. Granular cell tumors. *Am Surg* 1987; 53: 156-160 [PMID: 3030172]
- 13 Radaelli F, Minoli G. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract: Questions and answers. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2009; 5: 798-800
- 14 Nakajima M, Kato H, Muroi H, Sugawara A, Tsumuraya M, Otsuka K, Domeki Y, Onodera S, Sasaki K, Tsubaki M, Sohda M, Miyazaki T, Kuwano H. Esophageal granular cell tumor successfully resected by endoscopic submucosal dissection. *Esophagus* 2011; 8: 203-207 [PMID: 22593727 DOI: 10.1007/s10388-011-0283-7]
- 15 Orlowska J, Pachlewski J, Gugulski A, Butruk E. A conservative approach to granular cell tumors of the esophagus: four case reports and literature review. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 311-315 [PMID: 8424442]
- 16 张明, 樊祥山, 李运红, 吴毓麟, 吕瑛, 张晓琦, 邹晓平. 食管颗粒细胞瘤的临床、内镜及病理特征分析. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 520-522
- 17 Parfitt JR, McLean CA, Joseph MG, Streutker CJ, Al-Haddad S, Driman DK. Granular cell tumours of the gastrointestinal tract: expression of nestin and clinicopathological evaluation of 11 patients. *Histopathology* 2006; 48: 424-430 [PMID: 16487364 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02352.x]
- 18 Kim DU, Kim GH, Ryu DY, Lee DG, Cheong JH, Lee BE, Song GA, Park do Y, Shin NR, I H, Kida M. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors using a high-frequency catheter probe. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 142-147 [PMID: 20950209 DOI: 10.3109/00365521.2010.525661]
- 19 Huang AT, Dominguez LM, Powers CN, Reiter ER. Granular cell tumor of the cervical esophagus: case report and literature review of an unusual cause of Dysphagia. *Head Neck Pathol* 2013; 7: 274-279 [PMID: 23143390 DOI: 10.1007/s12105-012-0408-x]
- 20 孙艾茜, 魏志, 刘长江, 李群, 孙自勤. 内镜下治疗食管颗粒细胞瘤4例临床分析. *现代消化及介入诊疗* 2014; 19: 68-69
- 21 郭志, 朱永学, 黄彩平, 王坚, 嵇庆海. 颈段食管颗粒细胞瘤1例报道. *中国癌症杂志* 2007; 17: 173-174
- 22 Bernardis S, Gregorini SD, Lespi PJ. [Granular cell tumor of the esophagus. Report of a case and review of the literature]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27: 87-89 [PMID: 9412134]
- 23 John BK, Dang NC, Hussain SA, Yang GC, Cham MD, Yantiss R, Joseph AS, Giasuddin SM, Lee PC, Fleming R, Somnay K. Multifocal granular cell tumor presenting as an esophageal stricture. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39: 107-113 [PMID: 19340612 DOI: 10.1007/s12029-009-9056-0]
- 24 Canbay A, Gieseler RK, Hoffmann P, Holtmann G, Rünzi M. Persistently altered visceral perception after resection of an esophageal granular cell myoblastoma: a therapeutic concept revisited. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 917-920 [PMID: 13130329 DOI: 10.1055/s-2003-41826]
- 25 Maekawa H, Maekawa T, Yabuki K, Sato K, Tamazaki Y, Kudo K, Wada R, Matsumoto M. Multiple esophagogastric granular cell tumors. *J Gastroenterol* 2003; 38: 776-780 [PMID: 14505133 DOI: 10.1007/s00535-002-1145-9]
- 26 Nakachi A, Miyazato H, Oshiro T, Shimoji H, Shiraishi M, Muto Y. Granular cell tumor of the rectum: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000; 35: 631-634 [PMID: 10955603]
- 27 Kawaura A, Nishikawa S, Tanida N, Tamura K, Ohno T, Ohama I, Kano M, Shimoyama T, Sano T. Granular cell tumor of the ascending colon: a case report. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 88-91 [PMID: 3032728]
- 28 Vuyk HD, Snow GB, Tiwari RM, van Velzen D, Veldhuizen RW. Granular cell tumor of the proximal esophagus. A rare disease. *Cancer* 1985; 55: 445-449 [PMID: 2981146 DOI: 10.1002/1097-0142(19850115)55:2<445::AID-CNCR2820550226>3.0.CO;2-R]
- 29 徐显林, 邹冬梅, 李海军, 刘翠青. 窄带成像内镜下诊治食管上段颗粒细胞瘤1例并文献复习. *胃肠病学* 2014; 19: 445-446
- 30 Zhong N, Katzka DA, Smyrk TC, Wang KK, Topazian M. Endoscopic diagnosis and resection of esophageal granular cell tumors. *Dis Esophagus* 2011; 24: 538-543 [PMID: 21539675 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01197.x]
- 31 Palazzo L, Landi B, Cellier C, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Barbier J. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy* 1997; 29: 850-853 [PMID: 9476769 DOI: 10.1055/s-2007-1004320]
- 32 赵晓红, 黄臻, 徐维盛, 廖松林. 食管下段颗粒细胞瘤一例. *中华病理学杂志* 2001; 30: 238-239
- 33 Terada T. A clinicopathologic study of esophageal 860 benign and malignant lesions in 910 cases of consecutive esophageal biopsies. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 191-198 [PMID: 23330004]
- 34 Fei BY, Yang JM, Zhao ZS. Differential clinical and pathological characteristics of esophageal stromal tumors and leiomyomata. *Dis Esophagus* 2014; 27: 30-35 [PMID: 23384208 DOI: 10.1111/dote.12032]
- 35 Hülögü S, Sentürk O, Aygün C, Gürbüz Y, Kocaman O, Celebi A, Konduk T. Granular cell tumor of esophagus removed with endoscopic submucosal dissection. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 188-191 [PMID: 17891693]

应用要点

随着内镜技术的不断发展, 食管GCT的报道逐年增多, 本文将国内外GCT个案报道进行总结归纳, 对其组织起源、诊断、治疗及预后进行详尽阐述, 对临床工作具有一定指导意义。

■名词解释

S-100蛋白: 是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统各部的星状神经胶质细胞的胞液中, 因其在饱和硫酸铵中能够100%溶解而得名。CSF和血液中S-100蛋白增高是中枢神经系统损伤特异和灵敏的生化标志。

- 36 Szumilo J, Dabrowski A, Skomra D, Chibowski D. Coexistence of esophageal granular cell tumor and squamous cell carcinoma: a case report. *Dis Esophagus* 2002; 15: 88-92 [PMID: 12060050 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2002.00232.x]
- 37 Saito K, Kato H, Fukai Y, Kimura H, Miyazaki T, Kashiwabara K, Nakajima T, Kuwano H. Esophageal granular cell tumor covered by intramucosal squamous cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 651-655 [PMID: 18612793 DOI: 10.1007/s00595-007-3694-2]
- 38 Kahng DH, Kim GH, Park do Y, Jeon MS, Yi JW, Choi YY, Song GA. Endoscopic resection of granular cell tumors in the gastrointestinal tract: a single center experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 3228-3236 [PMID: 23479255 DOI: 10.1007/s00464-013-2899-2]
- 39 Lowe DL, Chaudhary AJ, Lee JR, Chamberlain SM, Schade RR, Cuartas-Hoyos U. Four cases of patients with gastrointestinal granular cell tumors. *South Med J* 2007; 100: 298-300 [PMID: 17396735 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e318030eeff]
- 40 Aoyama K, Kamio T, Hirano A, Seshimo A, Kameoka S. Granular cell tumors: a report of six cases. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 204 [PMID: 23021251 DOI: 10.1186/1477-7819-10-204]
- 41 Rickert CH, Paulus W. Genetic characterisation of granular cell tumours. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 309-312 [PMID: 11904749 DOI: 10.1007/s00401-002-0516-x]
- 42 Nasser H, Danforth RD, Sunbuli M, Dimitrijevic O. Malignant granular cell tumor: case report with a novel karyotype and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 273-278 [PMID: 20637434 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2009.08.004]
- 43 Chatelain D, Terris B, Molas G, Belghiti J, Degott C, Fléjou J. [Infiltrating granular cell tumor of the esophagus: a description of two cases]. *Ann Pathol* 2000; 20: 158-162 [PMID: 10740015 DOI: AP-03-2000-20-2-0242-6498-101019-ART7]
- 44 Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-794 [PMID: 9669341 DOI: 10.1097/0000478-199807000-00001]
- 45 王坚, 朱雄增, 张仁元. 恶性颗粒细胞瘤10例临床病理学观察及文献复习. *中华病理学杂志* 2004; 33: 497-502
- 46 Di Tommaso L, Magrini E, Consales A, Poppi M, Pasquinelli G, Dorji T, Benedetti G, Baccarini P. Malignant granular cell tumor of the lateral femoral cutaneous nerve: report of a case with cytogenetic analysis. *Hum Pathol* 2002; 33: 1237-1240 [PMID: 12514794 DOI: 10.1053/hupa.2002.129207]
- 47 Yang SW, Hong SW, Cho MY, Kang SJ. Malignant granular cell tumor at the retrotracheal space. *Yonsei Med J* 1999; 40: 76-79 [PMID: 10198610 DOI: 10.3349/ymj.1999.40.1.76]
- 48 Nasser H, Ahmed Y, Szpunar SM, Kowalski PJ. Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 164-168 [PMID: 21282016 DOI: 10.1016/j.prp.2010.12.007]
- 49 Alkhoury F, Martin JT, Fiedler P, Jaffe PE. Esophageal granular cell tumor colliding with intramucosal adenocarcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8093 [PMID: 19830048 DOI: 10.4076/1757-1626-2-8093]
- 50 Voskuil JH, van Dijk MM, Wagenaar SS, van Vliet AC, Timmer R, van Hees PA. Occurrence of esophageal granular cell tumors in The Netherlands between 1988 and 1994. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1610-1614 [PMID: 11508657]
- 51 Fotiadis C, Manolis EN, Troupis TG, Gorgoulis VG, Sechas MN. Endoscopic resection of a large granular cell tumor of the esophagus. *J Surg Oncol* 2000; 75: 277-279 [PMID: 11135273]
- 52 Pertile D, Scabini S, Romairone E, Scordamaglia R, Rimini E, Ferrando V. Gastric Abrikossoff tumor (granular cell tumor): case report. *G Chir* 2010; 31: 433-434 [PMID: 20939949]
- 53 Yasuda I, Tomita E, Nagura K, Nishigaki Y, Yamada O, Kachi H. Endoscopic removal of granular cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 163-167 [PMID: 7721009 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)80604-2]
- 54 Chen WS, Zheng XL, Jin L, Pan XJ, Ye MF. Novel diagnosis and treatment of esophageal granular cell tumor: report of 14 cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 296-302 [PMID: 24140217 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.042]
- 55 周绵. 食管颗粒细胞瘤行套扎治疗1例. *临床军医杂志* 2005; 33: 657
- 56 Saito H, Akahoshi K, Oya M, Kubokawa M, Akiho H, Sumida Y, Fujimaru T, Higuchi N, Matsumoto M. EUS-guided endoscopic resection using band ligation of oesophageal granular cell tumour: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 272-275 [PMID: 16013651]
- 57 De Ceglie A, Gatteschi B, Bianchi S, Scotto F, Pellecchia A, Conio M. Esophageal granular cell tumor treated by endoscopic mucosal resection. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1875-1879 [PMID: 16187190 DOI: 10.1007/s10620-005-2954-5]
- 58 Sakamoto Y, Inamori M, Iida H, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawana K, Hasagawa N, Kakuta Y, Nagase H, Nakajima A. Esophageal granular cell tumor treated by endoscopic mucosal resection. *Digestion* 2009; 80: 258-259 [PMID: 19828958 DOI: 10.1159/000236031]
- 59 Komori K, Akahoshi K, Tanaka Y, Motomura Y, Kubokawa M, Itaba S, Hisano T, Osoegawa T, Nakama N, Iwao R, Oya M, Nakamura K. Endoscopic submucosal dissection for esophageal granular cell tumor using the clutch cutter. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 17-21 [PMID: 22267979 DOI: 10.4253/wjge.v4.i1.17]
- 60 Battaglia G, Rampado S, Bocus P, Guido E, Portale G, Ancona E. Single-band mucosectomy for granular cell tumor of the esophagus: safe and easy technique. *Surg Endosc* 2006; 20: 1296-1298 [PMID: 16858529 DOI: 10.1007/s00464-005-0638-z]
- 61 Wehrmann T, Martchenko K, Nakamura M, Riphaut A, Stergiou N. Endoscopic resection of

- submucosal esophageal tumors: a prospective case series. *Endoscopy* 2004; 36: 802-807 [PMID: 15326575 DOI: 10.1055/s-2004-825814]
- 62 Perçinel S, Savaş B, Yılmaz G, Erinanç H, Küpana Ayva S, Bektaş M, Ensari A. Granular cell tumor of the esophagus: three case reports and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 184-188 [PMID: 19115155]
 - 63 De Rezende L, Lucendo AJ, Alvarez-Argüelles H. Granular cell tumors of the esophagus: report of five cases and review of diagnostic and therapeutic techniques. *Dis Esophagus* 2007; 20: 436-443 [PMID: 17760659 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00692.x]
 - 64 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
 - 65 Buratti S, Savides TJ, Newbury RO, Dohil R. Granular cell tumor of the esophagus: report of a pediatric case and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 97-101 [PMID: 14676603 DOI: 10.1097/00005176-200401000-00021]
 - 66 Goldblum JR, Rice TW, Zuccaro G, Richter JE. Granular cell tumors of the esophagus: a clinical and pathologic study of 13 cases. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 860-865 [PMID: 8784020 DOI: 10.1016/S0003-4975(96)00443-2]
 - 67 林加忠, 唐耀华, 吴晓安. 恶性颗粒细胞瘤1例报告. *实用癌症杂志* 2003; 18: 302
 - 68 付万垒, 郭乔楠. 食管颗粒细胞瘤临床病理分析. *局解手术学杂志* 2015; 24: 132-134
 - 69 Yoshizawa A, Ota H, Sakaguchi N, Kanai S, Nakayama J, Matsuzawa K, Tsuzuki S, Takada R, Miyazawa F, Kasahara H, Katsuyama T. Malignant granular cell tumor of the esophagus. *Virchows Arch* 2004; 444: 304-306 [PMID: 14745554 DOI: 10.1007/s00428-003-0957-1]
 - 70 Xu GQ, Chen HT, Xu CF, Teng XD. Esophageal granular cell tumors: report of 9 cases and a literature review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7118-7121 [PMID: 23323018 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7118]

同行评价

近年来, 有关食管GCT报道日益增多, 并逐渐引起重视, 本文就食管GCT的组织起源、临床表现以及诊断治疗等进行了综述, 对于全面认识并了解GCT具有一定的临床价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胃食管反流病相关危险因素的研究进展

傅梦杰, 朱凌云

■背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、反流性食管炎(reflux diseases, RE)和Barrett's食管(Barrett's esophagus, BE)三种类型。此病反复发作, 影响患者生活质量, 病患反复就诊造成经济负担。进行GERD相关危险因素的研究对于预防和治疗此病有一定临床和社会价值。

傅梦杰, 朱凌云, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科 上海市 200071

傅梦杰, 主要从事消化内科相关研究。

作者贡献分布: 本文综述由傅梦杰完成, 朱凌云审校。

通讯作者: 朱凌云, 主任医师, 200071, 上海市芷江中路274号, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科。tcmresearch@126.com

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-05-03
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-18

Risk factors for gastroesophageal reflux disease

Meng-Jie Fu, Ling-Yun Zhu

Meng-Jie Fu, Ling-Yun Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Correspondence to: Ling-Yun Zhu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 274 Zhijiang Middle Road, Shanghai 200071, China. tcmresearch@126.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-05-03
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-06-18

Abstract

Gastroesophageal reflux disease, a common disease of the digestive tract that can be caused by various factors, seriously harms the patients' life quality due to the repeated

episodes. Here we discuss the risk factors for gastroesophageal reflux disease, in order to assist in the prevention and treatment of the disease.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Risk factors; Metabolic syndrome; *Helicobacter pylori* infection

Fu MJ, Zhu LY. Risk factors for gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2654-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2654>

摘要

胃食管反流病是一种常见的消化道疾病。其反复发作, 严重影响患者生活质量。多种因素可引起胃食管反流病, 现就胃食管反流病相关危险因素作一综述, 以助于预防和治疗此病。

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

关键词: 胃食管反流病; 危险因素; 代谢综合征; 幽门螺杆菌感染

核心提示: 研究表明胃食管反流病与代谢综合征存在关联, 与以往的研究不同, 近来的研究认为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃食管反流病的保护性因素, 这可能与 *H. pylori* 感染导致腺体萎缩、胃酸分泌减少有关。

■同行评议者

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

傅梦杰, 朱凌云. 胃食管反流病相关危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2654-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2654>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)为胃内容物反流引起不适症状和/或并发症的一种疾病^[1]. GERD可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、反流性食管炎(reflux diseases, RE)或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)种类型. GERD患者可出现烧心、反酸、反食等典型症状, 还可出现胸痛、上腹痛、上腹灼烧感、嗝气等非典型症状, 部分GERD患者伴有咳嗽、咽喉症状、哮喘等食管外症状^[2], 严重影响患者生活质量. GERD具有反复发作的特点, 病患反复就诊造成经济负担. 因此, 进行GERD相关危险因素的研究对于预防和治疗此病有一定临床和社会价值, 故现将GERD相关危险因素作一综述.

1 性别

一项在意大利部队医院的临床研究^[3]显示, 女性GERD患病率明显高于男性, 女性患GERD的风险是男性的2.1倍, 因此认为女性是GERD的危险因素. 台湾地区的流行病学调查亦表明, 女性GERD患者是男性患者的1.71倍(OR = 1.71, 95%CI: 1.26-2.34)^[4]. 美国一项基于人群的前瞻性队列研究^[5]发现, 在新发GERD患者中, 女性较男性有更高的患病风险. 而对于无症状反流性食管炎(asymptomatic erosive esophagitis, AEE)患者, 台湾地区的研究提示, 男性是AEE的危险因素, 其OR值为2.32(95%CI: 1.35-3.98)^[6]. 性别因素与GERD症状的发生存在一定关联, 女性患者更容易出现GERD相关症状, 而男性患者则相反. 但男性患者症状的隐匿或成为GERD患者中女性比例的升高的潜在原因.

2 年龄

GERD的风险随年龄而增加. 一项纳入16项研究的系统回顾发现, 随着年龄的增长, 食管炎症和反流症状变得更为严重, 而烧心症

状随年龄增长却变得不明显. 老年患者更容易出现病症不符或非特异性症状, 由此认为GERD的实际患病率可能随年龄的增加而增加^[7]. 台湾地区的一项调查提示, 年龄在40-49岁和50-59岁两个年龄段的人群罹患GERD的风险增加, 其OR值分别为3.65和2.41^[4]. 韩国一项临床研究显示, 5301名志愿者中有320例为RE患者, 而其中的145例为AEE患者. 将这145例AEE患者和剩下的175例有症状RE患者进行回归分析, 结果发现年龄>60岁和男性是AEE的危险因素, 其OR值分别为1.8(95%CI: 1.1-3.1)和1.8(95%CI: 1.1-3.2), 提示60岁以上的男性更容易出现AEE^[8]. 对于AEE产生的原因, 有学者通过食管酸灌注试验发现, AEE患者的食管敏感性得分明显低于有症状RE患者, 提示AEE患者食管敏感性降低^[9]. 随着年龄的增长, 食管感觉神经元逐渐退化, 食管敏感性下降, 这可能是老年人容易出现AEE的原因.

3 体质量指数

美国一项研究表明, 超重者[体质量指数(body mass index, BMI)>25 kg/m²]出现GERD症状或检出RE的风险是正常体质量者的2.5倍^[10]. 意大利的研究发现, 超重(BMI>25 kg/m²)无论对于RE还是NERD, 都是重要的危险因素^[11]. 一项Meta分析显示, BMI和GERD症状存在量效关系, 当BMI在25-30 kg/m²之间时, GERD症状的OR值为1.43(95%CI: 1.158-1.774), 而当BMI>30 kg/m²时, GERD症状的OR值为1.94(95%CI: 1.468-2.566)^[12]. 另一项纳入20项研究, 18346例GERD患者的系统回顾表明, 体质量的增加与GERD发病存在关联, 超重者(BMI>25 kg/m²)的OR = 1.57(95%CI: 1.36-1.80), 肥胖者(BMI>30 kg/m²)的OR = 2.15(95%CI: 1.89-2.45), 因此认为减肥是治疗GERD的潜在方法^[13]. 一项纳入6215例患者的临床研究表明, 反流、烧心的严重程度和频率, 以及食管炎症情况均与BMI存在关联, BMI增加, 烧心、反流症状以及食管炎症也变得更为严重. 其中, 反流症状比烧心更容易出现这种倾向^[14]. 虽然也有研究提示BMI与GERD并无关联, 但更多的报道认为GERD与BMI相关. 而关于BMI与AEE之间的关系, 目前的研究趋于两极. 台湾地区的研究提示, BMI>25 kg/m²

■ 研究前沿

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与GERD的关系仍需研究明确. 另外, 目前对无症状反流性食管炎(asymptomatic erosive esophagitis, AEE)危险因素的报道有限, 许多问题亟待研究探讨.

■ 相关报道

美国一项面向男性白人的临床研究显示, 代谢综合征与BE有关. 代谢性疾病可增加BE风险, 其OR值为1.59(95%CI: 1.05-2.40).

是AEE的独立危险因素^[15]. 但与之相反, 韩国的研究则认为, BMI<24 kg/m²是AEE的危险因素^[16]. 对于BMI与AEE间的关系, 目前的报道较少, 今后需更多临床研究加以明确. 另有学者研究了肥胖类型与GERD的关系. 瑞士研究者Lagergren^[17]的研究报告提示: 相比于单纯性肥胖, 中心性肥胖(腹部脂肪的堆积)在食管疾病的发生中显得更为重要. 对于肥胖引起GERD的原因, 有学者认为: 肥胖可引起食管解剖和生理变异, 导致食管运动障碍, 食管下括约肌压力降低, 同时增加胃内压, 促进食管裂孔疝的发生, 这些因素均可导致GERD的发生^[18].

4 吸烟和饮酒

美国一项研究提示, 既往及当前吸烟均与GERD发病有关^[5]. 一项面向日本男性GERD患者的研究表明, 吸烟和饮酒是GERD的危险因素. 吸烟者的患病率是非吸烟者的1.35倍; 适量饮酒和酗酒均与GERD发病相关^[19]. 而另有研究^[20]显示, 饮酒与GERD并不相关. 最近的一份系统回顾认为: 目前有较好的证据表明戒烟可使GERD患者获益, 但并没有证据表明减少酒精摄入可减缓GERD的发生和发展^[21].

5 生活方式

在临床中, 我们常发现GERD患者存在不良生活方式. 许多研究也提示, GERD与生活方式相关. 日本一项纳入19864名健康成人的大样本横断面研究显示, 不良的生活方式与GERD相关症状存在关联, 尤其是睡眠质量差和不规律的饮食, 这两者是GERD症状的强烈危险因素^[22]. 美国一项病例-对照试验表明, 西方饮食模式(快餐及肉类饮食)增加BE风险, 而健康饮食模式(多新鲜蔬果及鱼类)是BE的保护因子(OR = 0.35, 95%CI: 0.20-0.64)^[23]. Gunji等^[24]对9840名日本男性志愿者进行横断面研究, 发现不良生活方式(包括过度饮酒和吸烟)是RE的危险因素. 欧洲巴尔干地区的一份研究显示, 吸烟、缺乏运动、油炸类食物的摄入是GERD的危险因素^[25]. 而关于GERD与和咖啡摄入之间的关系, 一项纳入15个病例-对照试验的Meta分析提示: 咖啡摄入与GERD关系并不密切(OR = 1.06,

95%CI: 0.94-1.19)^[26].

6 代谢综合征

目前, 许多研究表明GERD与代谢综合征存在关联. 所谓代谢综合征, 即人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态, 他是一组复杂的代谢紊乱症候群. 常见疾病如高血糖、高血压、血脂异常等都可归属到代谢综合征范畴. 台湾地区的一项研究表明, 代谢综合征加速NERD向RE转变的进程, 也减弱了糜烂食管愈合的过程^[27]. 日本一项大样本研究也显示, 代谢综合征与RE相关^[24]. 近来一项面向男性白人的临床研究显示, 代谢综合征与BE有关. 代谢性疾病可增加BE风险, 其OR值为1.59(95%CI: 1.05-2.40)^[28]. 此项研究亦提示我们, 基于不同人种, 代谢性疾病是否都可以增加BE风险? 目前尚缺乏相关的研究, 未来可从人种亚型的角度切入, 了解不同人种间代谢性疾病与BE的关系是否存在差异. 另有研究发现, GERD相关症状在2型糖尿病患者中的发生率高于普通人群(40.7% vs 14.0%), 而糖尿病神经病变患者相较于未神经病变者, 也更容易出现GERD相关症状(58.7% vs 32.7%). 因此推论糖尿病神经病变可能是GERD相关因素^[29]. 我国一份临床研究发现, 与健康对照组相比, 高甘油三酯血症在有症状的GERD患者中发生率更高, 其OR值为1.83(95%CI: 1.13-2.96), 提示高甘油三酯血症是症状性GERD的危险因子^[30]. 我国一份针对退休人员的研究调查显示, 糖尿病和高甘油三酯增加GERD风险, 其OR值分别为2.2和2.0^[31].

7 食管裂孔疝

食管裂孔疝(hiatus hernia, HH)是指腹腔内脏器通过膈食管裂孔进入胸腔所致的疾病. 其中以胃通过膈食管裂孔, 进入胸腔为多. 起初, 人们甚至将GERD等同于HH, 因HH出现的症状与GERD极为相似, 后随着认识的深入, 逐渐将两者区分. 日本一项大样本横断面研究显示, HH是RE的危险因素^[24]. 而在AEE患者中, 一项台湾地区的研究发现, HH也是AEE的危险因素. 相比较于健康对照组, HH患者的OR为4.48(95%CI: 2.35-89.17), 也就是说HH患者发生AEE的风险是健康成人的4.48倍^[6]. 另一项临床研究^[30]显示, HH患者罹

患RE的风险约是健康成人的14倍, 提示HH是RE的危险因素。HH是GERD的危险因素是明确的, 几乎所有报道均提示HH大大增加GERD风险。

8 幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与GERD的关系存在一定争议。美国一项纳入2020例黑人的临床研究发现, 胃炎患者中*H. pylori*感染率为40%, 在健康对照者中为34%, 而RE患者中仅为4%。通过回归分析, 得到其OR值为0.06(95%CI: 0.01-0.59, $P = 0.01$), 因此认为*H. pylori*感染是RE的保护性因素^[32]。一份来自加拿大的Meta分析旨在研究根除*H. pylori*与新发GERD风险的关系。此项研究纳入7个随机对照实验和5个队列研究, 其结果提示, 消化不良患者根除*H. pylori*并不增加新发GERD的风险, 而消化性溃疡患者根除*H. pylori*后, 新发GERD的风险增加2倍多(OR = 2.04, 95%CI: 1.08-3.85)^[33]。美国一项纳入10项随机对照试验的Meta显示: 根除*H. pylori*并不增加GERD症状, 也不增加RE的风险^[34]。与之相反, 我国研究者的Meta分析认为, *H. pylori*感染与GERD存在负相关, 提示*H. pylori*感染是GERD的保护性因素。而根除*H. pylori*则增加GERD风险, 尤其是在亚洲人群中, 根除*H. pylori*后患GERD风险增加4倍多(RR = 4.53, 95%CI: 1.66-12.36)^[35]。最近的一项来自美国的病例-对照试验发现, *H. pylori*感染与BE存在负相关, 其OR为0.53(95%CI: 0.29-0.97), 而CagA+菌株感染对BE的保护作用更为明显, 其OR为0.36(95%CI: 0.14-0.90), 提示*H. pylori*感染是BE的保护性因素。对于RE, *H. pylori*感染同样为保护性因素(*H. pylori*感染OR = 0.63, 95%CI: 0.37-1.08; CagA+ OR = 0.47, 95%CI: 0.21-1.03)。而对于GERD症状, *H. pylori*感染与之并没有关联(*H. pylori*感染OR = 0.948, 95%CI: 0.548-1.64; CagA+ OR = 0.967, 95%CI: 0.461-2.03)^[36]。一项为了解AEE与*H. pylori*感染关系的研究发现, *H. pylori*感染与AEE之间存在关联, 其OR值为0.57(95%CI: 0.34-0.95), 换言之, *H. pylori*感染减少AEE的发生, 是AEE的保护性因素^[6]。印度一项研究表明, *H. pylori*感染减少胃酸分泌, 减轻胃食管反流症状, 所以*H. pylori*感染

是RE的保护因子, 而未感染*H. pylori*则是独立危险因素^[37]。那么*H. pylori*感染与RE的分级是否存在关系? 土耳其的研究探讨了*H. pylori*感染严重度与RE不同级别的关系。此项研究将*H. pylori*感染的严重度分为3个级别: 在规定区域出现1-10个*H. pylori*为轻度; 出现10-30个*H. pylori*为中度; 出现30个以上*H. pylori*为重度。结果发现, RE患者中C级和D级者的*H. pylori*感染的严重程度高于A级和B级患者。提示*H. pylori*感染的严重度与胃镜级别存在正相关^[38]。*H. pylori*感染与GERD的关系尚不明确。但总体看来, 早期文献大部分提示*H. pylori*感染是GERD的危险因素, 而近年来的文献则更倾向于认为*H. pylori*感染是GERD的保护性因素。*H. pylori*感染是GERD的保护性因素, 这可能与*H. pylori*感染导致腺体萎缩, 胃酸分泌减少有关。

9 非甾体类抗炎药

法国一项纳入6823例患者的临床观察研究发现, 服用非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)的患者出现反流症状的概率为27%, 而未服用NSAID的患者出现反流症状的概率为19%, 进一步回归分析得出其优势比为1.61(OR = 1.61, 95%CI: 1.42-1.80)。从而认为服用NSAID是出现GERD相关症状的重要危险因素^[39]。澳大利亚一项研究为探讨NSAID与BE之间的关系, 其结果显示NSAID与BE之间并无关联^[40]。近来的研究发现, 虽然NSAID对预防食管癌有积极作用, 但目前并没有证据表明NSAID可降低BE的风险^[41]。

10 社会心理因素

随着对GERD认识的深入, 越来越多的研究发现, GERD与精神心理因素相关。挪威一项以人群为基础的横断面、病例-对照研究显示, 不良的社会心理因素和GERD症状相关^[42]。来自韩国的一项病例-对照试验表明, 与正常成人相比, NERD和RE患者医院焦虑抑郁量表的得分更高(健康对照组: 4.3分±0.7分, NERD组: 7.0分±0.5分, RE组: 6.2分±0.7分), 且与对照组比较, 其 P 值均<0.05(NERD组: 0.002, RE组: 0.004), 提示焦虑抑郁情绪对GERD有影响^[43]。另一些研究认为, NERD患者相比于

■创新盘点

*H. pylori*感染与GERD的关系尚不明确。但总体看来, 早期文献大部分提示*H. pylori*感染是GERD的危险因素, 而近年来的文献则更倾向于认为*H. pylori*感染是GERD的保护性因素。

应用要点

在临床工作中, 应指导GERD患者纠正可干预的危险因素(如体质质量、不良生活方式、精神心理异常等), 这对此病的发展和复发有积极意义。

RE患者, 更容易出现精神心理异常^[44,45]。而对于AEE, 台湾的一份临床研究发现, 相比于有症状RE患者, AEE患者的焦虑抑郁评分较低, 提示AEE更容易出现在情绪正常的人群中^[46]。不良社会心理因素会诱发和加重GERD症状, 也会使症状迁延。早在2009年, Mizyed等^[47]就曾提出, GERD患者中存在精神心理异常的情况, 而这可能是PPI治疗GERD失败的原因。国内学者也认为心理因素在GERD中扮演重要角色, 尤其是难治性GERD^[48,49]。近年来的临床研究亦提示, 对于常规治疗效果欠佳的患者, 联合使用抗焦虑抑郁药常可提高临床疗效^[50,51], 这也印证了GERD患者中确实存在不良社会心理因素。

11 结论

GERD是多种因素可引起的疾病。随着我国饮食结构改变和人口老龄化, GERD有逐年增长的趋势。GERD的危险因素可分为可干预因素和不可干预因素两类, 如性别、年龄等为不可干预因素, 而体质质量、不良生活方式、精神心理异常等为可干预因素。在临床工作中, 应指导患者纠正可干预的危险因素, 这对于GERD的发展和复发有积极意义。

12 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 2 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *胃肠病学* 2015; 20: 155-168
- 3 Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, Pedroni A, Tadeu V, Realdi G, Graham DY, Delitala G, Malaty HM. Diet, lifestyle and gender in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2027-2032 [PMID: 18030622 DOI: 10.1007/s10620-007-0108-7]
- 4 Hung LJ, Hsu PI, Yang CY, Wang EM, Lai KH. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a general population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1164-1168 [PMID: 21517967 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06750.x]
- 5 Hallan A, Bomme M, Hveem K, Møller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 393-400; quiz 401 [PMID: 25665934 DOI: 10.1038/ajg.2015.18]
- 6 Wang PC, Hsu CS, Tseng TC, Hsieh TC, Chen CH, Su WC, Lin HH, Wang CC. Male sex,

- hiatus hernia, and *Helicobacter pylori* infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 586-591 [PMID: 21871022 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06881.x]
- 7 Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 442-454 [PMID: 21138458 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04542.x]
 - 8 Cho JH, Kim HM, Ko GJ, Woo ML, Moon CM, Kim YJ, Han KJ, Song SY, Cho HG. Old age and male sex are associated with increased risk of asymptomatic erosive esophagitis: analysis of data from local health examinations by the Korean National Health Insurance Corporation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1034-1038 [PMID: 21299618 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06686.x]
 - 9 Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 90-96 [PMID: 20467897 DOI: 10.1007/s10620-010-1275-5]
 - 10 El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243-1250 [PMID: 15929752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x]
 - 11 Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bonfanti D, Infrerera S, Assandri L, Sammito G, Gemignani L, Furnari M, Dulbecco P, Savarino V. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 940-945 [PMID: 21944835 DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.014]
 - 12 Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211 [PMID: 16061918]
 - 13 Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2619-2628 [PMID: 16952280 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00849.x]
 - 14 Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1728-1731 [PMID: 17914941 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04549.x]
 - 15 Wang FW, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1320-1324 [PMID: 19685186 DOI: 10.1007/s10620-009-0888-z]
 - 16 Jung SH, Oh JH, Kang SG. Clinical characteristics and natural history of asymptomatic erosive esophagitis. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 248-252 [PMID: 25141311 DOI: 10.5152/tjg.2014.5033]
 - 17 Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 340-347 [PMID: 21643038 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.73]
 - 18 Friedenbergh FK, Xanthopoulos M, Foster

- GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2111-2122 [PMID: 18796104 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01946.x]
- 19 Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Higuchi K, Arakawa T. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 807-811 [PMID: 12940431 DOI: 10.1080/00365520310004506]
 - 20 Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Buffler P, Corley DA. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 144 [PMID: 25125219 DOI: 10.1186/1471-230x-14-144]
 - 21 Kang JH, Kang JY. Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 51-64 [PMID: 25729556 DOI: 10.1177/2040622315569501]
 - 22 Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Minatsuki C, Fujishiro M, Mitsushima T, Koike K. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med* 2012; 10: 45 [PMID: 22554226 DOI: 10.1186/1741-7015-10-45]
 - 23 Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP, Buffler P, Corley DA. Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 839-846 [PMID: 18218607 DOI: 10.1093/aje/kwm381]
 - 24 Gunji T, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A, Matsuhashi N. Risk factors for erosive esophagitis: a cross-sectional study of a large number of Japanese males. *J Gastroenterol* 2011; 46: 448-455 [PMID: 21229366 DOI: 10.1007/s00535-010-0359-5]
 - 25 Cela L, Kraja B, Hoti K, Toçi E, Muja H, Roshi E, Burazeri G. Lifestyle characteristics and gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Albania. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 936792 [PMID: 23509449 DOI: 10.1155/2013/936792]
 - 26 Kim J, Oh SW, Myung SK, Kwon H, Lee C, Yun JM, Lee HK. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014; 27: 311-317 [PMID: 23795898 DOI: 10.1111/dote.12099]
 - 27 Lee YC, Yen AM, Tai JJ, Chang SH, Lin JT, Chiu HM, Wang HP, Wu MS, Chen TH. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 174-181 [PMID: 18936105 DOI: 10.1136/gut.2008.162305]
 - 28 Thrift AP, Hilal J, El-Serag HB. Metabolic syndrome and the risk of Barrett's oesophagus in white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1182-1189 [PMID: 25801197 DOI: 10.1111/apt.13176]
 - 29 Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-712 [PMID: 18205259]
 - 30 Li CH, Hsieh TC, Hsiao TH, Wang PC, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 320-327 [PMID: 26043412 DOI: 10.1016/j.kjms.2015.02.007]
 - 31 Chen T, Lu M, Wang X, Yang Y, Zhang J, Jin L, Ye W. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 161 [PMID: 23153099 DOI: 10.1186/1471-230x-12-161]
 - 32 Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, Lee E, Brim H, Smoot DT, Ghadyari F, Kamangar F, Razjouyan H. Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2924-2928 [PMID: 23010740 DOI: 10.1007/s10620-012-2349-3]
 - 33 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-1013; quiz 1006, 1014 [PMID: 20087334 DOI: 10.1038/ajg.2009.734]
 - 34 Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129-135 [PMID: 22229305 DOI: 10.3109/00365521.2011.648955]
 - 35 Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195-1205 [PMID: 23839160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7]
 - 36 Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 2-10 [PMID: 21199509 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06534.x]
 - 37 Chourasia D, Misra A, Tripathi S, Krishnani N, Ghoshal UC. Patients with Helicobacter pylori infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 12-21 [PMID: 21267690 DOI: 10.1007/s12664-010-0078-0]
 - 38 Polat FR, Polat S. The effect of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease. *JSLs* 2012; 16: 260-263 [PMID: 23477175 DOI: 10.4293/108680812X13427982376860]
 - 39 Ruzsniowski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1134-1139 [PMID: 18671778 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03821.x]
 - 40 Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1235-1244 [PMID: 21967506 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04855.x]

■名词解释

AEE: 是无症状 GERD 的一种类型, 是指胃镜检查发现糜烂性食管炎, 但无 GERD 的典型和非典型(食管外)症状, 并排除服用相关抑酸药及抗反流手术者。

同行评价

GERD的防治是较重要的临床议题, 本文论述GERD相关危险因素, 具有一定的科学性和创新性, 可为此病的防治提供参考.

- 41 Khalaf N, Nguyen T, Ramsey D, El-Serag HB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1832-9.e6 [PMID: 24793026 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.027]
- 42 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]
- 43 Kim JY, Kim N, Seo PJ, Lee JW, Kim MS, Kim SE, Jo SY, Lee DH, Jung HC. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 344-354 [PMID: 23875102 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.344]
- 44 Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 653989 [PMID: 23935610 DOI: 10.1155/2013/653989]
- 45 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]
- 46 Lei WY, Yu HC, Wen SH, Liu TT, Yi CH, Wang CC, Hsu CS, Chen CH, Chen CL, Pace F. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 24-29 [PMID: 25308612 DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.017]
- 47 Mizyed I, Fass SS, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 351-358 [PMID: 19035971 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03883.x]
- 48 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 陈阳, 卜平. 胃食管反流病与精神心理、自主神经功能关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1247-1251
- 49 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 1445-1447
- 50 马彩虹. 黛力新在难治性胃食管反流病治疗中的临床价值. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 371-373
- 51 王亚洲, 高会军, 杨新民, 杨新民, 阳增颢. 抗焦虑抑郁药物对难治性胃食管反流病辅助治疗作用的临床研究. *中国实用神经疾病杂志* 2013; 16: 42-43

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展

徐 汇, 曾 悦

徐汇, 曾悦, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科 上海市 200080

徐汇, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

基金项目: 上海交通大学医工交叉面上基金资助项目, No. YG2015MS29.

作者贡献分布: 本文综述由徐汇完成; 曾悦审校。

通讯作者: 曾悦, 副主任医师, 200080, 上海市新松江路650号, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科。
carrie@medmail.com.cn
电话: 021-63240090

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis

Hui Xu, Yue Zeng

Hui Xu, Yue Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Supported by: Medical Engineering Cross General Program of Shanghai Jiaotong University, No. YG2015MS29.

Correspondence to: Yue Zeng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, 650 New Songjiang Road, Shanghai 200080, China. carrie@medmail.com.cn

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Gut barrier failure is often present in severe

acute pancreatitis (SAP), and it increases the gut permeability, leads to translocation of bacteria or endotoxin, causes severe infection and multiple organ dysfunction syndrome, and worsens the course of the disease. The injury of gut barrier may result from the interactions among microcirculation disturbance, ischemia-reperfusion injury, excessive release of inflammatory mediators, apoptosis, flora imbalance and so on. The research on the mechanism of gut barrier failure caused by SAP is of important significance for the treatment of SAP.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gut barrier failure; Mechanism

Xu H, Zeng Y. Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2661-2666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2661>

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)常伴随肠屏障功能障碍的发生, 使肠道通透性增加, 继而引起细菌和内毒素移位, 导致严重感染和多器官功能损害, 加剧了SAP的病程。肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等多种因素共同作用可能是肠屏障损伤的机制。探讨SAP中肠屏障功能障碍的发生机制, 对治疗SAP具有重要的指导意义。

背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症。以往研究认为胰腺坏死组织继发感染是SAP患者并发症和死亡的主要原因之一, 而肠屏障功能障碍和随之发生的肠源性细菌移位, 在胰腺坏死组织继发感染起关键作用。本文通过探讨SAP肠屏障功能障碍的发生机制, 为防治SAP提供理论依据。

同行评议者

朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

■ 研发前沿

近年来, 肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等一直是SAP肠屏障功能障碍发生机制的研究重点, 但仍有待更具体深入的研究。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠屏障功能障碍; 发生机制

核心提示: 重症急性胰腺炎常伴随肠屏障功能障碍的发生, 继而引起细菌和内毒素移位, 导致严重感染和多器官功能损害。肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等多种因素共同作用可能是肠屏障损伤的机制。

徐汇, 曾悦. 重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2661-2666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2661>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 占整个急性胰腺炎的10%-20%^[1,2]。而胰腺坏死组织继发感染是SAP患者发生并发症和死亡的主要原因之一, 研究认为肠屏障功能障碍和随之发生的肠源性细菌移位胰腺坏死组织继发感染起关键作用^[3,4]。本文将从肠屏障功能障碍的病理生理变化方面对其在SAP中的发生机制研究进展作一综述。

1 微循环障碍和缺血再灌注损伤

目前普遍认为SAP伴肠道屏障功能障碍与微循环障碍及缺血再灌注损伤有关。SAP时由于胰腺水肿、炎症反应及微血管的渗漏, 大量体液进入第三间隙, 导致机体全身血容量不足。为了保障心脑血管等重要脏器的血供, 机体通过神经内分泌等机制使内脏血管收缩, 肠道黏膜血供急剧减少^[5]。且SAP时易累及肺, 造成组织缺氧^[6], 肠黏膜血管痉挛, 肠道血流明显减少。同时在一些SAP发病过程中会出现胰源性腹水, 导致腹腔内高压, 甚至引起腹腔间隔室综合征, 加重肠黏膜缺血^[7]。肠道血液灌注严重不足时会产生肠黏膜组织的酸中毒, 可能是由于ATP消耗和脂质过氧化作用, 引起肠黏膜通透性增加^[8,9]。有研究^[10]表明SAP过程中内脏灌注不足会加剧肠黏膜完整性的破坏。因此, 微循环障碍可能是造成SAP时肠道黏膜屏障功

能损伤的重要原因之一。另一方面, 肠屏障特别容易受到缺血的影响, 因为肠绒毛微循环独特的解剖特点, 即多支回流静脉围绕一根中央小动脉呈网囊状结构, 产生氧气的动静脉分流和绒毛顶端缺氧^[11], 且中央小动脉呈直角发出易造成血液稀释, 从而加剧肠道缺血缺氧^[12]。另外内皮素-1的释放可能会加剧肠黏膜局部缺血, 动物研究^[13,14]表明内皮素-1受体阻滞剂能增加内脏血流, 改善肠黏膜微循环障碍。因此检测AP病程中血浆的内皮素-1水平可评估疾病的严重程度及治疗的效果^[15]。细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule, ICAM-1)也会加重肠道黏膜的缺血损伤, ICAM-1在稳定细胞间相互作用和促进白细胞和内皮细胞的迁移起到重要作用。有研究^[16,17]显示ICAM-1尤其是在SAP早期就出现高表达, 引起白细胞浸润和组织学变化的显著增加, 肠道和胰腺灌注减少, 而且其指标高低也可用来预测AP的严重性。

肠道在缺血的条件下进行液体复苏, 容易产生缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IR), 这也是导致肠屏障衰竭的常见原因^[18]。严重肠IR的特征为肠黏膜损伤, 其特征表现为广泛的上皮与绒毛分离, 上皮坏死, 固有层破损, 黏膜溃疡、出血坏死。这导致肠道的吸收功能障碍及黏膜的通透性升高, 使大分子溶质和多种有害生物活性物质得以通过^[19]。IR时, 黄嘌呤氧化酶将次黄嘌呤转化为黄嘌呤并释放超氧离子, 而超氧离子又会导致氧自由基的进一步形成, 氧自由基通过脂质过氧化作用损伤细胞膜^[20]。另一方面, 氧自由基也会趋化中性粒细胞, 伴随其他刺激[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-8、GM-CSF、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白三烯、血小板活化因子、ICAM-1、ELAM-1、补体C3a和C5a], 启动激活的中性粒细胞转移到缺血再灌注组织^[21]。激活的中性粒细胞的积累可能肠道损伤的主要原因, 他通过加重缺血, 释放氧自由基和蛋白酶, 增强炎症反应等介导损伤^[22,23]。因此肠道再灌注通过产生氧自由基和炎症介质导致进一步的损害。另外, 在缺血再灌注过程中NO会被超氧自由基转化为有细胞毒性的亚硝酸盐, 最终也会导致肠道通透性的增加。有研究^[24]表明在肠道缺血-再灌注后, CD44表达明显降低, 影响肠道细胞与细

■ 相关报道

近期研究认为肠道菌群紊乱在SAP肠屏障功能障碍中发挥了重要作用, 这为治疗SAP提供了新的思路。

胞、细胞与基质的连接,使肠道黏膜完整性受到破坏。

2 细胞因子和炎症介质的过度释放

研究^[25,26]表明SAP早期即有大量活化的白细胞,从而引起细胞因子和炎症介质如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8的过度释放,这些细胞因子间又相互诱导刺激,最终形成级联反应。首先TNF- α 在介导肠屏障损害中起了重要作用,一方面TNF- α 对细胞有直接杀伤或抑制作用,他能够通过改变肠上皮紧密连接的脂质组成来诱导肠上皮通透性的增加^[27],IFN- γ 对此具有协同作用^[28]。另一方面TNF- α 促进中性粒细胞黏附至内皮细胞,从而促进局部炎症反应。此外TNF- α 还可作用于内皮细胞,使血管损伤和血栓形成,加重肠黏膜缺血。Surbatovic等^[29]则认为TNF- α 可用来评估急性胰腺炎的严重性和结局。磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2),被发现存在于肠黏膜中具有高浓度,临床研究^[30]发现PLA2是SAP发生一系列严重并发症的早期标志物,与SAP的发展密切相关,基因敲除PLA2可减轻急性胰腺炎的严重性。PLA2在肠缺血及脓毒症条件下被过度激活,并在TNF- α 控制下释放,产生促炎性介质如血小板活化因子,刺激内皮细胞及中性粒细胞,增强中性粒细胞介导的组织损伤。中性粒细胞通过分泌多种介质增强炎症反应,当他们被激活后将释放大量的促炎症细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- β ,并且可激活血小板和凝血级联反应,抑制纤维蛋白溶解,引起血栓形成。而IL-1与IL-6均可通过不同的分子机制增加肠上皮紧密连接的通透性^[31,32]。血清高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种重要的晚期致炎因子,Xu等^[33]发现HMGB1在SAP中出现高表达,并介导了肠黏膜屏障的损伤。此外,SAP时常伴发生肠源性内毒素血症,内毒素可促进TNF- α 、IL-1等多种炎症介质的释放,进一步损伤肠黏膜屏障,导致更多的内毒素入血,形成恶性循环。

3 细胞凋亡

研究发现急性坏死型胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)大鼠早期肠黏膜上皮细胞凋亡为细胞死亡的主要形式^[34],肠上皮细胞凋亡在ANP早期肠屏障功能障碍过程中可能起重

要作用。SAP时肠上皮细胞凋亡可能与下列因素有关:(1)肠黏膜缺血缺氧,氧自由基大量产生和钙超载^[35];(2)细胞因子和炎症介质的过度释放,如TNF- α 、NO等诱导和调控肠上皮细胞凋亡^[36];(3)细胞黏附分子表达异常,致使上皮细胞与细胞基质间连接破坏^[37];(4)肠内营养严重缺乏^[38]。上述因素通过复杂的调控共同作用诱导和加速肠上皮细胞凋亡。而田瑞等^[39]研究认为SAP发生后,TNF- α 等炎症因子瀑布样释放,引起肠黏膜IR,形成严重的氧化应激反应,从而激活Caspase3通路,导致了肠黏膜细胞凋亡增加。最近研究^[40]还发现FaS和FasL的表达与感染性并发症的发生和SAP的严重程度成正相关,由于他们的过度表达促进了淋巴细胞的凋亡,使机体免疫低下和肠道免疫功能受损。

4 肠道营养缺乏

SAP时机体处于高分解状态,加上长期禁食、持续胃肠减压、全胃肠外营养等原因,使肠黏膜营养供给障碍。谷氨酰胺作为肠黏膜上皮及肠道相关淋巴组织的特需氨基酸,是肠黏膜细胞生长的主要能量来源。在SAP时血液及组织中谷氨酰胺含量降低,肠上皮合成生长因子减少,导致肠黏膜上皮萎缩变薄,细胞间连接破坏,使肠道通透性增加,淋巴细胞、巨噬细胞调节功能障碍^[38,41]。Alhan等^[42]实验发现单独给予谷氨酰胺能有效改善ANP的进程。此外SAP时缺乏食物对消化的刺激,胃酸、胆汁、消化酶、溶菌酶等产生减少,肠道杀菌能力减弱,导致肠道内致病菌大量繁殖,加重SAP的病理生理过程。Vieira等^[43]临床试验发现,与肠外营养相比,给予肠内营养的SAP患者预后更好,感染性并发症更少。且肠内营养能有效地调节促炎症反应和抗炎反应之间的平衡^[44]。

5 胃肠动力障碍

正常的胃肠动力是维持肠道功能的关键因素之一。胃肠动力障碍也会导致和加重SAP肠屏障功能障碍。王强等^[45]实验发现SAP时大鼠存在胃肠激素的紊乱,与假手术组比较,SAP组胃动素(motilin, MTL)明显下降、血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)明显升高,且SAP组消化间期移行性复合肌电活动

■ 创新盘点

SAP肠屏障功能障碍是由多种复杂因素引起的,他们之间又相互作用、相互影响,共同介导了肠屏障功能障碍的发生。本文比较全面的总结了其发生机制。

应用要点

本文较系统的阐述了SAP肠屏障功能障碍的发生机制, 对临床治疗和改善SAP预后具有一定的指导意义。

(interdigestive myoelectric complex, IMC)周期以及 I、II 相时间延长, III相时间缩短. 关于SAP的研究中发现胃肠兴奋性激素升高、抑制性激素减少^[46], 胃肠激素通过影响胃肠平滑肌的电活动而导致胃肠动力障碍. NO对胃肠的机械活动起着重要的抑制性调节作用. 近年研究^[47]表明在SAP中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达及活性增加, 导致产生了更多的NO, 从而介导了胃肠动力障碍. 胰源性腹水在胃肠动力障碍中也起了重要作用, 一方面其中所含毒性物质、炎症因子加剧胃肠动力障碍甚至导致肠麻痹, 另一面他会介导产生NO, 抑制胃肠运动^[48]. 此外, 肠道Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)的功能对胃肠动力的正常运行至关重要. 最新研究^[49]发现, 在SAP中ICCs数量减少, 伴随肠道神经功能紊乱, 且ICCs和平滑肌受损, 影响了胃肠动力功能.

6 肠道菌群紊乱

正常人体中的肠道菌群不仅在肠屏障结构和功能中起重要作用, 同时有利于维持肠相关淋巴系统的功能^[50]. SAP发生后常常伴有肠道菌群变化, 肠道菌群失调可能也参与了肠屏障功能障碍. 以往的研究^[51,52]表明肠道菌群失调与SAP患者中肠屏障障碍和高死亡率密切相关. 研究^[53]发现SAP时肠道菌群发生了很大变化, 原本占优势的专性厌氧菌群显著减少, 而兼性或需氧菌群如肠杆菌、肠球菌则过度繁殖, 易造成大量内毒素产生和细菌移位, 破坏肠道微生态平衡, 引起继发感染等并发症. 基于此, Rychter等^[54]实验造模, 给SAP小鼠提前给予益生菌治疗, 结果证明能有效改善肠屏障功能. 因此在治疗SAP过程中, 通过恢复肠道菌群稳态来维护肠屏障功能被认为是一个重要的目标. 微生态制剂将是一种很有前景的治疗方法.

7 结论

SAP肠屏障功能障碍是由多种复杂因素引起的, 他们之间又相互作用、相互影响, 共同介导了肠屏障功能障碍的发生. 肠屏障功能的正常维持对SAP发病进展和预后起了重要作用. 目前对其发病机制的研究虽有了一定的进展, 但仍有待更具体深入的研究, 这对采取

相应的治疗措施、改善SAP患者预后具有重要影响.

8 参考文献

- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmannith F, Strobel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117 [PMID: 20637344 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019]
- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979 [PMID: 11442530 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x]
- Qiu X, Huang Y, Xu J, Qiu H, Yang Y. Effects of terlipressin on microcirculation of small bowel mesentery in rats with endotoxic shock. *J Surg Res* 2014; 188: 503-509 [PMID: 24582066 DOI: 10.1016/j.jss.2014.01.053]
- Wang F, Lu F, Huang H, Huang M, Luo T. Ultrastructural changes in the pulmonary mechanical barriers in a rat model of severe acute pancreatitis-associated acute lung injury. *Ultrastruct Pathol* 2016; 40: 33-42 [PMID: 26512751 DOI: 10.3109/01913123.2015.1088907]
- Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13879-13892 [PMID: 25320523 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13879]
- Salzman AL, Wang H, Wollert PS, Vandermeer TJ, Compton CC, Denenberg AG, Fink MP. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994; 266: G633-G646 [PMID: 7513959]
- Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, Fink MP. Effect of mesenteric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and ATP content in rats. *Shock* 1999; 12: 127-133 [PMID: 10446893 DOI: 10.1097/00024382-199908000-00006]
- Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 26-35; discussion 35-36 [PMID: 12559182 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2]
- Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1996; 77: 50-58 [PMID: 8703630 DOI: 10.1093/bja/77.1.50]

- 10.1093/bja/77.1.50]
- 12 Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Effects of hemodilution on gastric and intestinal oxygenation. *Am J Physiol* 1989; 256: H171-H178 [PMID: 2912180 DOI: 10.1016/0883-9441(89)90041-5]
 - 13 Andersson A, Fenhammar J, Frithiof R, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H. Mixed endothelin receptor antagonism with tezosentan improves intestinal microcirculation in endotoxemic shock. *J Surg Res* 2008; 149: 138-147 [PMID: 18639249 DOI: 10.1016/j.jss.2007.12.751]
 - 14 Andersson A, Fenhammar J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R. Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 640-647 [PMID: 20710019 DOI: 10.1093/bja/aeq217]
 - 15 Milnerowicz S, Milnerowicz H, Nabzdyk S, Jabłowska M, Grabowski K, Taboła R. Plasma endothelin-1 levels in pancreatic inflammations. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 361-368 [PMID: 23828677]
 - 16 Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 273-283 [PMID: 26173077 DOI: 10.3109/10408363.2015.1051659]
 - 17 Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Siemiatkowski A. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis. *Adv Med Sci* 2014; 59: 102-107 [PMID: 24797984 DOI: 10.1016/j.advms.2014.01.001]
 - 18 Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 79: 1015-1022 [PMID: 26317817 DOI: 10.1097/TA.0000000000000703]
 - 19 Molina AJ, Prieto JG, Merino G, Mendoza G, Real R, Pulido MM, Alvarez AI. Effects of ischemia-reperfusion on the absorption and esterase metabolism of diltiazem in rat intestine. *Life Sci* 2007; 80: 397-407 [PMID: 17070553 DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.035]
 - 20 Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.trre.2011.10.006]
 - 21 Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996; 20: 406-410 [PMID: 8662127 DOI: 10.1007/s002689900064]
 - 22 Wu MC, Brennan FH, Lynch JP, Mantovani S, Phipps S, Wetsel RA, Ruitenberg MJ, Taylor SM, Woodruff TM. The receptor for complement component C3a mediates protection from intestinal ischemia-reperfusion injuries by inhibiting neutrophil mobilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9439-9444 [PMID: 23696668 DOI: 10.1073/pnas.1218815110]
 - 23 Chen LW, Chang WJ, Chen PH, Liu WC, Hsu CM. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling. *Shock* 2008; 30: 563-570 [PMID: 18317407 DOI: 10.1097/SHK.0b013e31816a3458]
 - 24 Heel K, Blennerhassett L, Kong SE, McCauley R, Hall J. Influence of ischaemia-reperfusion injury on CD44 expression in rat small intestine. *Br J Surg* 1998; 85: 1086-1089 [PMID: 9718002 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00826.x]
 - 25 Panek J, Kuśniercz-Cabala B, Dolecki M, Pietron J. Serum proinflammatory cytokine levels and white blood cell differential count in patients with different degrees of severity of acute alcoholic pancreatitis. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 230-237 [PMID: 22763297 DOI: 10.2478/v10035-012-0038-8]
 - 26 Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872 [PMID: 20556831 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2867]
 - 27 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
 - 28 刘行, 王裴, 王凤君. γ 干扰素与肿瘤坏死因子 α 对肠上皮屏障功能影响的实验研究. *中华烧伤杂志* 2011; 27: 145-149
 - 29 Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 637-643 [PMID: 23470643 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828a6cfc]
 - 30 Zhang KJ, Zhang DL, Jiao XL, Dong C. Effect of phospholipase A2 silencing on acute experimental pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3279-3284 [PMID: 24379056]
 - 31 Al-Sadi R, Ye D, Boivin M, Guo S, Hashimi M, Ereifej L, Ma TY. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene. *PLoS One* 2014; 9: e85345 [PMID: 24662742 DOI: 10.1371/journal.pone.0085345]
 - 32 Al-Sadi R, Ye D, Said HM, Ma TY. IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by MEKK-1 activation of canonical NF-kappaB pathway. *Am J Pathol* 2010; 177: 2310-2322 [PMID: 21048223 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100371]
 - 33 Xu GF, Guo M, Tian ZQ, Wu GZ, Zou XP, Zhang WJ. Increased of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 correlated with intestinal mucosal barrier injury in patients with severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 61 [PMID: 25926862 DOI: 10.1186/1749-7922-9-61]
 - 34 王兴鹏, 王冰娴, 吴恺, 徐选福. 细胞凋亡在急性坏死性胰腺炎早期肠黏膜上皮细胞死亡中的作用. *中华消化杂志* 2001; 21: 267-270
 - 35 Arda-Pirinci P, Bolkent S. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Histochem* 2014; 116: 167-175 [PMID: 23932386 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.07.005]
 - 36 Zaman MM, Nomura T, Takagi T, Okamura T, Jin W, Shinagawa T, Tanaka Y, Ishii S. Ubiquitination-deubiquitination by the TRIM27-USP7 complex regulates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 4971-4984 [PMID: 24144979 DOI: 10.1128/MCB.00465-13]
 - 37 Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal

■名词解释

胰源性腹水: 急性坏死性胰腺炎常产生大量的胰液, 胰液相关性腹水, 其中的弹性蛋白酶和腹膜巨噬细胞产生多种毒性细胞因子, 可经腹膜吸收入血, 通过不同的分子机制参与急性坏死性胰腺炎胰外脏器的损害。

同行评价

本文较全面综述了SAP中肠屏障功能障碍机制的研究进展, 文字顺畅, 层次清楚, 逻辑性强, 对临床诊治指导性强。

- epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8282-8291 [PMID: 24363519 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8282]
- 38 Han T, Li XL, Cai DL, Zhong Y, Geng SS. Effects of glutamine-supplemented enteral or parenteral nutrition on apoptosis of intestinal mucosal cells in rats with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1529-1535 [PMID: 23771542]
- 39 田瑞, 许飞, 王瑞兰, 谢晖, 孟萧萧, 钱永兵, 金卫, 胡家昌, 周志刚, 俞康龙. 氧化应激及凋亡与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍. *中华急诊医学杂志* 2012; 21: 1088-1092
- 40 Pinhu L, Qin Y, Xiong B, You Y, Li J, Sooranna SR. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes. *Inflammation* 2014; 37: 1202-1212 [PMID: 24566874 DOI: 10.1007/s10753-014-9847-8]
- 41 Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 69-85 [PMID: 18332961 DOI: 10.1080/13651820310001108]
- 42 Alhan E, Usta A, Türkylmaz S, Kural BV, Erçin C. Effects of glutamine alone on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2015; 193: 161-167 [PMID: 25145902 DOI: 10.1016/j.jss.2014.07.029]
- 43 Vieira JP, Araújo GF, Azevedo JR, Goldenberg A, Linhares MM. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 449-454 [PMID: 20877957 DOI: 10.1590/S0102-86502010000500012]
- 44 Han T, Li X, Cai D, Zhong Y, Chen L, Geng S, Yin S. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 503-509 [PMID: 23412711]
- 45 王强, 王湘英, 黄硕, 卢义展, 张兴文. 重症急性胰腺炎大鼠胃肠动力障碍机理的实验研究. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 419-423
- 46 Jia D, Yamamoto M, Otsuki M. Effect of endogenous cholecystokinin on the course of acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7742-7753 [PMID: 26167074 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7742]
- 47 Lin Z, Liu Y, Zheng Q, Hu Q. Increased proportion of nitric oxide synthase immunoreactive neurons in rat ileal myenteric ganglia after severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 127 [PMID: 22111589 DOI: 10.1186/1471-230X-11-127]
- 48 刘殿刚, 孙家邦, 张淑文, 李非, 朱斌, 王伟, 曲瑞瑶. 胰腺炎相关腹水对空肠运动和肠组织含nNOS神经的影响. *首都医科大学学报* 2005; 26: 482-485
- 49 Zhao Y, Li G, Sun X, Xu P, Lou X, Tang M. Changes of amount and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in rats with severe acute pancreatitis and their importance. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5492-5498 [PMID: 26131128]
- 50 Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 435-454 [PMID: 20377338 DOI: 10.1586/eri.10.14]
- 51 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512 [PMID: 19223985 DOI: 10.1371/journal.pone.0004512]
- 52 Gerritsen J, Timmerman HM, Fuentes S, van Minnen LP, Panneman H, Konstantinov SR, Rombouts FM, Gooszen HG, Akkermans LM, Smidt H, Rijkers GT. Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 7749-7756 [PMID: 21926217 DOI: 10.1128/AEM.05428-11]
- 53 Tan C, Ling Z, Huang Y, Cao Y, Liu Q, Cai T, Yuan H, Liu C, Li Y, Xu K. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 868-875 [PMID: 25931253 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355]
- 54 Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, Timmerman HM, Rijkers GT, Schipper ME, Gooszen HG, Akkermans LM, Kroese AB. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis. *Surgery* 2009; 145: 157-167 [PMID: 19167970 DOI: 10.1016/j.surg.2008.09.011]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

江红, 福建省微生物研究所 福建省福州市 350007

齐忠权, 夏俊杰, 厦门大学器官移植研究所 福建省厦门市 361102

黄昭穗, 厦门大学附属成功医院内分泌科 福建省厦门市 361001

张娟, 主要从事糖尿病及胰岛移植方面的研究.

基金项目: 国家重大科学研究计划基金资助项目, No. 2012CBA01300.

作者贡献分布: 本文综述由张娟、付嘉钊、洪诗福及江红完成; 齐忠权、黄昭穗及夏俊杰审校.

通讯作者: 齐忠权, 教授, 主任医师, 361102, 福建省厦门市翔安区, 厦门大学器官移植研究所. oti@xmu.edu.cn
电话: 0592-2187157

收稿日期: 2016-04-15
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets

Juan Zhang, Jia-Zhao Fu, Shi-Fu Hong, Hong Jiang, Zhong-Quan Qi, Zhao-Sui Huang, Jun-Jie Xia

Juan Zhang, Jia-Zhao Fu, Shi-Fu Hong, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Hong Jiang, Fujian Institute of Microbiology, Fuzhou 350007, Fujian Province, China

Zhong-Quan Qi, Jun-Jie Xia, Organ Transplantation Institute, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Zhao-Sui Huang, Department of Endocrinology, Chengong

Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Supported by: the Major State Scientific Research Program of China, No. 2012CBA01300.

Correspondence to: Zhong-Quan Qi, Professor, Chief Physician, Organ Transplantation Institute, Medical College of Xiamen University, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. oti@xmu.edu.cn

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

The development of islet transplantation has been promoted by the proposal of the Edmonton protocol. Rapamycin, as a recommended immunosuppressive medicine of the Edmonton protocol, has been getting extraordinarily popular. At the same time, derivatives of rapamycin (everolimus, deforolimus, zotarolimus and temsirolimus) have also garnered great interest. While the immunosuppressive and anti-cancer effects of rapalogs were being discussed actively, researchers discovered their cytotoxic effect on pancreatic islets. Whether they could be ideal drugs for anti-rejection after islet transplantation needs further study. This review aims to elucidate the function and application of rapalogs as well as their toxicity to pancreatic islets.

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

Key Words: Rapamycin; mTOR inhibitor; Islet transplantation

背景资料

胰岛移植是治疗 I 型糖尿病的有效手段. Edmonton 方案的出现, 使胰岛移植的研究和应用迎来了一个新的高潮. 然而研究中发现 Edmonton 方案中推荐的用于抗免疫排斥的药物雷帕霉素会抑制胰岛素的分泌. 雷帕霉素的衍生物也是有潜力的抗免疫排斥药物, 他们对胰岛的毒性究竟如何, 至今少有详细阐述.

同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

■ 研发前沿

自2000年公布Edmonton方案以来, 胰岛移植以及胰岛移植中的免疫抑制方案就成为了人们关注的热点. 雷帕霉素作为Edmonton方案中的推荐用药, 一直是研究者们最为关注的免疫抑制剂之一. 雷帕霉素衍生物也同样具有免疫抑制活性, 目前广泛用于抗移植排斥、抗肿瘤和药物洗脱支架的研究.

Zhang J, Fu JZ, Hong SF, Jiang H, Qi ZQ, Huang ZS, Xia JJ. Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2667-2675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2667>

摘要

Edmonton方案的提出推动了胰岛移植的加速发展. 雷帕霉素作为Edmonton方案中推荐的免疫抑制药物得到了人们更多的关注. 雷帕霉素的衍生物(依维莫司、地磷莫司、佐他莫司、替西罗莫司)也引起了人们的兴趣. 人们在探讨他们的免疫抑制作用和抗肿瘤作用的同时, 发现他们可引起血糖升高等胰岛毒性症状. 他们能否成为合适的胰岛移植抗排斥药物还有待进一步研究. 本文就雷帕霉素及其衍生物的作用、应用进展和他们对胰岛的毒性作用作一综述.

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

关键词: 雷帕霉素; mTOR抑制剂; 胰岛移植

核心提示: 雷帕霉素是Edmonton方案中推荐的抗排斥药物. 然而却在基础研究和临床应用中, 发现他和他的衍生物对胰岛具有毒性, 可引起高血糖的发生. 那么雷帕霉素及其衍生物对胰岛究竟有着怎样的作用, 本文将作一详细阐述.

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰. 雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2667-2675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2667>

0 引言

胰岛移植被认为是治疗 I 型糖尿病的最佳手段. Edmonton方案的提出也使胰岛移植进入到了一个新的快速发展的阶段. 然而研究表明, 免疫抑制剂在抑制受体对胰岛移植排斥的同时, 他们本身也对胰岛有一定的毒性作用. 在应用雷帕霉素(Rapamycin, Rapa)作为抗免疫排斥药和抗肿瘤药物的临床实践中发现, 接受Rapa的治疗的部分患者会出现高血糖现象. Rapa的衍生物依维莫司(Everolimus, Eve)在使用过程中也出现了类似的现象. 那么Rapa对胰岛的毒性作用到底怎样, Eve以及其他RAPA的衍生物对胰岛毒性如何, 至今鲜有详细阐述.

本文就Rapa及其衍生物的免疫抑制作用和对胰岛的毒性作用进行综述.

1 胰岛移植

胰岛移植, 是将自体或异体胰腺组织中的胰岛分离提纯后植入患者体内的技术, 目前已经开始应用于临床治疗中. 胰岛移植与胰腺移植相比具有移植内容单纯, 免疫源性低, 来源广泛, 手术方式简单, 术后并发症少等诸多优点^[1-5]. 这些优点使得胰岛移植更有潜力成为治疗 I 型糖尿病的有效方法. 胰岛移植的概念很早就被提出^[6]. 20世纪早期, 英国外科医生英国Charles就已经试图通过移植胰腺组织的方法应用到临床. 1990年在匹兹堡大学成功进行了第一例胰岛移植实验^[7].

尽管胰岛移植在短短时间内取得了飞跃的进步, 但是胰岛移植取得的效果并不理想. 直到2000年, James改进了胰岛的提取方法, 采用不含糖皮质激素的新型免疫抑制方案. 这种方案使得同种异体胰岛移植成功率大为提高, 被称为Edmonton方案. 该方案的提出, 促使胰岛移植取得质的飞跃与进步^[1].

2004年Edmonton小组开展了一项包括65例患者的临床研究, 在随访中发现胰岛移植后患者的β细胞功能随着时间呈进行性丧失; 随访结果显示在胰岛移植5年后, 尽管有80%的患者的胰岛仍存在部分功能, 但是只有10%的患者完全脱离胰岛素^[8]. 同样, 在2006年进行了一项包括36例患者的国际多中心实验对Edmonton方案进行验证. 移植1年后随访结果显示只有16例患者完全脱离胰岛素, 10例患者的移植植物有部分存在功能, 而其余10例患者移植植物的胰岛功能则完全丧失, 移植3年后随访只有1例患者完全脱离胰岛素^[2]. 随后, 有研究者提出他克莫司(Tacrolimus, Tac, FK506)和Rapa可能会抑制β细胞的再生, 对胰岛有毒性作用, 长期使用还有肾毒性等不良反应.

改进胰岛移植胰岛分离方法、寻找新的胰岛移植供体来源以及免疫抑制剂的开发, 是胰岛移植的研究方向. 其中由于免疫抑制剂的选择直接影响到移植植物生存期, 目前是人们最关心的研究热点.

2 Rapa及其衍生物

Rapa是1975年在太平洋Easler岛土壤样品中

发现的一种亲脂性大环内酯抗生素, 是一种用于器官移植的免疫抑制剂。他能降低器官移植患者中恶性肿瘤的发生率, 因此应用于器官移植中比FK506更具优势^[9-14]。Rapa为哺乳动物靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂, 其衍生物也均为mTOR抑制剂。我国福建微生物研究所曾对51种Rapa的衍生物进行筛选, 其中22个衍生物的免疫抑制活性与Rapa相当。目前常见的Rapa衍生物主要有: Eve、地磷莫司(Deforolimus, Ridaforolimus, Def)、佐他莫司(Zotarolimus, Zot)、替西罗莫司(Temsirolimus, Tem, CCI-779)。如图1所示为Rapa及其衍生物的化学结构式。

2.1 哺乳动物Rapa靶蛋白 mTOR是Rapa及其衍生物抑制免疫排斥机制中的重要作用靶点, 他是一种分子量为289 kDa非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于进化上十分保守的蛋白激酶。他是磷脂酰肌醇激酶相关激酶(PIKK)蛋白质家族成员。他在新陈代谢、细胞生长、增殖中发挥着中心的作用^[15-17]。mTOR主要调控有丝分裂原、生长因子以及可用的能量和养分, 他的生物学作用是发挥对下游效应物的磷酸化。

mTOR发挥其活性主要有两种不同复合物形式, 即mTORC1(哺乳动物Rapa靶蛋白复合体1)和mTORC2^[18], 相比mTORC1, mTORC2的功能很少被研究。mTORC1, 由mTOR、mLST8、PRAS40、DEPTOR以及RAPTOR组成。mTORC2, 由RICTOR、mLST8、SIN1以及Protor1和2组成^[19]。mTOR主要是通过这两种不同的复合物在整条信号通路的下游来发出信号。目前认为mTOR的上游信号通路主要有两条, 一条是PI3K/Akt/mTOR通路, 该通路与细胞增殖及肿瘤血管形成密切相关; 另一条则是LKB1/AMPK/mTOR信号通路。而mTOR的下游信号分子主要为P70S6K(P70核糖体S6激酶)和4E-BP1(真核生物转录起始因子结合蛋白), 通过二者增加蛋白质翻译及合成。有研究^[17]显示mTORC1信号通路在调节β细胞大小和功能方面扮演着重要的角色。当Rapa完全抑制mTORC1时, mTORC2才会受到一点点影响^[20]。

除此之外, mTOR对免疫细胞也具有不同作用。如对CD4⁺T细胞、记忆性CD8⁺T细胞、

抗原提呈细胞及B细胞的分化有促进作用。而mTOR抑制剂Rapa可阻断树突状细胞对T细胞免疫应答的刺激作用^[21,22]。

2.2 Rapa Rapa又名西罗莫司(Sirolimus), 是从吸水性链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)发酵液中提取出来的一种大环内酯类抗真菌抗生素^[23], 自从1989年发现他强大的免疫抑制作用后, Rapa就被广泛应用于临床及科学研究。1999年美国惠氏制药成功研制出可通过口服用药的Rapa。1999-09, Rapa被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市。

2.2.1 Rapa作用机制: Rapa化学结构与同类免疫抑制剂FK506相似。其结构特征是环内有1个共轭三烯, 为白色固体结晶, 熔点为183℃-185℃, 亲脂性, 可溶解于甲醇、乙醇、丙酮和氯仿等有机溶剂, 极微溶于水, 几乎不溶于乙醚。二者均需与免疫亲和蛋白结合而发挥作用, 在细胞内Rapa和FK506结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP)结合, 形成免疫抑制复合物。与FK506不同的是, Rapa与FKBP结合形成的复合物对钙调磷酸酶活性物无影响, 而是作用于mTOR, 与mTOR结合并抑制其活性。抑制T细胞增殖周期中G₁期向S期转变, 抑制细胞增殖和迁移, 从而防治急性排斥反应^[24]。由于Rapa还可以抑制生长因子及血管内皮细胞的增殖, 其也可以用于预防慢性排斥反应的发生。当mTOR活性被Rapa抑制时, 调节性T细胞大量增殖, 增加了对机体免疫反应的负向调节^[25]。Rapa除了对免疫细胞的作用外, 他也能抑制天然的和血小板衍生的生长因子激发的平滑肌细胞增生^[26]。

2.2.2 Rapa的临床应用: Rapa广泛应用于器官移植术后排斥反应治疗中, 包括抑制皮肤、心脏、肾脏、肝脏等器官移植后的排斥反应^[27-29]。尤其是对临床肝、肾移植患者应用FK506或环孢素A等治疗后, 转换成使用Rapa治疗能减轻其他免疫抑制药物引起的肾脏毒性。

2.2.3 Rapa对胰岛的毒性: 然而多项研究显示, Rapa在通过免疫抑制作用延长胰岛移植存活的同时也对胰岛本身产生毒性。Rapa对胰岛直接的损伤主要表现在三方面: (1)他能直接抑制胰岛β细胞分泌胰岛素; (2)他能抑制胰岛细胞活力, 促进胰岛细胞凋亡; (3)他能抑制胰岛细胞的增殖。

■ 相关报道

有研究显示, 雷帕霉素对小鼠胰岛素瘤细胞系和人胰岛均有毒性。也有临床报道, 在临床使用依维莫司抗肿瘤的过程中出现了高血糖现象。

创新亮点

自从雷帕霉素及其衍生物被广泛研究和应用开始, 就有报导他们诱导高血糖的现象和对胰岛的毒性. 本文对他们的胰岛毒性作用做一总结.

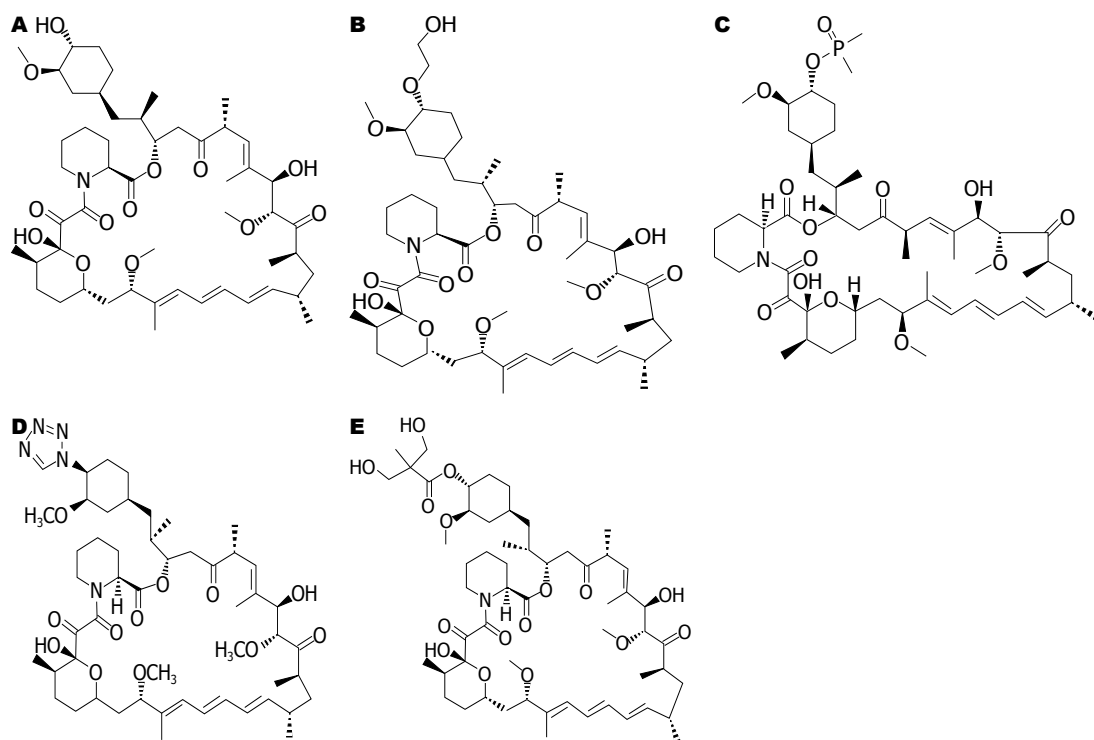


图1 雷帕霉素及其衍生物的化学结构式. A: Rapamycin; B: Everolimus; C: Deforolimus; D: Zotarolimus; E: Temsirolimus.

在动物体内研究中, Fabian等^[30]应用Rapa处理同种异体胰岛移植的小鼠7 d后, 发现小鼠血糖升高明显、胰岛素分泌减少的症状. 同样在大鼠胰岛移植中, Yang等^[31]将Rapa浓度提高至0.5-5.0 mg/kg. 大鼠3 wk后分泌的胰岛素明显减少. Whiting等^[32]使用1.5 mg/(kg·d)的Rapa处理大鼠, 在13 d检测时发现血糖和尿糖明显升高. 在体外实验中, Fuhrer等^[33]用Rapa处理30 min后发现细胞上清液中的胰岛素分泌大大减少. Barlow等^[34]发现Rapa处理小鼠胰岛瘤细胞48 h后, 胰岛素水平明显低于正常对照组. Marcelli-Tourvieille等^[35]将人胰岛细胞在Rapa处理下培养5 d后, 发现胰岛素水平大幅度降低.

Fraenkel等^[36]在大鼠移植16 d后观察药物对胰岛细胞凋亡的影响, 发现Rapa能促进胰岛细胞的凋亡. Barlow等^[34]在研究小鼠MIN6细胞时发现, Rapa刺激细胞24 h已经能观察到胰岛细胞发生凋亡. Bell等^[37]也证实Rapa在体外实验中能促进胰岛细胞的凋亡, 他们将人胰岛细胞培养4 d后发现当Rapa浓度增加至100 nmol/L时, 人胰岛细胞的活性被明显抑制.

Bussiere等^[38]证实了Rapa能抑制胰岛细胞的增殖. 在小鼠体内实验中, Niclauss等^[39]和Zahr等^[40]分别证实Rapa刺激组能明显抑制胰

岛细胞的增殖.

在Rapa对胰岛细胞产生毒性的机制中, 大多研究显示主要是mTORC1通路在起主导作用, 然而, 随着近年来mTORC2逐渐被大家所认识, 科学家们发现mTORC2在其中也发挥了重要作用.

2.3 Eve Eve又记为SDZ RAD, 为Rapa的40-O-2-(羟乙基)衍生物. 他是一种半合成的Rapa衍生物, 其可溶性明显强于Rapa. 他由瑞士诺华公司(Novartis)最先研制. 其分子式 $C_{53}H_{83}NO_{14}$, 分子量958, 他是最早开始临床试验的Rapa衍生物之一. 该药2009-03-30通过FDA的快速审批, 用于晚期肾癌患者的治疗.

Eve的作用机制与Rapa类似, 都是通过抑制mTOR发挥其生物活性. 他能控制细胞周期、细胞大小、翻译起始和转录, 有良好的抗肿瘤作用^[41]. Eve能与黏合蛋白FKBP-12形成高亲和性的复合物, 该复合物能与mTOR结合并抑制其信号肽, 使之减弱对下游底物的磷酸化作用, 从而阻断下游信号通路. Eve通过对mTOR的功能阻断, 抑制细胞由G₁期(DNA合成前期)至S期(DNA合成期)的进程, 抑制细胞的增殖和分化, 从而预防排斥反应. Eve在器官移植上应用较多见, 已经应用于肾^[42-45]、心^[46-48]、肝^[49-53]、肺^[54]、胰岛移植^[55,56].

Eve作为一种新型免疫抑制剂, 他增加了免疫抑制方案的选择性. 但是在多项肿瘤临床研究发现, Eve在抗肿瘤作用的时候也伴随着高血糖的症状. Doi等^[57]和在胃癌治疗过程中使用Eve时发现高血糖的发生率增加至4%. Yoon等^[58]也发现此现象, 在他们的研究中发现高血糖发生升高至20%. 在乳腺癌^[59]的治疗过程中, 服用Eve后高血糖症状的发生率增加至13%. Yee等^[60]在恶性血液病中使用Eve, 高血糖的发生率竟然达到22%.

2.4 Def Def是Rapa的C40位衍生物. 他是由CADD设计得到的半合成衍生物^[61], 具有抑制mTOR的活性.

Def已被FDA以快速通道方式, 批准用于治疗软组织与骨肉瘤. 现已完成治疗血液系统疾病(白血病和淋巴瘤)的二期临床, 目前已完成头颈部鳞状细胞癌 I 期临床试验^[62], 也已经完成子宫内膜癌的 II 期临床试验^[63]. 该药物目前也仅应用于肿瘤实验和临床研究, 还没有用于器官移植研究的相关文献报道.

2.5 Zot Zot是由Abbott及Medtronic公司研发的一种Rapa衍生物. 他是Rapa的C40位四唑取代物. 研究表明其具有抗增殖活性. 他与Rapa相比具有体内半衰期短的特点. Zot的作用机制与Rapa类似, 都是通过与FKBP12结合形成复合物, 该复合物再与mTOR蛋白激酶结合形成三聚体, 抑制mTOR的活性, 阻止其磷酸化, 使细胞周期无法从G₁期进入S期.

Zot在临床研究中多用于药物涂层支架. 研究^[64]证明他能有效的预防冠状动脉治愈后再狭窄的效果, 而且目前绝大多数该药物研究都集中在支架涂层上. FDA已经批准了Zot为涂层药物的endeavor洗脱支架系统用于治疗冠状动脉疾病. Zot的亲脂性是Rapa的2.2倍, 高亲脂性使得他更容易通过血管细胞壁进入组织细胞内, 进一步提高了药物在组织内停留的时间, 使其具有更好的临床疗效. 但是有文献报道^[65]其用于支架涂层可能会促进血栓形成. 移植方面Chen等^[64]报道Zot在移植方面的作用, 他们发现能够延长大鼠同种心脏移植存活(不是真正的心脏移植, 而是新生大鼠心脏取部分移植于受体耳后, 对照组14 d后移植物被吸收, 所以所有实验在14 d取移植物看是否可以看得见并且用电刺激看其能否产生电生理反应), 同时Zot还能抑制混合淋巴细胞培养反应和淋

巴细胞转化T细胞增殖. 目前并未见Zot在器官移植的基础研究及临床研究的其他报道.

2.6 Tem Tem是2007年美国FDA正式批准的一种Rapa可溶性酯化衍生物, 主要用于晚期肾癌的治疗^[66-69]. 该药物也已通过治疗乳腺癌的二期临床^[70]; 同时还用于治疗胶质瘤^[71,72]、肝癌^[73,74]、肺癌^[75]等癌症; 目前正在进行其用于治疗B淋巴细胞癌的二期临床试验^[76]. 目前, Tem主要应用于抗肿瘤研究, 并未见在实体器官移植领域的研究报道. 该药物在移植模型上的应用也仅限于肿瘤的移植^[77-79], 其目的还是用于肿瘤的治疗.

3 结论

Rapa作为一种免疫抑制剂给维持胰岛移植物的存活带来显著帮助, 但是其也对胰岛本身造成直接损伤. 他能抑制胰岛细胞的增殖; 在一定程度上促进胰岛细胞的凋亡; 并能直接损害胰岛细胞的功能, 减少胰岛素的分泌. 文中所提的Rapa衍生物作为新型药物, 目前主要应用于抗肿瘤治疗, Eve还应用于器官移植排斥反应的防治. Def和Zot迄今为止, 未见在器官移植领域有研究报道, 但他们作为Rapa的衍生物, 是有潜力的抗排斥药物. 而这四种衍生物对胰岛是否同样具有毒性, 目前鲜有研究. 他们是否是胰岛移植的合适用药尚需进一步的研究, 而其中的具体机制也有待进一步的探索.

4 参考文献

- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238 [PMID: 10911004 DOI: 10.1056/NEJM200007273430401]
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330 [PMID: 17005949 DOI: 10.1056/NEJMoa061267]
- Hering BJ, Kandaswamy R, Ansate JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DE. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;

应用要点

总结雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性, 有助于指导他们在抗肿瘤和抗排斥治疗等应用中的临床用药.

■ 名词解释

Edmonton方案: 2000年Shapiro等报告了被称为“Edmonton方案”的胰岛移植方案,总结了胰岛的分离、纯化和移植办法,提倡使用不含激素的低剂量免疫抑制方案即雷帕霉素和他克莫司。

- 293: 830-835 [PMID: 15713772 DOI: 10.1001/jama.293.7.830]
- 4 Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, Pileggi A, Poggioli R, Ichii H, Khan A, Ferreira JV, Pugliese A, Esquenazi VV, Kenyon NS, Alejandro R. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 2037-2046 [PMID: 15996257 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00957.x]
- 5 Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Yamada Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Suzuki H, Kawasaki Y, Shimodaira M, Matsuoka K, Shibata T, Kasai Y, Maekawa T, Shapiro J, Tanaka K. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 2005; 365: 1642-1644 [PMID: 15889479 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66383-0]
- 6 Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35-39 [PMID: 5333500 DOI: 10.2337/diab.16.1.35]
- 7 Tzakis AG, Ricordi C, Alejandro R, Zeng Y, Fung JJ, Todo S, Demetris AJ, Mintz DH, Starzl TE. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet* 1990; 336: 402-405 [PMID: 1974944 DOI: 10.1016/0140-6736(90)91946-8]
- 8 Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069 [PMID: 15983207 DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2060]
- 9 Law BK. Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 47-60 [PMID: 16039868 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.09.009]
- 10 Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446-449 [PMID: 15233824 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00188.x]
- 11 Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-889 [PMID: 16249734 DOI: 10.1097/01.TP.0000184006.43152.8D]
- 12 Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc* 2006; 38: 358-361 [PMID: 16549120 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.01.019]
- 13 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA, Neylan JF. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589 [PMID: 16434506 DOI: 10.1681/ASN.2005090993]
- 14 Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Polinsky MS, Goldberg-Alberts R, Li H, Scarola J, Neylan JF. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-242 [PMID: 19155978 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181927a41]
- 15 Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991; 253: 905-909 [PMID: 1715094 DOI: 10.1126/science.1715094]
- 16 Gangloff YG, Mueller M, Dann SG, Svoboda P, Sticker M, Spetz JF, Um SH, Brown EJ, Cereghini S, Thomas G, Kozma SC. Disruption of the mouse mTOR gene leads to early postimplantation lethality and prohibits embryonic stem cell development. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9508-9516 [PMID: 15485918 DOI: 10.1128/MCB.24.21.9508-9516.2004]
- 17 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
- 18 Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Sabatini DM. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004; 14: 1296-1302 [PMID: 15268862 DOI: 10.1016/j.cub.2004.06.054]
- 19 Pearce LR, Sommer EM, Sakamoto K, Wulschleger S, Alessi DR. Protor-1 is required for efficient mTORC2-mediated activation of SGK1 in the kidney. *Biochem J* 2011; 436: 169-179 [PMID: 21413931 DOI: 10.1042/BJ20102103]
- 20 Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, Markhard AL, Sabatini DM. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006; 22: 159-168 [PMID: 16603397 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.03.029]
- 21 Powell JD, Pollizzi KN, Heikamp EB, Horton MR. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 39-68 [PMID: 22136167 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024]
- 22 Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev* 2010; 235: 234-243 [PMID: 20536567 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00898.x]
- 23 Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28: 721-726 [PMID: 1102508 DOI: 10.7164/antibiotics.28.721]
- 24 Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, Franklin RA, Domenico J, Gelfand EW. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. *J Cell Physiol* 1993; 154: 7-15 [PMID: 8419408 DOI: 10.1002/jcp.1041540103]
- 25 Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249: 43-58 [PMID: 22889214 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x]
- 26 Gregory CR, Pratt RE, Huie P, Shorthouse R, Dzau VJ, Billingham ME, Morris RE. Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin,

- mycophenolic acid, or deoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 1993; 25: 770-771 [PMID: 7679842]
- 27 Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004; 30: 628-633 [PMID: 15061847 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x]
 - 28 Edelman ER, Danenberg HD. Rapamycin for cardiac transplant rejection and vasculopathy: one stone, two birds? *Circulation* 2003; 108: 6-8 [PMID: 12847052 DOI: 10.1161/01.CIR.0000080228.97133.4D]
 - 29 Hamashima T, Yoshimura N, Ohsaka Y, Oka T, Stepkowski SM, Kahan BD. In vivo use of rapamycin suppresses neither IL-2 production nor IL-2 receptor expression in rat transplant model. *Transplant Proc* 1993; 25: 723-724 [PMID: 8438457]
 - 30 Fabian MC, Lakey JR, Rajotte RV, Kneteman NM. The efficacy and toxicity of rapamycin in murine islet transplantation. In vitro and in vivo studies. *Transplantation* 1993; 56: 1137-1142 [PMID: 8249114 DOI: 10.1097/00007890-199311000-00017]
 - 31 Yang SB, Lee HY, Young DM, Tien AC, Rowson-Baldwin A, Shu YY, Jan YN, Jan LY. Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90: 575-585 [PMID: 22105852 DOI: 10.1007/s00109-011-0834-3]
 - 32 Whiting PH, Woo J, Adam BJ, Hasan NU, Davidson RJ, Thomson AW. Toxicity of rapamycin—a comparative and combination study with cyclosporine at immunotherapeutic dosage in the rat. *Transplantation* 1991; 52: 203-208 [PMID: 1871790 DOI: 10.1097/00007890-199108000-00004]
 - 33 Fuhrer DK, Kobayashi M, Jiang H. Insulin release and suppression by tacrolimus, rapamycin and cyclosporin A are through regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 393-402 [PMID: 11903410 DOI: 10.104/j.1463-1326.2001.00150.x]
 - 34 Barlow AD, Xie J, Moore CE, Campbell SC, Shaw JA, Nicholson ML, Herbert TP. Rapamycin toxicity in MIN6 cells and rat and human islets is mediated by the inhibition of mTOR complex 2 (mTORC2). *Diabetologia* 2012; 55: 1355-1365 [PMID: 22314813 DOI: 10.1007/s00125-012-2475-7]
 - 35 Marcelli-Tourvieille S, Hubert T, Moerman E, Gmyr V, Kerr-Conte J, Nunes B, Dherbomez M, Vandewalle B, Pattou F, Vantyghem MC. In vivo and in vitro effect of sirolimus on insulin secretion. *Transplantation* 2007; 83: 532-538 [PMID: 17353769 DOI: 10.1097/01.tp.0000255679.81792.dd]
 - 36 Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, Berthault MF, Magnan C, Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 945-957 [PMID: 18174523 DOI: 10.2337/db07-0922]
 - 37 Bell E, Cao X, Moibi JA, Greene SR, Young R, Trucco M, Gao Z, Matschinsky FM, Deng S, Markman JF, Naji A, Wolf BA. Rapamycin has a deleterious effect on MIN-6 cells and rat and human islets. *Diabetes* 2003; 52: 2731-2739 [PMID: 14578291]
 - 38 Bussiere CT, Lakey JR, Shapiro AM, Korbitt GS. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia* 2006; 49: 2341-2349 [PMID: 16896936 DOI: 10.1007/s00125-006-0374-5]
 - 39 Niclauss N, Bosco D, Morel P, Giovannoni L, Berney T, Parnaud G. Rapamycin impairs proliferation of transplanted islet β cells. *Transplantation* 2011; 91: 714-722 [PMID: 21297554 DOI: 10.1097/TP.0b013e31820c10c8]
 - 40 Zahr E, Molano RD, Pileggi A, Ichii H, Jose SS, Bocca N, An W, Gonzalez-Quintana J, Fraker C, Ricordi C, Inverardi L. Rapamycin impairs in vivo proliferation of islet beta-cells. *Transplantation* 2007; 84: 1576-1583 [PMID: 18165767 DOI: 10.1097/01.tp.0000296035.48728.28]
 - 41 Kovarik JM. Everolimus: a proliferation signal inhibitor targeting primary causes of allograft dysfunction. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 101-109 [PMID: 15045032 DOI: 10.1358/dot.2004.40.2.799422]
 - 42 Campistol JM, de Fijter JW, Nashan B, Holdaas H, Vitko S, Legendre C. Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: S3-26 [PMID: 21799392 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182230900]
 - 43 Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, Shaw LM, Munir L, Ulbricht B, Cooper M. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation* 2008; 85: 821-826 [PMID: 18360262 DOI: 10.1097/TP.0b013e318166927b]
 - 44 Cibrik D, Arcona S, Vasquez E, Baillie GM, Irish W. Long-term experience with everolimus in kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc* 2011; 43: 2562-2567 [PMID: 21911123 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.052]
 - 45 Cibrik D, Silva HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, Wang Z, Zibari GB, Shihab F, Kim YS. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933-942 [PMID: 23422495 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182848e0]
 - 46 Certican (Everolimus) in heart transplantation: from clinical trial to clinical experience. Proceedings of a meeting, Vienna, Austria, September 9, 2004. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S183-S211 [PMID: 15774319]
 - 47 Behnke-Hall K, Bauer J, Thul J, Akintuerk H, Reitz K, Bauer A, Schranz D. Renal function in children with heart transplantation after switching to CNI-free immunosuppression with everolimus. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 784-789 [PMID: 21883744 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.0155.x]
 - 48 Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Cerutti B, Colque R, Fernandez D, Fiorelli A, Olaya P, Vulcado N, Perrone SV. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant Proc* 2006; 38: 937-942 [PMID: 16647515 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.02.049]

同行评价

雷帕霉素是胰岛移植时重要的免疫抑制剂。本文探讨雷帕霉素的衍生物(依维莫司、地磷莫司、佐他莫司、替西罗莫司)的免疫抑制作用、抗肿瘤作用,以及对胰岛的毒性作用作一综述,具有一定的临床意义和先进性。

- 49 Alegre C, Jiménez C, Manrique A, Abradelo M, Calvo J, Loinaz C, García-Sesma A, Cambra F, Alvaro E, García M, Sanabria R, Justo I, Caso O, Moreno E. Everolimus monotherapy or combined therapy in liver transplantation: indications and results. *Transplant Proc* 2013; 45: 1971-1974 [PMID: 23769086 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.075]
- 50 Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L, Caralt M, Blanco L, Gantxegi A, Margarit C, Charco R. Indications and management of everolimus after liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2172-2176 [PMID: 19715864 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.087]
- 51 Casanovas T, Argudo A, Peña-Cala MC. Everolimus in clinical practice in long-term liver transplantation: an observational study. *Transplant Proc* 2011; 43: 2216-2219 [PMID: 21839237 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.06.015]
- 52 De Simone P, Beckebaum S, Koneru B, Fung J, Saliba F. Everolimus with reduced tacrolimus in liver transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 1373-1374 [PMID: 23601137 DOI: 10.1111/ajt.12215]
- 53 De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petruccielli S, Baldoni L, Balzano E, Ducci J, Caneschi F, Coletti L, Campani D, Filipponi F. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009; 22: 279-286 [PMID: 19054383 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00768.x]
- 54 de Pablo A, Santos F, Solé A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, Monforte V, Román A, de la Torre M, Ussetti P, Zurbano F. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013; 27: 9-16 [PMID: 23276646 DOI: 10.1016/j.ttre.2012.11.001]
- 55 di Francesco F, Cautero N, Vincenzi P, Nicolini D, De Luca S, Vecchi A, Garelli P, Martorelli G, Gentili M, Risaliti A, Boemi M. One year follow-up of steroid-free immunosuppression plus everolimus in isolated pancreas transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1146-1147 [PMID: 18946356 DOI: 10.1097/TP.0b013e318188405f]
- 56 Sato E, Yano I, Shimomura M, Masuda S, Katsura T, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Uemoto S, Inui K. Larger dosage required for everolimus than sirolimus to maintain same blood concentration in two pancreatic islet transplant patients with tacrolimus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 175-179 [PMID: 19430174 DOI: 10.2133/dmpk.24.175]
- 57 Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1904-1910 [PMID: 20231677 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2923]
- 58 Yoon DH, Ryu MH, Park YS, Lee HJ, Lee C, Ryoo BY, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kang YK. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1039-1044 [PMID: 22343617 DOI: 10.1038/bjc.2012.47]
- 59 Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529 [PMID: 22149876 DOI: 10.1056/NEJMoa1109653]
- 60 Yee KW, Zeng Z, Konopleva M, Verstovsek S, Ravandi F, Ferrajoli A, Thomas D, Wierda W, Apostolidou E, Albitar M, O'Brien S, Andreeff M, Giles FJ. Phase I/II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5165-5173 [PMID: 16951235 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0764]
- 61 Sessa C, Tosi D, Viganò L, Albanell J, Hess D, Maur M, Cresta S, Locatelli A, Angst R, Rojo F, Coceani N, Rivera VM, Berk L, Haluska F, Gianni L. Phase Ib study of weekly mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus (AP23573; MK-8669) with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010; 21: 1315-1322 [PMID: 19901013 DOI: 10.1093/annonc/mdp504]
- 62 Piha-Paul SA, Munster PN, Hollebecque A, Argilés G, Dajani O, Cheng JD, Wang R, Swift A, Tosolini A, Gupta S. Results of a phase 1 trial combining ridaforolimus and MK-0752 in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1865-1873 [PMID: 26199039 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.115]
- 63 Oza AM, Pignata S, Poveda A, McCormack M, Clamp A, Schwartz B, Cheng J, Li X, Campbell K, Dodion P, Haluska FG. Randomized Phase II Trial of Ridaforolimus in Advanced Endometrial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3576-3582 [PMID: 26077241 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.8871]
- 64 Chen YW, Smith ML, Sheets M, Ballaron S, Trevillyan JM, Burke SE, Rosenberg T, Henry C, Wagner R, Bauch J, Marsh K, Fey TA, Hsieh G, Gauvin D, Mollison KW, Carter GW, Djuric SW. Zotarolimus, a novel sirolimus analogue with potent anti-proliferative activity on coronary smooth muscle cells and reduced potential for systemic immunosuppression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 228-235 [PMID: 17438408 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180325b0a]
- 65 Camici GG, Steffel J, Amanovic I, Breitenstein A, Baldinger J, Keller S, Lüscher TF, Tanner FC. Rapamycin promotes arterial thrombosis in vivo: implications for everolimus and zotarolimus eluting stents. *Eur Heart J* 2010; 31: 236-242 [PMID: 19567381 DOI: 10.1093/eurheartj/ehp259]
- 66 Fazio N, Dettori M, Loriczo K. Temsirolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1050; author reply 1050-1051 [PMID: 17804854]
- 67 Ferretti G. Temsirolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1050; author reply 1050-1051 [PMID: 17823993 DOI: 10.1056/NEJMc071868]
- 68 Figlin RA. Temsirolimus for advanced renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5: 893 [PMID: 18185488]
- 69 Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF,

- Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-918 [PMID: 14990647 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.185]
- 70 Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, Eiermann W, Hess D, Morant R, Semiglazov V, Borner M, Salzberg M, Ostapenko V, Illiger HJ, Behringer D, Bardy-Bouxin N, Boni J, Kong S, Cincotta M, Moore L. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5314-5322 [PMID: 15955899 DOI: 10.1200/JCO.2005.66.130]
- 71 Chang SM, Kuhn J, Wen P, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, Fink K, Robins HI, Cloughesy T, De Angelis L, Razier J, Hess K, Dancey J, Prados MD. Phase I/pharmacokinetic study of CCI-779 in patients with recurrent malignant glioma on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Invest New Drugs* 2004; 22: 427-435 [PMID: 15292713 DOI: 10.1023/B: DRUG.0000036685.72140.03]
- 72 Chang SM, Wen P, Cloughesy T, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, Fink K, Robins HI, De Angelis L, Raizer J, Hess K, Aldape K, Lamborn KR, Kuhn J, Dancey J, Prados MD. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23: 357-361 [PMID: 16012795 DOI: 10.1007/s10637-005-1444-0]
- 73 Hui IC, Tung EK, Sze KM, Ching YP, Ng IO. Rapamycin and CCI-779 inhibit the mammalian target of rapamycin signalling in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2010; 30: 65-75 [PMID: 19845851 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02117.x]
- 74 Li S, Liang Y, Wu M, Wang X, Fu H, Chen Y, Wang Z. The novel mTOR inhibitor CCI-779 (temsirolimus) induces antiproliferative effects through inhibition of mTOR in Bel-7402 liver cancer cells. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 30 [PMID: 23537100 DOI: 10.1186/1475-2867-13-30]
- 75 Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, Cohen RB, Lee MW, Schiller JH, Johnson DH. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1036-1041 [PMID: 17975496 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318155a439]
- 76 Witzens-Harig M, Memmer ML, Dreyling M, Hess G. A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and activity of salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus added to standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 308 [PMID: 23799873 DOI: 10.1186/1471-2407-13-308]
- 77 Thallinger C, Poepl W, Pratscher B, Mayerhofer M, Valent P, Tappeiner G, Joukhadar C. CCI-779 plus cisplatin is highly effective against human melanoma in a SCID mouse xenotransplantation model. *Pharmacology* 2007; 79: 207-213 [PMID: 17377418 DOI: 10.1159/000101008]
- 78 Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, Kirches E, Mawrin C. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1180-1189 [PMID: 23406776 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1904]
- 79 Thallinger C, Werzowa J, Poepl W, Kovar FM, Pratscher B, Valent P, Quehenberger P, Joukhadar C. Comparison of a treatment strategy combining CCI-779 plus DTIC versus DTIC monotherapy in human melanoma in SCID mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2411-2417 [PMID: 17508024 DOI: 10.1038/sj.jid.5700872]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展

张惠锋, 王昆华

背景资料

线粒体是细胞的“动力工厂”, 人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产, 由于线粒体具有结构的特殊性(几乎全部是外显子, 而没有内含), 特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤, 特别是线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)控制区是突变的频发区域, 易引起体细胞突变, 从而导致线粒体呼吸链功能障碍而导致肿瘤。因此, 研究mtDNA控制区的突变对大家认识肿瘤具有重要意义。

张惠锋, 昆明理工大学生命科学与技术学院 云南省昆明市 650500

张惠锋, 云南省第一人民医院药学部 云南省昆明市 650032

王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

张惠锋, 主管药师, 主要从事肿瘤药理方面的研究。

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资金项目, No. 2015FB100; 云南省科技计划基金资金项目, No. 2014NS122。

作者贡献分布: 本文由张惠锋综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科, 云南省消化病研究所。laddie92@163.com

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-06
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Relationship between mutations of mitochondrial DNA control region and tumors

Hui-Feng Zhang, Kun-Hua Wang

Hui-Feng Zhang, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Hui-Feng Zhang, Department of Pharmacology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Department of Science and Technology

of Yunnan Province-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2015FB100; Yunnan Provincial Science and Technology Program, No. 2014NS122.

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. laddie92@163.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

The mitochondrion is the main place of cell respiration and participates in the process of cell apoptosis and proliferation, nucleic acid synthesis, and the production of free radicals. Mitochondrial DNA (mtDNA) is susceptible to the attack by oxygen free radicals and their products, and tends to develop somatic mutations, because of the lack of protection by histones and complete repair system. Somatic mutations in mtDNA will finally promote tumorigenesis. The control region of mtDNA is a region with a high mutation frequency. The association between control region mutations and tumorigenesis has attracted wide attention. Therefore, it is of great significance to elucidate the relationship between mtDNA control region mutations and tumorigenesis.

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

Key Words: Mitochondrial DNA; Control region; Mutation; Tumor

Zhang HF, Wang KH. Relationship between mutations

同行评议者

朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科; 陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

of mitochondrial DNA control region and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2676>

摘要

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,并参与细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生等过程。线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)由于缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统等结构特点,很容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤。mtDNA控制区作为线粒体突变的高发区,他的突变与肿瘤发生发展之间的关系,一直受到国内外学者的广泛关注。因此,阐明mtDNA控制区突变与肿瘤之间的关系,对肿瘤的诊断和机制研究具有十分重要的意义。

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

关键词: 线粒体DNA; 控制区; 突变; 肿瘤

核心提示: 线粒体由于其结构上的特殊性,较核基因组易发生突变,其高发区域位于控制区,本文主要对线粒体DNA控制区突变对结直肠癌、肝癌等多种肿瘤发生发展过程的影响作用进行了较为全面、详尽阐述。

张惠锋, 王昆华. mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2676>

0 引言

线粒体是真核细胞内的重要细胞器,是生物氧化和能量转换等功能的主要场所,被称为细胞的“动力工厂”,人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产。此外,线粒体还参与了细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生及信号转导调控等过程,并在其中发挥着重要作用^[1-5]。由于线粒体结构的特殊性,特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤,特别是线粒体的控制区是突变的频发区域,易引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤^[6,7]。因此本文将对近

年来有关线粒体控制区与肿瘤关系的研究进展进行了综述,以期为进一步的研究提供参考^[8,9]。

1 线粒体DNA控制区的结构特点与损伤机制

人类线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是细胞核外唯一的遗传物质,在1981年由Anderson等^[10]首先成功完成了对mtDNA全序列的测定并绘制了功能图谱。他全长约16569 bp,呈双链闭环结构,外环为重链,内环为轻链,共编码37个基因(包括2个核糖体RNA基因、22个转运RNA基因和13个蛋白编码基因)^[11,12]。mtDNA的结构又可分为非编码区和编码区,非编码区又称控制区,包含有mtDNA重链和轻链复制的起始点和转录启动子,负责整个mtDNA复制和转录的调控^[13]。线粒体DNA控制区约有1120碱基,包括3个高度变异的区域,高变区(hypervariable sequence, HVS) I、II及III, HVS I 位于mtDNA序列的16024-16365, HVS II 位于mtDNA序列的57-372, HVSIII位于mtDNA序列的438-574。

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,将导致整个线粒体功能的紊乱,这与mtDNA控制区的特殊结构有重要关系。首先,几乎全部是外显子,而没有内含子,mtDNA缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统;其次控制区是mtDNA与线粒体内膜相接触的位置,容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损^[14]。此外,在mtDNA复制过程中,控制区形成三链结构使控制区成为单链形式,使其更易受到氧化损伤^[15-17]。

2 mtDNA受损的致癌机制

由于mtDNA受损而引起的肿瘤机制复杂,其确切机制至今仍不明确。有研究^[18-21]显示当线粒体受到损伤时,可释放促凋亡蛋白Smac/DIABLO、细胞色素C,并与凋亡促进因子结合,通过激活细胞凋亡通路中的Caspase9、Caspase3、Caspase6等诱导细胞的凋亡。线粒体膜损伤的同时,线粒体内Ca²⁺释放至胞内,导致胞内Ca²⁺浓度增加,从而改变线粒体膜的通透性和膜电位,诱导细胞凋亡^[22]。线粒体作为细胞内的主要供能场所,易产生氧自由基及过氧化氢等物质。又因线粒体缺乏组蛋白的保护

■ 研究前沿

目前国内外学者对mtDNA控制区研究已经取得了一定的成果,但是线粒体是通过何种方式促进肿瘤的发生发展,其具体机制尚不清楚,亟待大家进一步研究。

■ 相关报道

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,可促进肿瘤的进展。Alonso等对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了研究,结果发现在线粒体的HVS I、II区有碱基的转换、缺失以及插入存在,因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。

■ 创新盘点

本文主要针对mtDNA控制区突变与肿瘤发生发展之间的关系进行了较为全面、深入的总结。详细阐述了mtDNA控制区与肿瘤之间的重要关系。

和有效的修复系统等原因, mtDNA很容易受到氧化物的损伤, 进而产生高水平的活性氧, 活性氧水平的增加可引起羟基脱氧鸟苷的堆积, 从而导致mtDNA的缺失和突变, 而mtDNA的突变又可使内源性活性氧增加, 这种恶性循环将有助于肿瘤的形成与发展^[23,24]。mtDNA导致癌变的另一可能机制是通过mtDNA分子及其片段在核基因组中整合来实现的^[25,26]。当细胞内线粒体受损时, 产生大量游离mtDNA和其片段, 若此时细胞不能有效地清除游离于胞质中的mtDNA, 游离于线粒体外的mtDNA就可能整合到核基因组中, 导致信号传导功能异常, 细胞增殖分化紊乱而发生癌变^[27]。总之, mtDNA受损后可通过线粒体在细胞凋亡过程中的调节作用和基因组整合等机制, 促进肿瘤的发生。

3 mtDNA控制区突变与肿瘤

3.1 mtDNA控制区突变与结直肠癌 结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年死于结直肠癌的患者达60万人左右, 随着我国生活水平的不断提高, 饮食习惯的改变及人口老龄化, 结直肠癌发病率与死亡率亦逐步上升, 发病率和死亡率均高于世界平均水平^[28]。近年来, 越来越多的人关注mtDNA突变与肿瘤的发生、发展的关系, 国内外许多学者对mtDNA突变与结直肠癌相关性进行了研究^[29,30]。Alonso等^[31]对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了分析, 结果发现在线粒体的HVS I区的第16241和16166的2个碱基发生了转换(A:T/G:C); 而在线粒体HVS II区除了第76、312碱基发生C:G/T:A转换、第93碱基发生A:T/G:C转换以外, 还在第309碱基处有C:G缺失和CC:GG插入, 因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。Dratman等^[32]检测了40例结直肠癌患者mtDNA控制区的突变情况, 显示mtDNA控制区的突变率与对照组有显著差异, 他们推测mtDNA控制区的突变是患结直肠癌的一个高风险因素。因此, mtDNA控制区突变与结直肠癌的发生发展有着重要的关系, 研究结直肠癌mtDNA控制区的突变为我们了解结直肠癌的发病机制提供了方向。

3.2 mtDNA控制区突变与肝癌 肝癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 死亡率较高, 肝癌患者常常有慢性肝病史, 特别是慢性的乙型肝炎、丙

型肝炎感染史。肝癌患者由于长时间的慢性炎症易导致氧化应急反应和活性氧的产生, 被认为是目前造成mtDNA突变的重要原因^[33,34]。由于mtDNA的结构特点导致他的损伤比核DNA更容易、更严重^[35]。因此, 国内外的许多学者认为研究肝癌中mtDNA的突变, 对研究肝癌的发生发展有着重要的意义。Lee等^[36]通过直接测序对61例肝细胞癌mtDNA控制区的突变情况进行了研究, 结果发现24例有控制区的体细胞突变, 其突变类型主要为集中于C-stretch区的T-C和G-A的碱基置换, 他们认为mtDNA控制区的突变主要发生在肝癌早期, 因而可以作为预测肝癌发生的早期指标。Nomoto等^[24]进行的一项关于原发性肝癌的研究中发现, 68%患者存在mtDNA控制区的突变。大量研究^[37-40]表明, mtDNA控制区的突变在肝癌的发生发展中起着至关重要标的作用。

3.3 mtDNA控制区突变与肺癌 肺癌是目前致死率最高的恶性肿瘤之一, 2012年全球肺癌新增和死亡例数位于肿瘤首位, 严重威胁着人类的生命和健康^[41]。Suzuki等^[42]为了研究mtDNA控制区长度和单个碱基替换的变化与肺癌之间的关系, 他们挑选了28株人肺癌细胞株和55例非小细胞肺癌作为研究对象, 对整个mtDNA控制区进行了测序, 发现在肺癌细胞株中mtDNA控制区的变异频率很高, 共有17株细胞存在mtDNA控制区序列的长度或单个碱基替换的改变; 6株细胞有多个变异存在, 平均每株细胞有6.5个变异, 95%单个碱基替换均发生在mtDNA控制区内。在原发性非小细胞肺癌中发现11例有mtDNA控制区序列的长度改变, 这与非小细胞肺癌细胞株中发现的结果相同。因此, 他们推测mtDNA控制区在肺癌中有很高的突变率, 但是其与临床特征之间的关系不大。另有研究^[43]发现mtDNA控制区单核苷酸遗传多态性与肺癌的发生也有重要关系。

3.4 mtDNA控制区突变与乳腺癌 乳腺癌作为女性最常见的肿瘤之一, 是威胁女性生命健康的主要肿瘤。周云丽等^[44]为了研究mtDNA控制区在乳腺癌发生中的作用, 他们检测了乳腺癌mtDNA控制区突变的频率和分布, 结果发现在9例乳腺癌的mtDNA控制区共发现14个新的突变位点, 其中6例在多聚胞嘧啶区(D310区)的311-313位点出现了CC或CCC删除, 因此他们认为乳腺癌mtDNA控制区是突变的高发区

域, 其D310区是点突变、插入/缺失突变的热点. mtDNA控制区, 特别是D310区的改变可能与乳腺癌的发生有着密切的关系. Parrella等^[45]采用直接测序法对原发性乳腺癌mtDNA的突变频率和位点进行了研究, 结果发现在乳腺癌mtDNA控制区的303-315(D310区)位点多聚C区有插入和缺失的存在, 因而他们推测乳腺癌mtDNA控制区的突变与乳腺癌的发生有着重要关系.

3.5 mtDNA控制区突变与其他肿瘤 由于线粒体突变与肿瘤之间的密切关系, 受到了越来越多国内外学者的关注. 除了上述肿瘤外, 近年来国内外学者对许多肿瘤mtDNA控制区的突变展开了不同程度的研究. 如Tamura等^[46]对胃癌患者的mtDNA控制区直接测序后发现在HVS I、HVS II区均有突变存在, Alonso等^[31]对胃癌患者的mtDNA控制区的研究也得到了类似结果, mtDNA控制区的突变主要都集中在HVS II区. 另外研究者还在胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤中也发现了mtDNA控制区的突变^[47-53].

4 结论

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所, 由于其控制区具有特殊的结构, 导致mtDNA控制区易受外界环境的改变而产生结构上的改变, 与肿瘤的发生发展有着密切关系, 目前已经得到国内外众多学者的研究证实. 但是, mtDNA控制区的突变与肿瘤发生的确切机制尚不清楚, 他的突变是否可以作为诊断肿瘤的早期指标等等这些问题, 亟待我们进一步的深入研究.

5 参考文献

- 1 Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285 [PMID: 20085904 DOI: 10.1093/jco/hyp187]
- 2 Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med* (Maywood) 2016 Mar 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27022139]
- 3 Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, Liu S, Wu J, Shao ZM, Jin W. SSBP1 Suppresses TGF β -Driven Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Mitochondrial Retrograde Signaling. *Cancer Res* 2016; 76: 952-964 [PMID: 26676758 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1630]
- 4 Chen Y, Zhang H, Zhou HJ, Ji W, Min W. Mitochondrial Redox Signaling and Tumor Progression. *Cancers (Basel)* 2016; 8: [PMID: 27023612 DOI: 10.3390/cancers8040040]

- 5 St John JC. Mitochondrial DNA copy number and replication in reprogramming and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 52: 93-101 [PMID: 26827792 DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.01.028]
- 6 Li L, Chen L, Li J, Zhang W, Liao Y, Chen J, Sun Z. Correlational study on mitochondrial DNA mutations as potential risk factors in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Apr 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27121313 DOI: 10.18632/oncotarget.8892]
- 7 Xie M, Doetsch PW, Deng X. Bcl2 inhibition of mitochondrial DNA repair. *BMC Cancer* 2015; 15: 586 [PMID: 26268226 DOI: 10.1186/s12885-015-1594-1]
- 8 Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, Martens JW. Mitochondrial DNA content in breast cancer: Impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. *Oncotarget* 2016 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 27081694 DOI: 10.18632/oncotarget.8688]
- 9 Choo A, O'Keefe LV, Lee CS, Gregory SL, Shaikat Z, Colella A, Lee K, Denton D, Richards RI. Tumor suppressor WWOX moderates the mitochondrial respiratory complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 745-761 [PMID: 26390919 DOI: 10.1002/gcc.22286]
- 10 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465 [PMID: 7219534 DOI: 10.1038/290457a0]
- 11 Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 239-267 [PMID: 14744246 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851]
- 12 Verma M, Kagan J, Sidransky D, Srivastava S. Proteomic analysis of cancer-cell mitochondria. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 789-795 [PMID: 14570046 DOI: 10.1038/nrc1192]
- 13 Walberg MW, Clayton DA. Sequence and properties of the human KB cell and mouse L cell D-loop regions of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res* 1981; 9: 5411-5421 [PMID: 7301592 DOI: 10.1093/nar/9.20.5411]
- 14 Hibi K, Mitomi H, Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 26-34 [PMID: 9208975]
- 15 Stoneking M. Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1029-1032 [PMID: 10968778 DOI: 10.1086/303092]
- 16 Vanecek T, Vorel F, Sip M. Mitochondrial DNA D-loop hypervariable regions: Czech population data. *Int J Legal Med* 2004; 118: 14-18 [PMID: 14593483 DOI: 10.1007/s00414-003-0407-2]
- 17 Zhu W, Qin W, Bradley P, Wessel A, Puckett CL, Sauter ER. Mitochondrial DNA mutations in breast cancer tissue and in matched nipple aspirate fluid. *Carcinogenesis* 2005; 26: 145-152 [PMID: 15375011 DOI: 10.1093/carcin/bgh282]
- 18 Pardo OE, Lesay A, Arcaro A, Lopes R, Ng BL, Warne PH, McNeish IA, Tetley TD, Lemoine NR, Mehmet H, Seckl MJ, Downward J. Fibroblast

■应用要点

mtDNA控制区是线粒体突变的高发区域, 目前研究结果表明不仅在消化系统肿瘤中存在大量mtDNA控制区变异, 而且在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤也存在. 因而对mtDNA控制区突变的研究, 为研究肿瘤提供了新的思路.

■ 名词解释

mtDNA: 呈双链闭环结构, 外环为重链, 内环为轻链, 共编码37个基因, 是细胞核外唯一的遗传物质, 因缺乏组蛋白的保护和有效完整的修复系统, 较核基因组易受到外环境改变而发生突变。

- growth factor 2-mediated translational control of IAPs blocks mitochondrial release of Smac/DIABLO and apoptosis in small cell lung cancer cells. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7600-7610 [PMID: 14560006 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7600-7610.2003]
- 19 Guo F, Nimmanapalli R, Paranawithana S, Wittman S, Griffin D, Bali P, O'Bryan E, Fumero C, Wang HG, Bhalla K. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminus of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS 247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis. *Blood* 2002; 99: 3419-3426 [PMID: 11964312 DOI: 10.1182/blood.V99.9.3419]
- 20 Deng Y, Lin Y, Wu X. TRAIL-induced apoptosis requires Bax-dependent mitochondrial release of Smac/DIABLO. *Genes Dev* 2002; 16: 33-45 [PMID: 11782443 DOI: 10.1101/gad.949602]
- 21 Wolf BB, Green DR. Suicidal tendencies: apoptotic cell death by caspase family proteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 20049-20052 [PMID: 10400609 DOI: 10.1074/jbc.274.29.20049]
- 22 Chakraborti T, Das S, Mondal M, Roychoudhury S, Chakraborti S. Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. *Cell Signal* 1999; 11: 77-85 [PMID: 10048784 DOI: 10.1016/S0898-6568(98)00025-4]
- 23 Richter C. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to ageing. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 647-653 [PMID: 7648420 DOI: 10.1016/1357-2725(95)00025-K]
- 24 Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, Nakao A, Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 481-487 [PMID: 11839667]
- 25 Zullo S, Sieu LC, Slightom JL, Hadler HI, Eisenstadt JM. Mitochondrial D-loop sequences are integrated in the rat nuclear genome. *J Mol Biol* 1991; 221: 1223-1235 [PMID: 1942048]
- 26 Cavalli LR, Liang BC. Mutagenesis, tumorigenicity, and apoptosis: are the mitochondria involved? *Mutat Res* 1998; 398: 19-26 [PMID: 9626961 DOI: 10.1016/S0027-5107(97)00223-6]
- 27 Amuthan G, Biswas G, Zhang SY, Klein-Szanto A, Vijayasarathy C, Avadhani NG. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes, tumor progression and cell invasion. *EMBO J* 2001; 20: 1910-1920 [PMID: 11296224 DOI: 10.1093/emboj/20.8.1910]
- 28 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337]
- 29 de Araujo LF, Fonseca AS, Muys BR, Plaça JR, Bueno RB, Lorenzi JC, Santos AR, Molfetta GA, Zanette DL, Souza JE, Valente V, Silva WA. Mitochondrial genome instability in colorectal adenoma and adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 8869-8879 [PMID: 26069104 DOI: 10.1007/s13277-015-3640-7]
- 30 Linkowska K, Jawień A, Marszałek A, Malyarchuk BA, Tońska K, Bartnik E, Skonieczna K, Grzybowski T. Mitochondrial DNA Polymerase γ Mutations and Their Implications in mtDNA Alterations in Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet* 2015 Apr 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25850945 DOI: 10.1111/ahg.12111]
- 31 Alonso A, Martin P, Albarran C, Aquilera B, Garcia O, Guzman A, Oliva H, Sancho M. Detection of somatic mutations in the mitochondrial DNA control region of colorectal and gastric tumors by heteroduplex and single-strand conformation analysis. *Electrophoresis* 1997; 18: 682-685 [PMID: 9194590 DOI: 10.1002/elps.1150180504]
- 32 Dratman MB, Crutchfield FL, Schoenhoff MB. Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood: brain and choroid plexus: cerebrospinal fluid barriers. *Brain Res* 1991; 554: 229-236 [PMID: 1933305 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819acb99]
- 33 Kane JM, Shears LL, Hierholzer C, Ambs S, Billiar TR, Posner MC. Chronic hepatitis C virus infection in humans: induction of hepatic nitric oxide synthase and proposed mechanisms for carcinogenesis. *J Surg Res* 1997; 69: 321-324 [PMID: 9224400 DOI: 10.1006/jsre.1997.5057]
- 34 Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 641-649 [PMID: 8891667 DOI: 10.1016/0891-5849(96)00131-1]
- 35 Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25409-25412 [PMID: 9325246 DOI: 10.1074/jbc.272.41.25409]
- 36 Lee HC, Li SH, Lin JC, Wu CC, Yeh DC, Wei YH. Somatic mutations in the D-loop and decrease in the copy number of mitochondrial DNA in human hepatocellular carcinoma. *Mutat Res* 2004; 547: 71-78 [PMID: 15013701 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.12.011]
- 37 Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Koh N, Takeda T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H, Sato E, Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 1843-1845 [PMID: 11280735]
- 38 Kotake K, Nonami T, Kurokawa T, Nakao A, Murakami T, Shimomura Y. Human livers with cirrhosis and hepatocellular carcinoma have less mitochondrial DNA deletion than normal human livers. *Life Sci* 1999; 64: 1785-1791 [PMID: 10353633 DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00117-4]
- 39 Wheelhouse NM, Lai PB, Wigmore SJ, Ross JA, Harrison DJ. Mitochondrial D-loop mutations and deletion profiles of cancerous and noncancerous liver tissue in hepatitis B virus-infected liver. *Br J Cancer* 2005; 92: 1268-1272 [PMID: 15785740 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602496]
- 40 Tamori A, Nishiguchi S, Nishikawa M, Kubo S, Koh N, Hirohashi K, Shiomi S, Inoue M. Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1063-1068 [PMID: 15580399 DOI: 10.1007/s00535-004-1445-3]
- 41 World Health Organization. World Cancer Report 2014. Geneva: WHO, 2015
- 42 Suzuki M, Toyooka S, Miyajima K, Iizasa T, Fujisawa T, Bekele NB, Gazdar AF. Alterations in the mitochondrial displacement loop in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5636-5641 [PMID: 14654546]

- 43 Ding C, Li R, Wang P, Jin P, Li S, Guo Z. Identification of sequence polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for lung cancer. *Mitochondrial DNA* 2012; 23: 251-254 [PMID: 22708867 DOI: 10.3109/19401736.2012.674120]
- 44 周云丽, 牛瑞芳, 史玉荣. 乳腺癌线粒体基因组控制区突变的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1082-1084
- 45 Parrella P, Xiao Y, Fliss M, Sanchez-Cespedes M, Mazzearelli P, Rinaldi M, Nicol T, Gabrielson E, Cuomo C, Cohen D, Pandit S, Spencer M, Rabitti C, Fazio VM, Sidransky D. Detection of mitochondrial DNA mutations in primary breast cancer and fine-needle aspirates. *Cancer Res* 2001; 61: 7623-7626 [PMID: 11606403]
- 46 Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwaya T, Sakata K, Endoh Y, Motoyama T. Mutations in mitochondrial control region DNA in gastric tumours of Japanese patients. *Eur J Cancer* 1999; 35: 316-319 [PMID: 10448277 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00360-8]
- 47 Jones JB, Song JJ, Hempen PM, Parmigiani G, Hruban RH, Kern SE. Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a "mass"-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations. *Cancer Res* 2001; 61: 1299-1304 [PMID: 11245424]
- 48 Liu VW, Shi HH, Cheung AN, Chiu PM, Leung TW, Nagley P, Wong LC, Ngan HY. High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5998-6001 [PMID: 11507041]
- 49 Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 719-724 [PMID: 15647368]
- 50 Guney AI, Ergec DS, Tavukcu HH, Koc G, Kirac D, Ulucan K, Javadova D, Turkeri L. Detection of mitochondrial DNA mutations in nonmuscle invasive bladder cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 672-678 [PMID: 22533676 DOI: 10.1089/gtmb.2011.0227]
- 51 McCrow JP, Petersen DC, Louw M, Chan EK, Harmeyer K, Vecchiarelli S, Lyons RJ, Borrmann MS, Hayes VM. Spectrum of mitochondrial genomic variation and associated clinical presentation of prostate cancer in South African men. *Prostate* 2016; 76: 349-358 [PMID: 26660354 DOI: 10.1002/pros.23126]
- 52 Rogalinska M. The Role of Mitochondria in Cancer Induction, Progression and Changes in Metabolism. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 524-530 [PMID: 26471969 DOI: 10.2174/1389557515666151016124331]
- 53 Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Lee W, Seshan VE, Hakimi AA, Sander C. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife* 2016; 5 [PMID: 26901439 DOI: 10.7554/eLife.10769]

同行评价

本文针对mtDNA控制区突变与肿瘤的关系,特别是与消化系统肿瘤的关系进行了较为深入、详尽的描述,书写流畅,具有一定的科学性、创新性和可读性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚

■背景资料

糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状, 虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短, 但可以影响患者的生活质量。重度胃轻瘫可导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗, 不仅造成患者的痛苦, 而且花费大量人力、财力, 给患者及其家庭带来沉重的负担。

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王晓青, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王晓青负责撰写论文; 琚坚负责课题设计及审核; 胡敏敏、王伟、高璠、张林明及闫福媛协助查找文献。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。
jujianyn@163.com
电话: 0871-63402172

收稿日期: 2016-03-24
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction

Xiao-Qing Wang, Min-Min Hu, Wei Wang, Fan Gao, Lin-Ming Zhang, Fu-Yuan Yan, Jian Ju

Xiao-Qing Wang, Min-Min Hu, Wei Wang, Fan Gao, Lin-Ming Zhang, Fu-Yuan Yan, Jian Ju, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2016-03-24
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Diabetic gastrointestinal dysfunction is a common complication in patients with

diabetes mellitus. Most of the symptoms are related to impaired gastrointestinal function. The pathogenesis and etiology of diabetic gastroenteropathy are complex, involving the parasympathetic and sympathetic nervous systems, enteric neurons, smooth muscle cells, the network of interstitial cells of Cajal, cholinergic receptors and neuronal nitric oxide synthase. This article reviews the pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction.

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

Key Words: Diabetic gastrointestinal dysfunction; Diabetic gastroparesis; Diabetic enteropathy

Wang XQ, Hu MM, Wang W, Gao F, Zhang LM, Yan FY, Ju J. Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2682-2687
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2682.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2682>

摘要

糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者常见的并发症, 大多数症状与胃肠功能受损有关。其发病机制复杂, 糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。本文对糖尿病性胃肠功能紊乱的发病机制作一综述。

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

■同行评议者

李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科; 高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

关键词: 糖尿病性胃肠功能紊乱; 糖尿病性胃轻瘫; 糖尿病性肠病

核心提示: 糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚. 糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2682-2687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2682.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2682>

0 引言

糖尿病性胃肠功能紊乱(diabetic gastrointestinal dysfunction, DGD)是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)和糖尿病性肠病(diabetic enteropathy, DE). 其发病机制复杂, 目前大量研究表明其发病机制主要包括高血糖、胃肠自主神经病变、胃肠道微血管病变、胃肠平滑肌变化、Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)变化、胃肠激素的变化、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等^[1,2]. 糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状^[3], 虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短, 但可以影响患者的生活质量. 重度胃轻瘫可以导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗^[4], 不仅造成患者的痛苦, 而且花费大量人力、财力, 给患者及其家庭带来沉重的负担. DE是糖尿病患者另一个常见并发症, 与胃肠道植物神经的病变密切相关, 发病率为10%-20%. DE患者临床上通常表现为便秘、腹泻、腹痛, 或腹泻与便秘交替出现等不适, 随着病程的进展, 可以出现严重腹泻, 甚至脂肪泻等. 如果能针对DGD发病机制早期预防及治疗, 阻断其发展, 会改善患者预后.

1 胃肠道自主神经与DGD的关系

在发达国家, 糖尿病是胃肠道自主神经病变最常见的原因^[5]. 胃肠道自主神经病变是糖尿病患者一种严重而常见的并发症, 经常与其他周围神经病变和糖尿病其他并发症并存^[6]. 在糖

尿病患者中, 常同时存在胃轻瘫、直肠敏感性降低及心律失常等, 证实了糖尿病自主神经病变为弥漫性障碍^[7,8]. DGD患者胃肠自主神经及营养神经的血管发生病变, 导致神经营养障碍及自主神经脱髓鞘, 使胃肠道内的自主神经功能发生变化, 影响胃肠道运动功能, 造成胃肠道功能紊乱. 糖尿病性神经病变有报道称是通过多元醇途径的作用, 细胞内的山梨醇增加和肌醇减少, 导致神经细胞变性、神经细胞中的一氧化氮合酶表达缺失、胃肠道神经元表达缺失, 进而导致自主神经发生阶段性脱髓鞘的改变. 另有研究发现胃肠道蠕动和脑-肠轴有关, 可以针对这一机制为治疗提供方案^[9].

2 心理、精神因素与DGD的关系

在身体或心理压力下氧化应激是胃肠道损害的主要原因^[10]. 氧化应激和细胞凋亡增加导致结直肠神经元的损失, 可能会导致糖尿病性运动障碍, 抗氧化剂可能对预防糖尿病性运动障碍有治疗价值^[11]. 相关试验也证实了抗氧化剂硫辛酸能防止和逆转这一病理机制^[12].

3 高血糖与DGD的关系

糖尿病合并消化道功能障碍, 至少部分与血糖受损有关, 血液中的葡萄糖浓度变化可逆性的影响人类的肠道蠕动, Chandrasekharan等^[11]报告证实了这个观点, 无论在体外体内高血糖条件下啮齿动物肠道神经元细胞凋亡, 与PI3K活性和神经胶质细胞源性神经营养因子受损有关^[13]. 强化血糖控制后胃肠自主神经功能障碍可改善^[7]. 为减少糖尿病胃肠道并发症的风险和减少高血糖对胃肠道功能的急性影响, 血糖控制将继续是最重要的治疗目的^[9]. 自主神经病变在糖尿病患者中是常见的, 除了严格的血糖控制, 没有进一步的治疗、预防这种现象方法^[14]. 对胃排空延迟的调节可以通过加强血糖控制解决^[15]. 有研究表明糖尿病胃病可能是在高血糖期间急性产生的. 空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)及糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)患者胃排空延迟可能继发于急性高血糖^[16]. 自发性和胰高血糖素诱导的高血糖导致小肠慢波节律失常^[17]. 但也有研究表明糖尿病患者胃肠道症状的变化与血糖控制不相关, 而与抑郁的变化呈正相关^[18].

■ 研究前沿

糖尿病性胃肠功能紊乱(diabetic gastrointestinal dysfunction, DGD)的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。

■ 创新盘点

本文结合国内外最新报道旨在全面总结DGD的发病机制。

4 胃肠激素与DGD的关系

4.1 催产素、胆囊收缩素、胃泌素与DGD的关系 有学者研究了神经内分泌肽与DGD有不同程度的相关性, 在患者中餐后催产素(oxytocin, OT)分泌减少与胃排空延迟有关, 伴有食管动力障碍的患者胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分泌增加, 自主神经病变患者血清胃泌素水平升高, 表明神经内分泌肽的分泌可能是糖尿病患者消化系统并发症的病理生理的一部分^[19]。

4.2 胰高血糖素样肽-1与DGD的关系 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide1, GLP-1)可能通过迷走神经扩张人的胃体积^[20]。结肠平滑肌细胞内源性GLP-1缺乏导致干细胞因子表达减少, 从而导致胃肠功能紊乱^[21]。

4.3 血浆胃动素浓度与DGD的关系 血浆胃动素浓度随糖尿病患者食管动力异常的变化而变化, 但不随胃排空异常而变化^[22]。

4.4 一氧化氮与一氧化氮合酶与DGD的关系 糖尿病患者表现出低水平的一氧化氮(nitric oxide, NO)^[23]。研究发现从神经到肌肉一氧化氮信号的损失引起胃排空延迟^[24]。糖尿病大鼠胃底非肾上腺素能、非胆碱能(non-adrenergic non-cholinergic, NANC)神经反应受损对胃肠自主神经病变有潜在的治疗作用^[12]。NO是在胃肠道内一个主要的抑制NANC的神经递质, 响应于肌间神经丛的神经刺激释放的NO导致平滑肌的松弛^[25]。NO与一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)通过激活神经元在肌间神经丛被合成。被释放的NO在胃肠道的各个部分中起着重要的生理作用, 对食管下段、胃幽门括约肌、Oddi括约肌、肛门的肌张力进行调节。NO也调节眼底反射和肠蠕动反射。以前的研究已经表明, NOS抑制剂延迟胃排空及结肠传输。nNOS的表达减少, 与局部NO生产受损有关, 可能与胃肠动力障碍有关。有证据表明在肌间神经丛NO神经元功能障碍可引起多种胃肠道疾病。肌间神经丛nNOS合成受损似乎是贲门失弛缓症、糖尿病胃轻瘫、婴儿肥厚性幽门狭窄、先天性巨结肠一个重要的因素。减少NO的释放和/或nNOS表达可能是功能性消化不良患者的原因。虽然假性肠梗阻的病因仍不清楚, 外源性神经损伤可能使nNOS的表达上调, 从而增强肌肉的松弛。结肠炎动物模型显示在结肠肌间神经丛nNOS表达受损。另一个研究结果也表

明, 糖尿病引起的L-精氨酸的缺乏和随之而来的在胃肠道组织中低水平的NO可能为消化不良的原因, 应用左旋精氨酸可预防。此外, 糖尿病大鼠胃和空肠肌间神经丛神经元的氮能逐渐降低, 而胆碱能神经数量并没有改变, 在空肠壁有短暂的炎性浸润。在糖尿病大鼠小肠运动改变与肌间nNOS表达缺失有相关性, 而不依赖于高血糖或迷走神经功能障碍, 并和一过性肠道炎症反应有关^[26]。糖尿病女性患者比男性患者氮系统更易受影响, 表明女性糖尿病患者更易发生胃功能障碍^[27]。新的治疗方法, 应该旨在增强一氧化氮的信号。

4.5 晚期糖基化终产物与DGD的关系 在糖尿病大鼠胃肠道中晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体(RAGE)表达上调^[28]。在糖尿病患者中, AGEs的生成, 导致肠nNOS表达的损失, 可能导致肠道功能的紊乱, 研究表明, 针对AGEs的治疗可能对糖尿病胃肠道功能紊乱的改善有益^[29]。

5 胃肠平滑肌与DGD的关系

5.1 肌肉细胞结构的变化和重塑与DGD的关系 糖尿病肠功能障碍可能也受肠道系统内肌肉细胞的影响。糖尿病明显增加单位长度肠壁的重量, 肠壁的厚度, 肠壁的横截面积; 组织学上, 糖尿病胃肠道所有层的厚度增加, 尤其是黏膜层, 使得糖尿病患者肠壁的柔韧性降低, 引起结肠功能紊乱和腹痛^[30]。糖尿病肠道肌肉细胞结构的变化和重塑很明显, 可能也会增加到自主神经神经元的变化^[31]。

5.2 肌球蛋白轻链激酶与DGD的关系 胃肠组织中肌球蛋白轻链激酶的表达下降可能是胃肠功能障碍的原因, 胰岛素通过肌球蛋白轻链激酶表达的恢复可部分改善胃肠功能^[32]。糖尿病胃肠平滑肌功能紊乱由甘油二酯和甘油二酯激酶交替介导的, 桂枝汤影响甘油二酯和甘油二酯激酶交替和改善其功能^[33]。六君子汤通过磷脂酶C活性影响甘油二酯激酶和甘油二酯形成的高反应性, 防止糖尿病大鼠胃平滑肌细胞内信号转导紊乱^[34]。也有研究表明糖尿病胃动力障碍可能与肌间神经丛神经胶质细胞数量和形态的变化相关^[35]。

6 ICC与DGD的关系

ICC的数量已被证明在糖尿病中减少^[36]。ICC

的损伤可能在糖尿病性胃肠病的发病机制中起关键作用^[37]。他是目前公认的这些细胞损失或损伤后会导致严重的运动功能障碍^[38]。ICC是在整个胃肠道的间质细胞,在胃产生电起搏活性,介导运动神经传递,提供正常胃肠蠕动的功能,包括产生和传播慢波和调解自主神经与平滑肌细胞之间的双向通信。通过这些功能,并与胃肠肌肉其他类型的细胞协同,ICC支持基本的胃肠道功能,如消化,吸收和废物清除。ICC丧失或功能障碍已被证明会导致胃电节律紊乱、胃轻瘫、结肠慢传输。这些研究结果和越来越多的证据表明糖尿病ICC网络的中断表明可能是一个主要的致病因素^[2]。

7 *H. pylori*感染与DGD的关系

研究^[39]表明*H. pylori*常存在于糖尿病伴有自主神经功能紊乱的被检测者中,这一发现可能与自主神经病变引起胃的机械或电功能障碍有关。糖尿病患者*H. pylori*的感染不仅与自主神经功能紊乱有关,也和胃对细菌的清除受损有关^[39]。12 mo随访*H. pylori*的复发率与对照组相比糖尿病患者显著增高,*H. pylori*的感染者淋巴细胞活性减小,中性粒细胞趋化功能的衰竭,也可能解释这些患者感染率较高原因^[40]。*H. pylori*感染在糖尿病患者的胃排空起着重要作用,也对血糖控制有影响^[41]。

8 炎症与DGD的关系

炎症在糖尿病中的角色及其炎症相关的并发症越来越被人重视^[42-45]。炎症可导致胃肠功能紊乱^[46]。p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)已被证明是参与促炎性介质的产生。p38-MAPK通路阻断剂可改善糖尿病大鼠胃排空延迟。SB203580是一个特定的p38 MAPK抑制剂^[47,48],用SB203580阻断p38-MAPK途径,通过抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-1 β 的表达,改善糖尿病大鼠胃排空延迟。因此,p38-MAPK可能成为糖尿病相关的胃肠动力障碍治疗的新靶点^[49]。

9 胃肠道微血管病变与DGD的关系

DGD以胃肠道内的微血管病变为主,且常合并

视网膜和肾脏等小血管的病变。胃肠道的微血管由于糖化血红蛋白的持续沉积,造成胃肠道平滑肌细胞的营养障碍,并且沉积于胃肠道微血管内糖化血红蛋白引起氧化应激反应,病理表现血管内皮细胞增生、基底膜增厚,导致胃肠道血流量减少,甚至缺血,影响胃肠道的运动功能紊乱、感觉异常^[50]。

10 肠道菌群失调与DGD的关系

糖尿病胃肠功能紊乱患者常合并肠道菌群失调,有害菌过度繁殖,加重DE患者的临床症状。益生菌能够改善肠道的菌群,抑制肠道有害菌过度繁殖,调节肠道微生态平衡,从而缓解DGD患者的腹泻及便秘等症状^[51-54]。

11 结论

DGD是糖尿病患者常见的并发症。其发病机制复杂,大量研究表明,副交感神经和交感神经系统、肠神经元、平滑肌细胞、ICC网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱起着重要的作用。

12 参考文献

- 1 Gregersen H, Liao D, Drewes AM, Drewes AM, Zhao J. Ravages of Diabetes on Gastrointestinal Sensory-Motor Function: Implications for Pathophysiology and Treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 6 [PMID: 26768896 DOI: 10.1007/s11894-015-0481-x]
- 2 Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 8-18 [PMID: 18173559 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01056.x]
- 3 李霞. 糖尿病胃轻瘫的临床研究现状. 辽东学院学报 2015; 20: 61-65
- 4 李君玲, 全小林, 逢冰, 田佳星, 周强, 李敏. 重度胃轻瘫治疗方式的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2537-2543
- 5 Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 2005; 365: 1259-1270 [PMID: 15811460 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74815-7]
- 6 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579 [PMID: 12716821]
- 7 Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67: 534-541 [PMID: 20437589 DOI: 10.1002/ana.21952]
- 8 Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 784841 [PMID: 25136644 DOI: 10.1155/2014/784841]
- 9 Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016;

应用要点

针对DGD发病机制早期预防及治疗,阻断其发展,会改善患者预后。

■ 同行评价

本文综述选题尚存在一定的创新性, 对DGD发病机制研究有一定的帮助作用。

- 59: 409-413 [PMID: 26634570 DOI: 10.1007/s00125-015-3828-9]
- 10 Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 122-125 [PMID: 21373264 DOI: 10.3164/jcbrn.10-16GFR]
- 11 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26 [PMID: 20939847 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x]
- 12 Gibson TM, Cotter MA, Cameron NE. Effects of alpha-lipoic acid on impaired gastric fundus innervation in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 160-168 [PMID: 12853072 DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00242-9]
- 13 Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116: 299-302 [PMID: 16453015 DOI: 10.1172/JCI27758]
- 14 Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 267-280 [PMID: 24458095 DOI: 10.1159/000358728]
- 15 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1270-1278 [PMID: 20939851 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01609.x]
- 16 Boronikolos GC, Menge BA, Schenker N, Breuer TG, Otte JM, Heckermann S, Schliess F, Meier JJ. Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2015; 58: 1175-1182 [PMID: 25725624 DOI: 10.1007/s00125-015-3538-3]
- 17 Ouyang X, Li S, Foreman R, Farber J, Lin L, Yin J, Chen JD. Hyperglycemia-induced small intestinal dysrhythmias attributed to sympathovagal imbalance in normal and diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 406-415 [PMID: 25630445 DOI: 10.1111/nmo.12506]
- 18 Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2023-2030 [PMID: 18796098 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01943.x]
- 19 Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
- 20 Delgado-Aros S, Vella A, Camilleri M, Low PA, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D. Effects of glucagon-like peptide-1 and feeding on gastric volumes in diabetes mellitus with cardio-vagal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 435-443 [PMID: 12846732]
- 21 Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
- 22 Pendleton H, Ekman R, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 654-659 [PMID: 19782932 DOI: 10.1016/j.ejim.2009.05.015]
- 23 Umathe SN, Kochar NI, Jain NS, Dixit PV. Gastrointestinal dysfunction in diabetic rats relates with a decline in tissue L-arginine content and consequent low levels of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2009; 20: 129-133 [PMID: 19041728 DOI: 10.1016/j.niox.2008.10.007]
- 24 Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs* 2003; 63: 1339-1358 [PMID: 12825960 DOI: 10.1016/j.phrs.2009.10.004]
- 25 Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2003; 38: 421-430 [PMID: 12768383 DOI: 10.1007/s00535-003-1094-y]
- 26 Demedts I, Masaoka T, Kindt S, De Hertogh G, Geboes K, Farré R, Vanden Berghe P, Tack J. Gastrointestinal motility changes and myenteric plexus alterations in spontaneously diabetic biobreeding rats. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 161-170 [PMID: 23667747 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.161]
- 27 Gangula PR, Maner WL, Micci MA, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G725-G733 [PMID: 17347455 DOI: 10.1152/ajpgi.00406.2006]
- 28 Chen PM, Gregersen H, Zhao JB. Advanced glycation end-product expression is upregulated in the gastrointestinal tract of type 2 diabetic rats. *World J Diabetes* 2015; 6: 662-672 [PMID: 25987965 DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.662]
- 29 Jeyabal PV, Kumar R, Gangula PR, Micci MA, Pasricha PJ. Inhibitors of advanced glycation end-products prevent loss of enteric neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 253-261 [PMID: 17971026 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01018.x]
- 30 Zhao J, Nakaguchi T, Gregersen H. Biomechanical and histomorphometric colon remodelling in STZ-induced diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1636-1642 [PMID: 18989775 DOI: 10.1007/s10620-008-0540-3]
- 31 Frokjaer JB, Andersen SD, Ejlskjær N, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4881-4890 [PMID: 17828820]
- 32 Hu W, Feng P. Myosin light chain kinase is involved in the mechanism of gastrointestinal dysfunction in diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1197-1202 [PMID: 22302242 DOI: 10.1007/s10620-012-2041-7]
- 33 Nobe K, Momose K, Sakai Y. Effects of Kampo

- medicine, keishi-ka shakuyaku-to (TJ-60) on alteration of diacylglycerol metabolism in gastrointestinal smooth muscle of diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 1173-1180 [PMID: 12466057]
- 34 Sakai Y, Nobe K, Maruyama Y, Momose K, Homma I. A traditional herbal medicine, rikkunshi-to (TJ-43), prevents intracellular signaling disorders in gastric smooth muscle of diabetic rats. *Am J Chin Med* 2004; 32: 245-256 [PMID: 15315262]
- 35 Qi R, Yang W, Chen J. Role of enteric glial cells in gastric motility in diabetic rats at different stages. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 496-500 [PMID: 23904367 DOI: 10.1007/s11596-013-1148-1]
- 36 Lammers WJ, Al-Bloushi HM, Al-Eisaei SA, Al-Dhaheer FA, Stephen B, John R, Dhanasekaran S, Karam SM. Slow wave propagation and plasticity of interstitial cells of Cajal in the small intestine of diabetic rats. *Exp Physiol* 2011; 96: 1039-1048 [PMID: 21742753 DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058941]
- 37 Kim SJ, Park JH, Song DK, Park KS, Lee JE, Kim ES, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Kwon JG, Kim TW. Alterations of colonic contractility in long-term diabetic rat model. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 372-380 [PMID: 22148106 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.372]
- 38 Sanders KM, Ordög T, Ward SM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G747-G756 [PMID: 11960771 DOI: 10.1152/ajpgi.00362.2001]
- 39 Maule S, Lombardo L, Rossi C, Crocellà L, Masoero G, Della Monica P, Catalfamo E, Calvo C, Mecca F, Quadri R. Helicobacter pylori infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2002; 12: 193-196 [PMID: 12269553 DOI: 10.1007/s10286-002-0030-1]
- 40 Ojetti V, Migneco A, Silveri NG, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The role of H. pylori infection in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 343-347 [PMID: 18220610 DOI: 10.2174/157339905774574275]
- 41 de Luis DA, Cordero JM, Caballero C, Boixeda D, Aller R, Cantón R, de la Calle H. Effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 1-9 [PMID: 11182211]
- 42 Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 85-92 [PMID: 23245808 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.003]
- 43 Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2013; 114: 525-531 [PMID: 22991242 DOI: 10.1002/jcb.24402]
- 44 King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79: 1527-1534 [PMID: 18673007 DOI: 10.1902/jop.2008.080246]
- 45 Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98-107 [PMID: 21233852 DOI: 10.1038/nri2925]
- 46 Lodato RF, Khan AR, Zembowicz MJ, Weisbrodt NW, Pressley TA, Li YF, Lodato JA, Zembowicz A, Moody FG. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1999; 276: G1356-G1362 [PMID: 10362638]
- 47 Stambe C, Atkins RC, Tesch GH, Kapoun AM, Hill PA, Schreiner GF, Nikolic-Paterson DJ. Blockade of p38alpha MAPK ameliorates acute inflammatory renal injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 338-351 [PMID: 12538734]
- 48 Hollenbach E, Neumann M, Vieth M, Roessner A, Malfertheiner P, Naumann M. Inhibition of p38 MAP kinase- and RICK/NF-kappaB-signaling suppresses inflammatory bowel disease. *FASEB J* 2004; 18: 1550-1552 [PMID: 15289440]
- 49 Yang K, Qiu BY, Yan J, Yang YX, Zhang T, Chen X, Zou YP, Gan HT, Huang XL. Blockade of p38 mitogen-activated protein kinase pathway ameliorates delayed gastric emptying in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Immunopharmacol* 2014; 23: 696-700 [PMID: 25445962 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.10.024]
- 50 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 16-17
- 51 Salminen S, Salminen E. Lactulose, Lactic Acid Bacteria, Intestinal Microecology and Mucosal Protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 222: 45-48 [PMID: 27035191 DOI: 10.1080/00365521.1997.11720717]
- 52 左振魁, 韩佳瑞. 健脾温肾固涩方治疗糖尿病顽固性腹泻的临床研究. *中医药信息* 2012; 29: 46-47
- 53 蒋桂明, 陈宣任, 陈一铭. 青少年糖尿病患者胃轻瘫的临床特点分析. *当代医学* 2010; 16: 62-63
- 54 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 16-17

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜

背景资料

全球约有2.48亿慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者其中1/3的患者发生严重的HBV相关并发症, 急性感染者体内可以检测到多克隆的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中很难检测到特异性CTL反应, CHB患者持续病毒感染的原因可能是CTL反应减弱。

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜, 上海交通大学附属第六人民医院感染病科 上海市 200233

吴姗姗, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎免疫发病机制及免疫治疗方面的研究。

基金项目: 上海教育委员会科研创新基金资助项目, No. 15ZZ013.

作者贡献分布: 此课题由余永胜设计; 研究过程由吴姗姗、唐余燕及王洁玲负责, 陈小华与张毅协助; 数据分析由汤正好、余永胜及臧国庆完成; 本论文写作由余永胜与吴姗姗完成。

通讯作者: 余永胜, 教授, 主任医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院感染病科. yuyongsheng@medmail.com.cn
 电话: 021-64369181-8673

收稿日期: 2016-05-07
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice

Shan-Shan Wu, Yu-Yan Tang, Jie-Ling Wang, Xiao-Hua Chen, Yi Zhang, Zheng-Hao Tang, Guo-Qing Zang, Yong-Sheng Yu

Shan-Shan Wu, Yu-Yan Tang, Jie-Ling Wang, Xiao-Hua Chen, Yi Zhang, Zheng-Hao Tang, Guo-Qing Zang, Yong-Sheng Yu, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Supported by: Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 15ZZ013.

Correspondence to: Yong-Sheng Yu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. yuyongsheng@medmail.com.cn

Received: 2016-05-07

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To observe whether the fusion protein cytoplasmic transduction peptide (CTP)-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin can induce HBV-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) response in C57BL/6 mice *via* the JAK / STAT pathway.

METHODS: C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin + AG490 group, AG490 alone group, and PBS group. Mice were immunized with the fusion protein through intramuscular injection, and AG490 was administered through intraperitoneal injection. The proliferation of T lymphocytes was observed using CCK-8 assay. The levels of the cytokines secreted by T lymphocytes were detected by ELISA, and the levels of intracellular cytokines of proliferative T lymphocytes were detected by flow cytometry. Expression levels of molecules of the JAK/STAT signal pathway were detected by real-time PCR.

RESULTS: The percentage of CD8⁺IFN- γ ⁺ T cells, T lymphocytes proliferative activity and the levels of Th1 cytokines in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group were significantly increased

同行评议者

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

compared with the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin + AG490 group ($P < 0.01$), although there was no statistical significance between the other groups. The expression levels of Jak2 and STAT4 were significantly higher in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group than the rest groups ($P < 0.05$), and the expression levels of Tyk2 and STAT1 were also dramatically increased in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group compared to other groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin fusion protein increases HBV-specific CTL response *via* the JAK/STAT signal pathway in C57BL/6 mice.

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

Key Words: Cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; HBV-specific cytotoxic T lymphocyte response; JAK/STAT signal pathway

Wu SS, Tang YY, Wang JL, Chen XH, Zhang Y, Tang ZH, Zang GQ, Yu YS. Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2688-2695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2688>

摘要

目的: 观察融合蛋白胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过介导JAK/STAT通路诱导近交系C57BL/6小鼠HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应。

方法: C57BL/6小鼠随机分为4组: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组、CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490对照组、AG490对照组、PBS空白组。融合蛋白经肌肉注射免疫小鼠, 腹腔注射AG490阻断JAK/STAT通路, CCK-8比色法检测T淋巴细胞增殖活性; 流式细胞术检测T淋巴细胞内的细胞因子; ELISA检测T淋巴细胞分泌细胞因子, Real-time PCR检测JAK/STAT通路信号分子表达水平。

结果: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组CD8⁺IFN- γ ⁺ T双阳性细胞百分比显著增加($P < 0.01$), 淋巴细胞增殖活性差异具有显著性($P < 0.01$), Th1型细胞因子分泌水平显著增加($P < 0.01$), 其他各组之间没有显著性差异, JAK/STAT信

号通路信号中Jak2, STAT4 mRNA 分子表达水平CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比其他对照组表达水平差异具有显著性($P < 0.05$), CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组Tyk2、STAT1 mRNA的分子表达水平相比其他对照组表达水平具有显著性差异($P < 0.01$)。

结论: 本研究表明CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1型细胞因子的分泌而促进特异性CTL反应。

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

关键词: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; HBV特异性CTL反应; JAK/STAT信号通路

核心提示: 本研究证实融合蛋白胞质转导肽-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1型细胞因子分泌(干扰素- γ 和白介素-2)诱导增强C57BL/6小鼠乙型肝炎病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞反应。

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜. CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2688-2695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2688>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的慢性化是持续病毒复制和不充分的免疫应答之间相互作用的结果, 在病毒感染初期CD4⁺ T细胞致敏能力下降, 以致不能引起强烈的CD8⁺ T细胞反应, 从而体内适应性免疫下降导致病毒的持续感染, 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染者中HBV特异性毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)很难检测到, 因此认为CHB患者持续病毒感染的原因是CTL反应减弱^[1,2]。胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)在体内可携带生物活性大分子(蛋白、多肽、核酸等)转运到细胞并定位于胞质^[3,4]。清除HBV需要针对不同表位的多克隆CTL反应, HBcAg₁₈₋₂₇是具有HLA-A2限制性特异性CTL表位肽, 针对该表位肽的特异性CTL在控制HBV感染中尤为重要^[5]。Tapasin是抗原递呈相关转运蛋白(transporter associated with antigen processing,

■ 研究前沿

JAK/STAT信号通路首先在哺乳动物细胞因子诱导的信号传导途径中发现, 参与多种生物学过程, 包括在固有免疫和适应性免疫中发挥作用。

■ 相关报道

既往文献证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6, STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到完全消失的免疫反应, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌下降. 从小鼠中分离STAT4缺陷的CD4⁺ T细胞转染人类STAT4基因后CD4⁺ T细胞可导致朝向Th1型细胞分化.

TAP)三分子复合物的一个亚单位, 与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I类分子一样, 是免疫球蛋白超家族中的一分子, 与MHC/多肽的装配密切相关^[6,7]. JAK/STAT信号通路介导多种细胞因子和干扰素的信号传导, 调节各种细胞过程, 如细胞增殖、分化、迁移和存活^[8]. JAK分子有4种(JAK1、JAK2、JAK4、Tyk2), STAT家族有7种(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6). 他们与特定细胞因子受体结合并激活不同的JAK/STAT分子可引起特定的细胞反应^[9,10]. 有研究^[11,12]证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6, STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到完全消失的免疫反应, 干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)分泌下降. 进一步观察表明, 从小鼠中分离STAT4缺陷的CD4⁺ T细胞转染人类STAT4基因后CD4⁺ T细胞可导致朝向Th1型细胞分化. 此发现表明, STAT4是在Th1细胞中起重要作用. 本试验选用定位性好转率高的新型胞质转导肽CTP(GGRRARRRRR)、HLA-A2限制性CTL表位肽HBcAg₁₈₋₂₇(FLPSDFFPSV)及分子伴侣Tapasin构建融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin, 肌肉免疫C57BL/6小鼠, AG490作为JAK/STAT信号通路的特异性抑制剂, 我们通过对JAK/STAT信号通路特异性阻断, 探讨研究JAK/STAT信号通路在诱导CTL反应中的作用, 为CHB的免疫治疗提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 6-8周龄雌性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级C57BL/6健康小鼠, 体重22-26 g, 由上海生命科学研究院斯莱克实验动物有限公司提供, 按照实验动物饲养标准饲养1 wk后进行实验. 融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin, 由课题组构建并保存^[13]. 小鼠淋巴细胞分离液购自北京达科为生物技术有限公司; T细胞尼龙毛柱购自Wako公司; ELISA试剂盒购自R&D公司[IFN- γ , 白介素(interleukin, IL)-2, IL-4, IL-10]; 异硫氰酸荧光素(FITC)标志的小鼠单克隆抗体CD8 α 及藻红蛋白(PE)标志的小鼠单克隆抗体IFN- γ 均购自eBioscience公司; 佛波酯、莫能霉素、离子霉素及刀豆素(concanavalin A, ConA)均购自Sigma公司; 细胞固定剂和破膜剂购自Invitrogen公司; CCK-8试剂盒购自日本

同仁化学研究所; RT-PCR试剂盒、dNTP、*Taq*酶、DNA marker均购自TAKARA公司.

1.2 方法

1.2.1 实验动物免疫: 实验小鼠随机分为4组, 每组10只C57BL/6小鼠, 分别是CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490对照组, AG490对照组及PBS空白组, 融合蛋白免疫小鼠的剂量为50 μ g/只, 每只小鼠给予100 μ L总剂量肌肉注射, 间隔1 wk共免疫3次, AG490阻断剂5 mg/kg腹腔注射, 每日一次(不间断), 融合蛋白最后一次免疫7 d后处死小鼠取脾脏备用.

1.2.2 脾淋巴细胞的分离与制备: 将小鼠断颈处死, 放在750 mL/L乙醇中浸泡5 min, 无菌取脾脏, 置于200目的筛网上, 以5 mL注射器针芯仔细研磨, 并加入预热的RPMI 1640培养液冲洗, 将细胞悬液慢慢加到事先预热的2倍体积的淋巴细胞分离液中, 再以2200 r/min离心20 min后, 吸取淋巴细胞层, 用PBS洗涤2遍后重悬得到混合淋巴细胞悬液.

1.2.3 尼龙毛法制备T淋巴细胞: 先加入3-4倍柱体的无血清培养基平衡, 之后加入相同体积的含有血清的培养基平衡(上述培养基都要37 $^{\circ}$ C预热), 随后关闭弹簧夹; 加入以上制备的混合淋巴细胞悬液, 打开弹簧夹, 再加入1 mL含有血清的培养基, 随后关闭弹簧夹; 覆盖铝箔, 垂直固定, 置于培养箱内37 $^{\circ}$ C孵育1 h; 从培养箱中拿出柱子, 750 mL/L乙醇消毒后打开弹簧夹控制流速在3-4 mL/min, 用预温至37 $^{\circ}$ C的培养液20 mL含血清的培养基洗柱, 收集细胞悬液约1个柱子的体积.

1.2.4 T淋巴细胞增殖反应: 采用CCK-8比色法检测, 将分离得到的T淋巴细胞调整至 1×10^6 /mL, 加入100 μ L细胞悬液于96孔平底培养板, 并设空白对照, 每组各3个复孔. 根据说明书, 每孔加入100 μ L 10 μ g/mL的ConA溶液, 终体积为200 μ L, 置于37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂的培养箱中培养44 h后, 每孔加入20 μ L CCK-8试剂, 孵育4 h, 将96孔板置于平板摇床上混匀消除各孔内气泡后用酶标仪测A₄₅₀值, 取3孔的平均值作为结果.

1.2.5 T细胞内细胞因子检测: 采用流式细胞仪检测, 将分离得到的T淋巴细胞以RPMI 1640调整至 1×10^6 /mL, 25 g/mL佛波酯、1 g/mL离子霉素和1.7 g/mL莫能霉素加入培养液中

表 1 引物序列

基因名称	上游	下游
<i>Jak1</i>	5'-CAGATGCCCACCATTACC-3'	5'-CCCTCTTCACTCCCTTCC-3'
<i>Jak2</i>	5'-GGCAGCAGCAGAACCTAC-3'	5'-GTCTAACACCGCCATCCC-3'
<i>Jak3</i>	5'-CCCATCCGCTGAGTTCCT-3'	5'-GGCTGCTATCCGGGTCTT-3'
<i>Tyk2</i>	5'-TTCCGTAGCAACCGTCTC-3'	5'-CATCAAGCATCTGTGGG-3'
<i>STAT1</i>	5'-CTATGAGCCCGACCCTAT-3'	5'-TTGAACCTCCGAAATCCT-3'
<i>STAT4</i>	5'-CCTGCTGTTGGTTGGTGT-3'	5'-CTTGAGGCTTTCCTGTGC-3'
<i>STAT6</i>	5'-TCCTGGTCACAGTTCAATAA-3'	5'-CGATCTCAGAGTCGCTAAA-3'
<i>GAPDH</i>	5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3'	5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'

■ 创新亮点

本文以Th1型细胞因子分泌量、CD8⁺IFN- γ ⁺双阳性T细胞百分比以及JAK/STAT信号通路中的分子表达水平为切入点, 研究CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应。

37 ℃、50 mL/L CO₂孵育6 h; PBS洗涤2次后收集细胞, 加入PE-CD8a抗体避光孵育15 min; PBS洗涤2次, 100 μ L固定剂作用15 min, PBS洗涤后加入100 μ L破膜剂作用5 min, 直接加FITC-IFN- γ 抗体, 室温避光孵育30 min; PBS洗涤2次后用500 μ L PBS重悬, 流式细胞仪对细胞荧光强度进行检测分析。

1.2.6 T淋巴细胞培养上清液中细胞因子检测: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 将上述制备的T淋巴细胞用RPMI 1640调整细胞密度为 1×10^7 /mL, 37 ℃、50 mL/L CO₂条件下培养4 d后收集上清液; 将标准品和样本各50 μ L依次加入孔中, 每孔分别加入50 μ L酶联亲和物, 37 ℃温育60 min后弃孔内液体; 用稀释的洗涤液反复冲洗5次后加入显色液, 室温下避光反应15 min, 每孔加入终止液50 μ L, 酶标仪在450 nm测定吸光度(A)值。通过标准曲线计算出IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 的水平。

1.2.7 JAK/STAT通路信号分子表达水平检测: 上述制备的T淋巴细胞RPMI 1640调整至 1×10^6 /mL, 37 ℃、50 mL/L CO₂条件下培养。RNA抽提试剂盒分别提取其总RNA, 以逆转录试剂盒合成cDNA。引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成(表1), PCR条件如下: 热循环参数: 94 ℃预变性2 min; 94 ℃变性45 s, 54 ℃退火1 min, 72 ℃延伸45 s; 33个循环; 最后72 ℃延伸10 min。每次在延伸阶段读取吸光值该目标量的计算由下面的等式: 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示, 每个样品的3个平行反应和进行内部控制。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件建立数据库并进行统计学分析。数据用mean \pm SD表示, 两均数比较采用 t 检验, 多样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 组间

两两比较采用LSD法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T淋巴细胞培养上清液中细胞因子检测 C57BL/6小鼠经不同处理后, 诱导T淋巴细胞分泌细胞因子(IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ)。经ELISA法检测结果显示实验组融合蛋白分泌IL-2和IFN- γ 水平显著高于其他对照组($P < 0.05$, 图1), 而IL-4和IL-10分泌水平各组间没有明显差异($P > 0.05$, 图1)。结果显示融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin可以明显增加T淋巴细胞Th1型细胞因子IL-2($F = 25.13$, $P = 0.0002$)和IFN- γ ($F = 71.77$, $P < 0.01$)的分泌, IL-4和IL-10的分泌水平没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 T淋巴细胞增殖活性检测 各组T淋巴细胞经ConA刺激后, 采用CCK-8比色法检测, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组淋巴细胞增殖活性显著高于CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组, AG490组和PBS组($F = 69.14$, $P < 0.01$)(图2)。

2.3 T淋巴细胞胞内细胞因子分析 为了解不同组免疫C57BL/6小鼠后对T细胞因子分泌IFN- γ 的影响, 采用流式细胞仪对细胞进行CD8 α 和IFN- γ 双标检测各组T淋巴细胞分泌IFN- γ 水平, 结果显示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490、AG490、PBS组能够显著增加CD8⁺IFN- γ ⁺双阳性细胞百分比($F = 132$, $P < 0.01$)(图3)。

2.4 CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT通路诱导CTL反应 为了探讨实验组融合蛋白免疫小鼠增高T淋巴细胞分泌Th1细胞因子与JAK/STAT信号通路信号分子表达水平的关系, 我们通过Real-time PCR法检测JAK/STAT信号通路信号分子mRNA的表达。结果显示, 与CTP

■名词解释

JAK/STAT信号通路: 是与细胞生长、增殖和分化关系十分密切的一条信号通路, 作为非受体酪氨酸激酶, JAKs与跨膜受体胞质内的部分结合, 相关的JAK分子变得活跃并发送信号至相应的STATs, 然后STAT转位至细胞核实现信号转导。

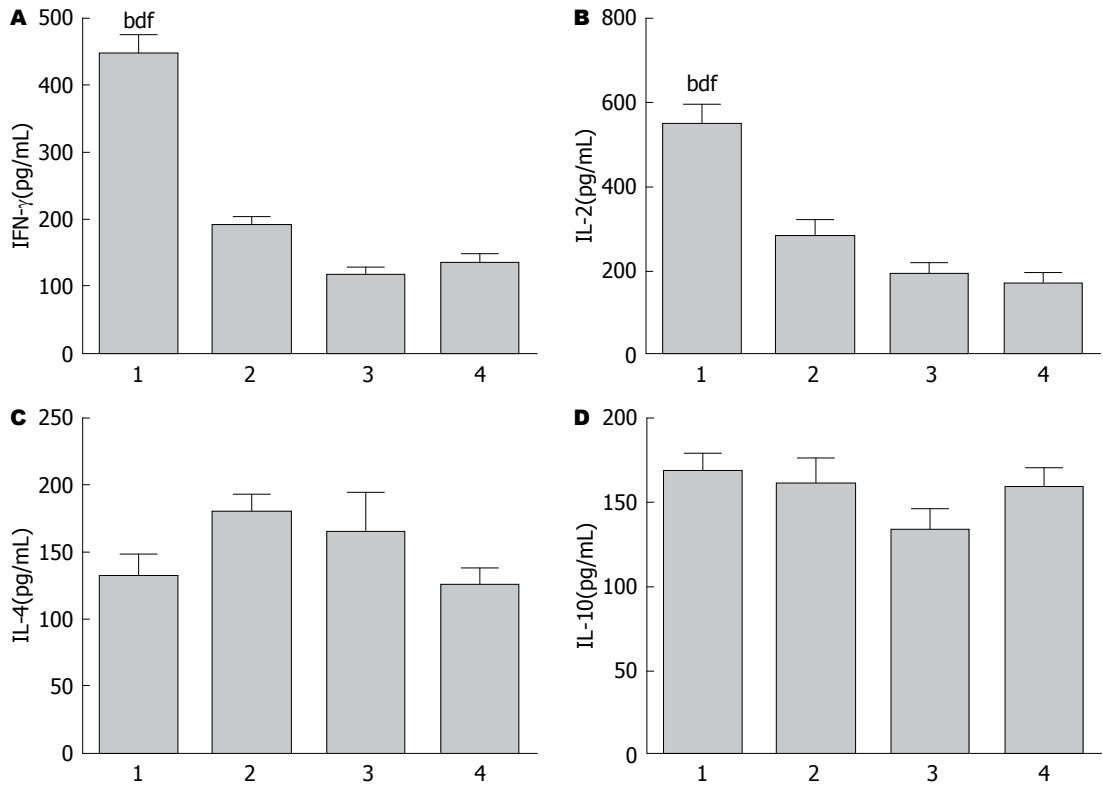


图1 各组T淋巴细胞上清液中细胞因子水平。A: IFN- γ ; B: IL-2; C: IL-4; D: IL-10。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽; IL: 白介素; IFN- γ : 干扰素- γ 。

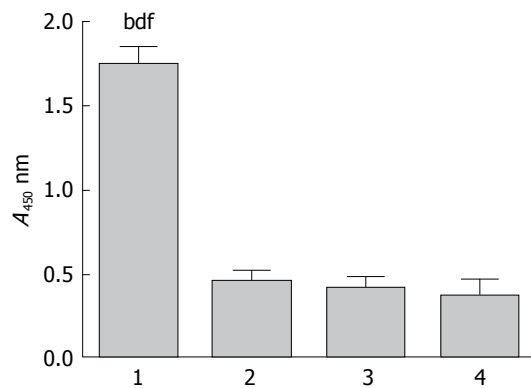


图2 各组小鼠T淋巴细胞增殖活性。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽。

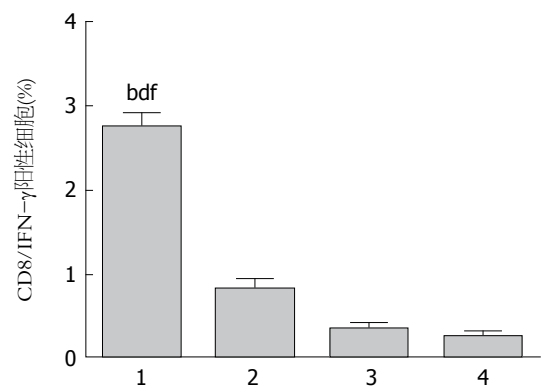


图3 各组CD8⁺/IFN- γ ⁺双阳性细胞数百分比。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽; IFN- γ : 干扰素- γ 。

HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组、AG490组及空白组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组中Jak2, Tyk2, STAT1, STAT4 mRNA的表达水平明显上调($P<0.05$)(图4)。

3 讨论

引起人肝脏慢性感染的肝炎病毒中, HBV引起的慢性感染是最常见的。据世界卫生组织

估计, 每年有超过500万例新增急性HBV感染, 全球约有2.48亿慢性HBV携带者其中1/3的患者发生严重的HBV相关并发症。免疫激活在HBV清除中起重要作用^[14,15]。越来越多的证据表明, 宿主的免疫反应是决定HBV感染结局的重要因素, 急性感染者通常对病毒产生强烈的, 多克隆的, 特异性CTL反应和多克隆T辅助(Th)细胞反应, 而在慢性感染患者的这些反应

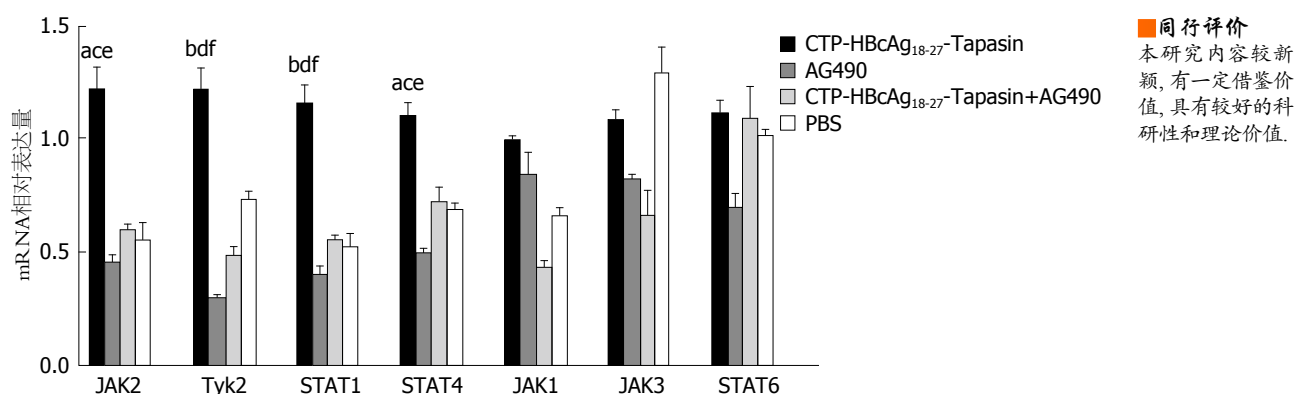


图 4 各组JAK/STAT信号通路分子mRNA相对表达量。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽。

明显减弱^[1,16-18]。

CTP在体内可携带生物活性大分子(蛋白、多肽、核酸等)转运到细胞并定位于胞质^[3,4], Tapasin作为PLC的核心组成部分, 稳定MHC-I分子并催化低亲和力对高亲和力, 促进免疫肽交流。清除HBV需要针对不同表位的多克隆CTL反应, 其中我国人口中常见的抗原表位肽是人类白细胞抗原HLA-A2限制性^[19,20]。HBcAg₁₈₋₂₇是具有HLA-A2限制性特异性CTL表位肽, 针对该表位肽的特异性CTL在控制HBV感染中尤为重要^[5,21,22]。Tapasin是TAP三分子复合物的一个亚单位, 与MHC-I类分子一样, 是免疫球蛋白超家族中的一分子, 与MHC/多肽的装配密切相关^[6,7]。

我们在前期的研究中, 已经成功构建CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合基因质粒, 融合蛋白表达纯化后证明在体内可转运到DC细胞并定位于胞质, 并在体外实验中发现可引起特异性CTL反应^[23,24], CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组诱导的Th1类细胞因子明显下降。我们进一步检测各组处理后CD8⁺IFN- γ 阳性细胞数量百分比, 结果显示融合蛋白实验组CD8⁺IFN- γ 阳性细胞数量百分比明显高于CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组及空白对照组。以上结果提示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合蛋白能有效刺激小鼠T淋巴细胞分泌Th1型细胞因子并诱导Th1/Th2平衡向Th1方向极化, 增强Th1/Th2细胞免疫比例。本实验中我们用CCK8试剂盒检测T淋巴细胞增殖能力, 结果显示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组在ConA作用下的增殖能力明显高于对照组和空白组, 提示实验组融合蛋白能有效刺激T淋巴细胞的增殖。

JAK/STAT信号通路首先在哺乳动物细胞因子诱导的信号传导途径中发现, 现在已证明在多种生物学过程包括造血发育和分化、胚胎发育、组织内环境稳定以及先天免疫和适应性免疫中发挥作用^[25,26]。细胞因子信号转导是通过JAK/STAT信号通路介导某些特定靶基因的表达^[27]。而且JAK/STAT信号通路与多种细胞因子的合成有关, 他们需要与受体相关激酶结合才能引起磷酸化级联反应。作为非受体酪氨酸激酶, JAKs与跨膜受体胞质内的部分结合, 当配位体结合和细胞因子受体二聚化时, 相关的JAK分子变得活跃并发送信号至相应的STATs, 然后STAT转位至细胞核, 激活转录因子调节基因转录JAK/STAT信号通路介导免疫细胞的分化, 因此阻断此通路会导致信号通路的失调^[28]。一些研究证实CHB患者对于抗病毒治疗的完全反应与优势Th1反应引起的CTL反应有关, 表明Th1免疫的激活可能在HBV的清除中发挥作用, 因此CTL活化需要Th1免疫激活。

Th1细胞产生1型细胞因子包括IL-2、IFN- γ 以及TNF- α /b, 诱导细胞介导对胞内抗原的免疫(例如病毒)。相反Th2细胞产生高水平的针对体液免疫的2型细胞因子(包括IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IL-13)。JAK分子有4种(JAK1、JAK2、JAK4、Tyk2), STAT家族有7种(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6)他们与特定细胞因子受体结合并激活不同的JAK/STAT分子可引起特定的细胞反应^[8,9], 有研究证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6而STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到

同行评价
本研究内容较新颖, 有一定借鉴价值, 具有较好的科研性和理论价值。

完全消失的免疫反应, IFN- γ 分泌下降. 一些研究证实, 在CHB患者中产生完全抗病毒治疗的患者与主导Th1免疫应答增强CTL反应有关, 表明Th1型免疫可能在HBV的治疗中发挥重要作用^[29]. 研究证实CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin能够增强Th1型细胞因子的分泌, JAK/STAT信号通路参与多种生物学过程^[30], 在此基础上我们进一步探讨CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT通路增强HBV特异性CTL反应. 本研究中, 我们融合蛋白免疫C57BL/6健康小鼠, 使用JAK/STAT信号通路的特异性抑制剂AG490阻断JAK/STAT信号通路, 采用ELISA法检测T淋巴细胞上清液中细胞因子的分泌水平, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组分泌的Th1类细胞因子(IL-2和IFN- γ)明显高于其他对照组, Th2类细胞因子(IL-4和IL-10)各组间没有明显差异. 流式细胞仪检测CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组的CD8⁺IFN- γ ⁺ T细胞百分比明显比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组高($P<0.01$), 通过对比各组细胞JAK/STAT信号分子mRNA相对表达量, JAK2、Tyk2、STAT1和STAT4表达量增加, 表明CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin经JAK/STAT通路中JAK2、Tyk2、STAT1和STAT4分子引起特异性CTL反应与他们促进Th1类细胞因子表达有关.

本实验证实CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1类细胞分子的表达, 从而增强特异性CTL反应, 进一步探讨其中的分子机制能够为抗HBV的免疫治疗提供新的思路.

4 参考文献

- Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50 [PMID: 11892495]
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60 [PMID: 7612225 DOI: 10.1146/annurev. iy.13.040195.000333]
- Chen X, Lai J, Pan Q, Tang Z, Yu Y, Zang G. The delivery of HBcAg via Tat-PTD enhances specific immune response and inhibits Hepatitis B virus replication in transgenic mice. *Vaccine* 2010; 28: 3913-3919 [PMID: 20394723 DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.070]
- Han SS, Lee J, Jung Y, Kang MH, Hong JH, Cha MS, Park YJ, Lee E, Yoon CH, Bae YS. Development of oral CTL vaccine using a CTP-integrated Sabin 1 poliovirus-based vector system. *Vaccine* 2015; 33: 4827-4836 [PMID: 26241946 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.072]
- Liu HG, Chen WW, Fan ZP, Yang HY, Shi M, Zhang Z, Luan SS, Zhang H, Lu P, Tien P, Wang FS. The high prevalence of the 127 mutant HBcAg₁₈₋₂₇ epitope in Chinese HBV-infected patients and its cross-reactivity with the V27 prototype epitope. *Clin Immunol* 2007; 125: 337-345 [PMID: 17900990 DOI: 10.1016/j.clim.2007.06.010]
- Apcher S, Prado Martins R, Fähræus R. The source of MHC class I presented peptides and its implications. *Curr Opin Immunol* 2016; 40: 117-122 [PMID: 27105144 DOI: 10.1016/j.coi.2016.04.002]
- Abualrous ET, Fritzsche S, Hein Z, Al-Balushi MS, Reinink P, Boyle LH, Wellbrock U, Antoniou AN, Springer S. F pocket flexibility influences the tapasin dependence of two differentially disease-associated MHC Class I proteins. *Eur J Immunol* 2015; 45: 1248-1257 [PMID: 25615938 DOI: 10.1002/eji.201445307]
- Khanna P, Chua PJ, Bay BH, Baeg GH. The JAK/STAT signaling cascade in gastric carcinoma (Review). *Int J Oncol* 2015; 47: 1617-1626 [PMID: 26398764 DOI: 10.3892/ijo.2015.3160]
- Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol* 2015; 194: 21-27 [PMID: 25527793 DOI: 10.4049/jimmunol.1401867]
- Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 900-911 [PMID: 14668806 DOI: 10.1038/nri1226]
- Chitnis T, Salama AD, Grusby MJ, Sayegh MH, Khoury SJ. Defining Th1 and Th2 immune responses in a reciprocal cytokine environment in vivo. *J Immunol* 2004; 172: 4260-4265 [PMID: 15034039]
- Chang HC, Zhang S, Kaplan MH. Neonatal tolerance in the absence of Stat4- and Stat6-dependent Th cell differentiation. *J Immunol* 2002; 169: 4124-4128 [PMID: 12370340]
- 刘红红, 陈小华, 周丽芹, 刘雪妮, 余永胜, 臧国庆, 汤正好. CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合表达载体的构建及其表达和纯化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 684-687
- Golsaz-Shirazi F, Shokri F. Hepatitis B immunopathogenesis and immunotherapy. *Immunotherapy* 2016; 8: 461-477 [PMID: 26973127 DOI: 10.2217/imt.16.3]
- Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-S101 [PMID: 27084040 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021]
- Kakimi K, Isogawa M, Chung J, Sette A, Chisari FV. Immunogenicity and tolerogenicity of hepatitis B virus structural and nonstructural proteins: implications for immunotherapy of persistent viral infections. *J Virol* 2002; 76: 8609-8620 [PMID: 12163580]
- Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 21-38 [PMID: 12616448 DOI: 10.1055/s-2003-37586]
- Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, Laccabue D, Zerbin A, Cavalli A, Missale G, Bertolotti A, Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4225 [PMID: 17287266 DOI: 10.1128/

- JVI.02844-06]
- 19 Sun L, Zhang Y, Zhao B, Deng M, Liu J, Li X, Hou J, Gui M, Zhang S, Li X, Gao GF, Meng S. A new unconventional HLA-A2-restricted epitope from HBV core protein elicits antiviral cytotoxic T lymphocytes. *Protein Cell* 2014; 5: 317-327 [PMID: 24659387 DOI: 10.1007/s13238-014-0041-4]
- 20 Paul RG, Roodman ST, Campbell CR, Bodicky CJ, Perrillo RP. HLA class I antigen expression as a measure of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 13: 820-825 [PMID: 2029988]
- 21 Shimada N, Yamamoto K, Kuroda MJ, Terada R, Hakoda T, Shimomura H, Hata H, Nakayama E, Shiratori Y. HBcAg-specific CD8 T cells play an important role in virus suppression, and acute flare-up is associated with the expansion of activated memory T cells. *J Clin Immunol* 2003; 23: 223-232 [PMID: 12797544]
- 22 Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2443-2451 [PMID: 22654441 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2443]
- 23 唐余燕, 陈小华, 周丽芹, 卓萌, 臧国庆, 汤正好, 余永胜. 胞质转导肽-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导特异性细胞毒性T淋巴细胞抑制转基因小鼠HBV复制. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 24-29
- 24 Chen X, Tang Y, Zhang Y, Zhuo M, Tang Z, Yu Y, Zang G. Tapasin modification on the intracellular epitope HBcAg₁₈₋₂₇ enhances HBV-specific CTL immune response and inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *Lab Invest* 2014; 94: 478-490 [PMID: 24614195 DOI: 10.1038/labinvest.2014.6]
- 25 Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012; 30: 88-106 [PMID: 22339650 DOI: 10.3109/08977194.2012.660936]
- 26 Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity* 2012; 36: 503-514 [PMID: 22520844 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.013]
- 27 Gyurkovska V, Ivanovska N. Tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 reduces liver injury in LPS-induced shock. *Eur J Pharmacol* 2015; 751: 118-126 [PMID: 25666385 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.045]
- 28 Arbouzova NI, Zeidler MP. JAK/STAT signalling in Drosophila: insights into conserved regulatory and cellular functions. *Development* 2006; 133: 2605-2616 [PMID: 16794031 DOI: 10.1242/dev.02411]
- 29 Tsai SL, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Huang HC, Chuang YL, Lee TH, Liao SK, Lin CL, Kuo GC, Liaw YF. Activation of Th1 immunity is a common immune mechanism for the successful treatment of hepatitis B and C: tetramer assay and therapeutic implications. *J Biomed Sci* 2003; 10: 120-135 [PMID: 12566993 DOI: 10.1159/000068091]
- 30 Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer* 2015; 113: 365-371 [PMID: 26151455 DOI: 10.1038/bjc.2015.233]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义

张新星, 陈俊冀, 陈和平

背景资料

慢性胰腺炎是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病, 发病率逐渐增加。慢性胰腺炎的晚期诊断较容易, 有相应的临床表现及特定的影像学变化如腹部X线平片发现胰腺钙化即可基本诊断, 但早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难。

张新星, 陈和平, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科 四川省成都市 610072

陈俊冀, 陈和平, 四川省崇州市人民医院消化内科 四川省崇州市 611230

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划基金资助项目, No. 2011FZ0036.

作者贡献分布: 本课题由陈和平与张新星设计; 研究过程及数据分析由张新星与陈俊冀完成; 本论文写作由张新星与陈和平完成。

通讯作者: 陈和平, 主任医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科。
hpchen99@hotmail.com
电话: 028-87393024

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-06-18

Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model

Xin-Xing Zhang, Jun-Ji Chen, He-Ping Chen

Xin-Xing Zhang, He-Ping Chen, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Jun-Ji Chen, He-Ping Chen, Department of Gastroenterology, Chongzhou Hospital, Chongzhou 611230, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Department of Science and Technology Support Plan Funded Projects, No. 2011FZ0036.

Correspondence to: He-Ping Chen, Chief Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Chengdu 610072, Sichuan

Province, China. hpchen99@hotmail.com

Received: 2016-05-04

Revised: 2016-05-19

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the value of computed tomography (CT) in the diagnosis of early chronic pancreatitis (CP) in a rat model.

METHODS: A rat model of chronic pancreatitis was established by injection of dibutyltin dichloride (DBTC), and control rats were treated with equal volume of physiological saline. The animals were sacrificed 7 d, 14 d, and 28 d after injection. Abdominal CT scans were performed in all rats, and serum amylase (AMY), lipase (LIPA), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and fasting blood glucose were detected. Histopathology of rat pancreas was assessed by HE staining.

RESULTS: Serum ALT and TBIL increased in both early and late stages of CP. CT scans revealed that there was a significant difference in rat pancreatic histopathology by HE staining among 7 d, 14 d, and 28 d after injection of DBTC.

CONCLUSION: CT imaging characteristics of early CP are very important for the early diagnosis and treatment of this disease.

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

同行评议者

王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

Key Words: Chronic pancreatitis; Computed tomography; Rat model

Zhang XX, Chen JJ, Chen HP. Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2696-2701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2696>

摘要

目的: 评价与分析计算机断层成像(computed tomography, CT)对慢性胰腺炎动物模型诊断的意义。

方法: 采用二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC)大鼠尾静脉注射慢性胰腺炎动物造模方法。注射后第7天、14天、28天, 正常对照组取4只, 慢性胰腺炎组取6只动物麻醉并进行腹部CT扫描(观察胰腺大小、形态、钙化、假性囊肿、胰胆管扩张、肾周筋膜增厚情况、胰周情况), 处死大鼠取血, 检测血淀粉酶、脂肪酶、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血糖、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。病理学HE染色观察胰腺组织纤维化情况。

结果: AST、TBIL在慢性胰腺炎各期均有明显升高($P<0.05$), ALT在慢性胰腺炎水肿期和晚期较同期正常对照组有明显升高($P<0.05$), 慢性胰腺炎各期血淀粉酶(amylase, AMY)、LIPA、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)与同期正常对照组相比均无明显差异。AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 而AMY、LIPA、FBG在慢性胰腺炎大鼠各期测值无差异。HE染色组织形态学变化在注射后第7天、14天、28天均有变化; 同期CT值也有相应改变。

结论: CT扫描对早期诊断慢性胰腺炎有一定意义。

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

关键词: 慢性胰腺炎; 计算机断层成像扫描; 大鼠模型

核心提示: 慢性胰腺炎早期诊断较为困难, 建立慢性胰腺炎的大鼠模型, 并通过计算机断层成

像扫描发现慢性胰腺炎早期的影像学变化, 为临床早期诊断慢性胰腺炎提供依据。

张新星, 陈俊翼, 陈和平. CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2696-2701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2696>

0 引言

慢性胰腺炎是以不可逆的胰腺纤维化和腺泡细胞毁损为特征性疾病, 慢性胰腺炎的进展被认为是坏死-纤维化的续发事件^[1]。慢性胰腺炎的晚期诊断较容易, 有相应的临床表现及特定的影像学变化如腹部X线平片发现胰腺钙化即可基本诊断, 但早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难。建立可靠的胰腺纤维化动物模型并随访计算机断层成像(computed tomography, CT)变化, 对于胰腺纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义。本文采用二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC), 反复静脉注射建立大鼠胰腺纤维化模型, 观察不同时期大鼠胰腺的病理学变化和CT影像学变化, 拟在早期发现慢性胰腺炎的CT表现变化, 结合危险因素及临床症状早期诊断慢性胰腺炎。

1 材料和方法

1.1 材料 体质量150-170 g ♂ SD大鼠30只, 由四川省人民医院动物研究所提供。DBTC购自成都里来生物公司。DBTC液制备: 将DBTC溶于无水乙醇后, 再与甘油1:1(V:V)混合。生化指标白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白、血小板(platelet, PLT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、空腹血糖、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、血淀粉酶(amylase, AMY)、LIPA试剂盒购自上海生工生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 造模: 大鼠正常喂养1 wk后按体质量随机分为模型组 and 对照组2组, 正常对照组12只, 慢性胰腺炎组18只。大鼠禁食不禁水12 h后, 每日按6 mg/kg体质量尾静脉注射0.2 mL DBTC, 对

■ 研究前沿

慢性胰腺炎早期诊断是临床一个难题, 本研究为慢性胰腺炎提供了较为成熟的动物模型造模方法并随访大鼠胰腺计算机断层成像(computed tomography, CT)变化, 对于胰纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义。

■ 相关报道

Matsushita等研究者建立了相似的二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC)诱导慢性胰腺炎大鼠模型。但是目前尚缺乏CT扫描观察慢性胰腺炎大鼠胰腺影像学改变的相关研究。

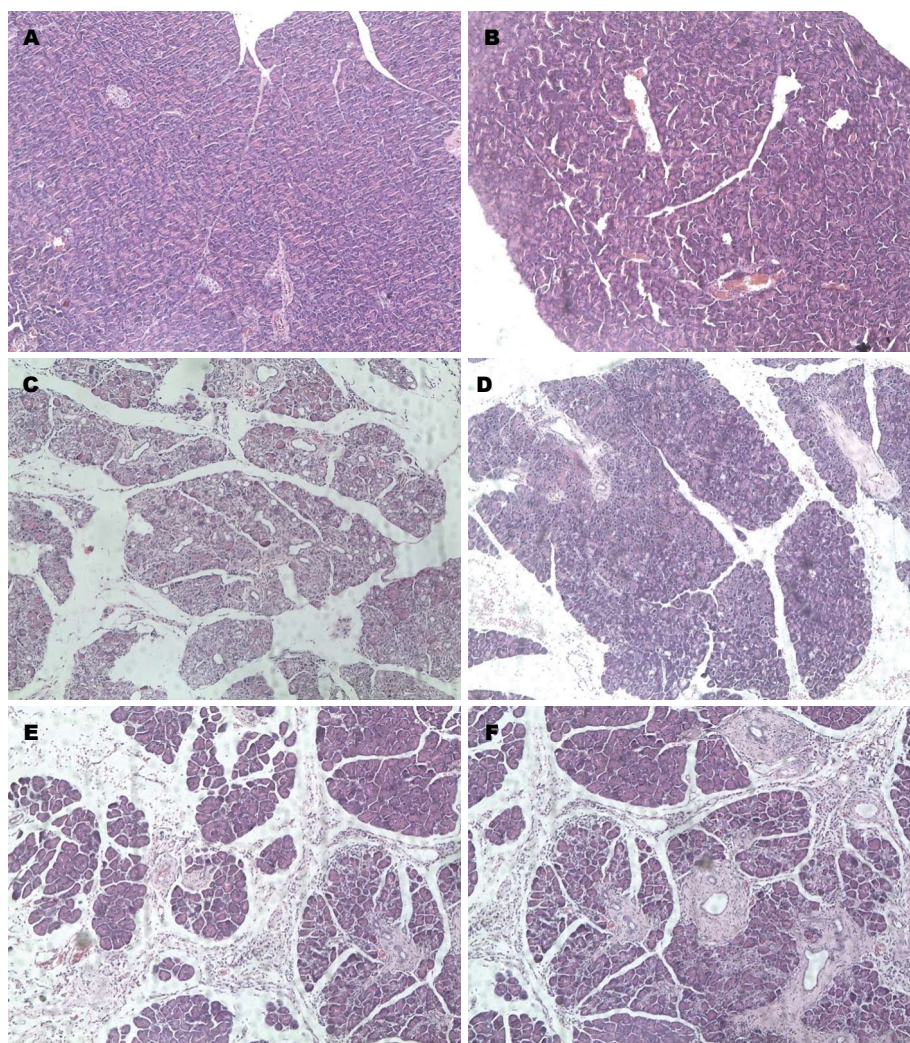


图1 胰腺炎病理检测($\times 100$)。A: 正常胰腺; B: 胰腺炎症水肿期; C, D: 早期慢性胰腺炎; E, F: 晚期慢性胰腺炎。

照组注射生理盐水。注射后第7天、14天、28天, 正常对照组取4只, 慢性胰腺炎组取6只动物麻醉并进行腹部CT扫描, 之后处死大鼠取血, 分离血清-80℃保存备用。

1.2.2 指标检测: 胰腺组织石蜡包埋切片, HE染色观察造模不同时期大鼠胰腺组织病理学变化。分离血清检测血AMY、脂肪酶、AST、ALT、血糖、TBIL。

1.2.3 CT扫描: 利用CT扫描仪对所有大鼠腹部进行CT常规扫描, 扫描层厚为8.0 mm, 螺距6.0 mm, 扫描重建层厚为8.0 mm, 管电压保持120千伏, 管电流保持在110 mA之间。影像学资料由2名高年资影像学专科医生阅片, 对意见不一致的情况, 经共同讨论得出一致结果, CT对胰腺的诊断要点包括: 胰腺大小、形态、钙化、假性囊肿、胰胆管扩张、肾周筋膜增厚情况、胰周情况。

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件对文中数据进行统计处理, 计数资料使用 χ^2 检验, 计量资料使用 t 检验, 多组间均值比较采用ANOVA分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学结果 HE染色组织形态学变化: 图1A为正常对照组。DBTC处理后第7天见胰腺间质水肿, 炎性细胞浸润, 主要为中性粒细胞, 并有散在的灶状脂肪坏死, 腺体基本正常(图1B)。第14天水肿基本消退, 间质中大量淋巴核细胞和浆细胞浸润, 小叶及导管周围、小叶内可见纤维化改变(图1C, D)。第28天可观察到大量增生的纤维组织, 自血管和腺管周围向小叶内延伸, 实质小叶被分割成不规则的结节状, 腺细胞空泡样变性, 腺管扩张变形(图1E, F)。

表 1 慢性胰腺炎各期大鼠与同期正常对照组的生化指标比较

不同时期	AST(U/L)	ALT(U/L)	GLU(μmol/L)	AMY(苏氏单位)	LIPA(U/mL)	TBIL(μmol/L)
正常对照组	118.25 ± 12.81	50.58 ± 7.10	8.83 ± 1.06	1930.70 ± 206.32	51.58 ± 3.68	13.95 ± 1.71
慢性胰腺炎水肿期	129.70 ± 25.32	60.02 ± 9.73	8.39 ± 0.59	2100.68 ± 166.87	51.50 ± 7.04	10.17 ± 2.04
P值	0.0050	0.0330	0.2800	0.0580	0.1130	0.3750
正常对照组	121.68 ± 9.40	54.33 ± 2.63	9.22 ± 1.38	2048.78 ± 68.43	53.58 ± 3.22	12.85 ± 1.13
慢性胰腺炎早期	321.45 ± 75.30	102.00 ± 22.09	6.91 ± 0.91	1930.70 ± 206.32	45.57 ± 7.00	15.37 ± 3.67
P值	0.0740	0.0158	0.6400	0.7720	0.2010	0.0270
正常对照组	117.45 ± 9.40	52.40 ± 2.67	9.18 ± 0.77	2024.80 ± 148.52	51.53 ± 4.04	12.80 ± 1.30
慢性胰腺炎晚期	370.25 ± 70.22	137.62 ± 36.18	7.36 ± 0.88	2061.43 ± 596.96	49.93 ± 3.06	14.72 ± 2.50
P值	0.0090	0.0260	0.8740	0.2070	0.7610	0.4370

AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GLU: 葡萄糖; AMY: 血淀粉酶; LIPA: 脂肪酶; TBIL: 总胆红素.

表 2 慢性胰腺炎各期大鼠生化指标比较

生化指标	慢性胰腺炎水肿期	慢性胰腺炎早期	慢性胰腺炎晚期	P值
AST(U/L)	129.70 ± 25.32	321.45 ± 75.30	370.25 ± 70.22	0.004
ALT(U/L)	60.02 ± 9.73	102.00 ± 22.09	137.62 ± 36.18	0.008
GLU(μmol/L)	8.39 ± 0.59	6.91 ± 0.91	7.36 ± 0.88	0.112
AMY(苏氏单位)	2100.68 ± 166.87	1915.27 ± 243.44	2061.43 ± 596.96	0.685
LIPA(U/mL)	51.50 ± 7.04	45.57 ± 7.00	49.93 ± 3.06	0.239
TBIL(μmol/L)	10.17 ± 2.04	15.37 ± 3.67	14.72 ± 2.50	0.012

AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GLU: 葡萄糖; AMY: 血淀粉酶; LIPA: 脂肪酶; TBIL: 总胆红素.

表 3 CT扫描大鼠慢性胰腺炎各期变化

CT表现	正常对照组	慢性胰腺炎水肿期	慢性胰腺炎早期	慢性胰腺炎晚期
钙化	0/4	0/6	0/6	1/6
假性囊肿	0/4	0/6	0/6	0/6
胰管扩张	0/4	0/6	5/6 ^c	6/6 ^c
肾周筋膜厚	0/4	4/6 ^a	1/6	0/6

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs 慢性胰腺炎水肿期组. CT: 计算机断层成像.

2.2 生化指标结果 慢性胰腺炎各生化指标与同期正常对照组相比, AST、TBIL在慢性胰腺炎各期均有明显升高(*P*<0.05), ALT在慢性胰腺炎水肿期和晚期较同期正常对照组有明显升高(*P*<0.05), 慢性胰腺炎各期AMY、LIPA、葡萄糖(glucose, GLU)与同期正常对照组相比均无明显差异(表1). AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 而AMY、LIPA、GLU在慢性胰腺炎大鼠各期测值无差异(表2).

2.3 CT扫描结果 CT扫描结果显示与正常对照组相比, 水肿期大鼠胰腺丰满, 体积稍增大, 且

伴有肾周筋膜的增厚. CP早期胰腺形态不规则, 头体尾比例失调, CP晚期胰腺萎缩, 形态不规则, 且有脂肪变性的改变. 慢性胰腺炎早期和晚期大鼠中分别有5只和6只发现有胰胆管扩张, 而在CP水肿期并没有发现胰管的扩张(表3).

3 讨论

慢性胰腺炎是一种慢性炎症性疾病, 伴有胰腺实质萎缩, 不可逆的纤维化, 结石的形成并导致腹痛和/或内分泌及外分泌功能的丧失^[2,3]. 目前治疗方案仅仅能够缓解疼痛和处理一些

■ 创新盘点

本研究着眼于DBTC药物诱导的慢性胰腺炎大鼠模型, 因符合慢性胰腺炎基本病理特征的改变, 可作为慢性胰腺炎动物模型推广. 目前尚缺乏CT扫描观察慢性胰腺炎大鼠胰腺改变的相关研究, 通过该研究建立可靠的胰纤维化动物模型并随访CT变化, 对于胰纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义.

应用要点

迄今为止, 早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难. 本研究建立可靠的胰纤维化动物模型并随访CT变化, 发现胰腺体积和形态学变化, 胰腺脂肪变性及胰管扩张在慢性胰腺炎早期可见. 结合危险因素, CT检查可以帮助临床医生早期诊断慢性胰腺炎.

相关的并发症, 但是尚不能够停止病情的进展^[4], 早期发现并干预可能会延缓病情的发展. 在本实验中, 我们用DBTC诱导慢性胰腺炎大鼠模型, 虽然不能与所有的人慢性胰腺炎如酒精引起的慢性胰腺炎的病理学情况完全一致, 但是我们的慢性胰腺炎大鼠模型可以见到有炎性细胞的浸润, 小叶间和小叶外的纤维以及腺泡的萎缩, 符合慢性胰腺炎基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化等改变^[5,6], 与Matsushita等^[7]、Hou等^[8]建立了相似的模型. 本实验所设计的DBTC诱导慢性胰腺炎大鼠模型可以作为慢性胰腺炎动物模型推广.

慢性胰腺炎的诊断主要依据临床表现和影像学检查, 胰腺内外分泌功能检测可以作为诊断的补充. 本实验结果提示在慢性胰腺炎的各个时期的AMY、脂肪酶、血糖等临床便于检测的生化指标与同期正常组相比, 无明显差异, 说明AMY、脂肪酶、血糖等生化指标的检测对于慢性胰腺炎诊断并无明显的意义. 而AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 不能除外DBTC药物导致的肝脏损伤.

慢性胰腺炎的早期诊断较困难, 虽然可以通过超声内镜引导下或者经皮穿刺获取胰腺组织, 但临床上并未作为慢性胰腺炎的常规诊断方法. 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是影像学诊断慢性胰腺炎的金标准, 但是单纯为了诊断该疾病而选择该检查, 必须要承担检查本身的风险及可能出现的并发症^[9].

CT是在临床广泛使用的一种影像学方法, 对于胰腺形态学的判断是客观和可信的. 多排螺旋CT具有良好的空间分辨率, 是目前最常用及首选的非侵袭性检查手段. 据文献报道, 慢性胰腺炎CT扫描下特征性表现包括有胰腺萎缩, 胰管扩张, 胰腺实质钙化, 假性囊肿, 胆道扩张, 胰周脂肪组织密度增高或胰周筋膜的增厚^[10,11]. 尽管有学者提出CT扫描对中晚期病变诊断准确性较高, 对早期病变诊断价值有限^[5], 但是患者仍应接受CT扫描检查排除肿瘤性病变, 胃肠道恶性肿瘤及评估慢性胰腺炎的并发症^[12]. CT检查时先做平扫观察钙化情况, 再做增强扫描^[13]. 本研究发现, 通过CT扫描, 胰腺钙化, 假性囊肿, 胰周筋膜的增厚

等特征性表现在慢性胰腺炎早期表现不明显, 仅在大鼠胰腺出现明显病理学改变后的慢性胰腺炎后期的部分大鼠CT扫描中可见. 但胰腺体积和形态学变化, 胰腺脂肪变性及胰管扩张在CP早期可见. 总的来说, CT检查仍然是筛查慢性胰腺炎, 除外腹部其他病变最好的检查^[14,15].

临床诊断慢性胰腺炎时, 由于其症状缺乏特异性, 也无特异性的生化指标, 而CT影像解剖学能较好的显示出胰腺实质的变化及其与周围组织脏器的复杂关系, 因而成为慢性胰腺炎临床诊断中的常用手段. 美国2014年颁布的慢性胰腺炎指南, 建议有腹痛、体质量减轻、脂肪泻、吸收不良等临床表现且又有酗酒、胰腺炎反复发作等危险因素的患者在一般实验室检查后先完成CT扫描检查, 如果有钙化合并萎缩和/或胰管扩张, 诊断成立, 无需更多的影像学检查^[4]. 从本实验结果来看, 在慢性胰腺炎早期通过CT检查可发现胰腺异常改变, 给予较准确诊断. 因此, 结合危险因素与临床症状, CT检查可以帮助临床医生早期诊断慢性胰腺炎.

4 参考文献

- Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 535-541 [PMID: 11889076 DOI: 10.1136/gut.50.4.535]
- Go VL, Dimagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA. The Pancreas: Pathobiology and Disease. 2nd ed. New York: Raven, 1993
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707 [PMID: 11179244 DOI: 10.1053/gast.2001.22586]
- Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark CE, Vege SS. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014; 43: 1143-1162 [PMID: 25333398 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237]
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 277-282
- Sze KC, Pirola RC, Apte MV, Wilson JS. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 199-215 [PMID: 24512138 DOI: 10.1586/14737159.2014.883277]
- Matsushita K, Mizushima T, Shirahige A, Tanioka

- H, Sawa K, Ochi K, Tanimoto M, Koide N. Effect of taurine on acinar cell apoptosis and pancreatic fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis. *Acta Med Okayama* 2012; 66: 329-334 [PMID: 22918205]
- 8 Hou XJ, Jin ZD, Jiang F, Zhu JW, Li ZS. Expression of Smad7 and Smad ubiquitin regulatory factor 2 in a rat model of chronic pancreatitis. *J Dig Dis* 2015; 16: 408-415 [PMID: 25943897 DOI: 10.1111/1751-2980.12253]
- 9 Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-759 [PMID: 6735257 DOI: 10.1136/gut.25.7.756]
- 10 李兆申, 廖专. 慢性胰腺炎基础与临床(第1版). 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 154-162
- 11 Schreyer AG, Grenacher L, Juchems M. [Pancreatitis: An update]. *Radiologe* 2016; 56: 355-362 [PMID: 26969182 DOI: 10.1007/s00117-016-0088-8]
- 12 Conwell DL, Wu BU. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1088-1095 [PMID: 22642958 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.015]
- 13 Hollett MD, Jorgensen MJ, Jeffrey RB. Quantitative evaluation of pancreatic enhancement during dual-phase helical CT. *Radiology* 1995; 195: 359-361 [PMID: 7724753 DOI: 10.1148/radiology.195.2.7724753]
- 14 Duggan SN, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2304-2313 [PMID: 26900292 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2304]
- 15 Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, Semelka RC. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 252-270 [PMID: 25133027 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.252]

同行评价

急性胰腺炎和慢性胰腺炎晚期阶段, CT诊断较为容易, 但慢性胰腺炎早期阶段诊断临床上确实存在困难, 本文从临床上这一实际困难情况出发, 对慢性胰腺炎早期阶段的CT诊断提出了初步的实验研究方法, 具有一定的临床意义和临床价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武

背景资料

上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGB) 病因较为复杂, 通常起病急, 病情凶险。研究报道上消化道出血患者继发感染的发生率为 9.1%-65.3%, 其中呼吸道感染占 67.8%, 居感染并发症首位。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 更加剧了感染风险。治疗过程中的一些必要操作及患者自身基础疾病等因素易引发感染而加重病情, 甚至危及患者生命。

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武, 西南医科大学附属医院急诊科
 四川省泸州市 646000

周凯, 主治医师, 主要从事重症医学的研究。

作者贡献分布: 文献检索统计分析分析及撰写由周凯完成; 实施研究过程及采集整理数据由周凯、刘济滔及胡沥完成; 指导性支持及审校由钟武完成。

通讯作者: 钟武, 主任医师, 医学硕士, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 西南医科大学附属医院急诊科。
 zhongwu2876@sina.com
 电话: 0830-3165847

收稿日期: 2016-04-26
 修回日期: 2016-05-12
 接受日期: 2016-05-16
 在线出版日期: 2016-06-18

Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus

Kai Zhou, Ji-Tao Liu, Li Hu, Wu Zhong

Kai Zhou, Ji-Tao Liu, Li Hu, Wu Zhong, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wu Zhong, Chief Physician, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. zhongwu2876@sina.com

Received: 2016-04-26
 Revised: 2016-05-12
 Accepted: 2016-05-16
 Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for

pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding (UGB) complicated with diabetes mellitus (DM), to provide clinical evidence to prevent infection and reduce the infection rate and mortality.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 286 patients with UGB complicated with DM at the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from June 2013 to October 2015. The patients were divided into either a pulmonary infection group (53 cases) or a non-infection group (204 cases). Possible risk factors for pulmonary infection were analyzed by Logistic regression, including age, gender, course of diabetes, fasting glucose, history of hepatitis/cirrhosis, history of gastrointestinal tumors, history of cardiovascular disease, indwelling gastric tube and venous catheter during treatment, combined use of antibiotics, in-bed time, hemoglobin, blood transfusions, Mini score and ECOG score.

RESULTS: Univariate analysis showed that age, fasting glucose, history of hepatitis/cirrhosis, history of gastrointestinal tumors, indwelling gastric tube and venous catheter, combined use of antibiotics, in-bed time, hemoglobin, blood transfusions, Mini score and ECOG score were statistically associated with pulmonary infection. Logistic multivariate regression analysis showed that age (OR = 1.476), history of hepatitis/cirrhosis (OR = 4.752), indwelling gastric tube and venous catheter (OR = 1.179), Hb < 60 g/L (OR = 5.494), blood transfusions (OR = 6.353), and combined use of antibiotics (OR = 3.125) were independent risk factors for pulmonary

同行评议者

崔彦, 主任医师, 中国人民解放军第306医院普通外科; 白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

infection in patients with UGB combined with DM.

CONCLUSION: UGB combined with DM is closely related to many susceptible factors which should be aimed by clinicians at an early stage to reduce the risk of infection and mortality.

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

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Diabetes mellitus; Pulmonary infection; Risk factors

Zhou K, Liu JT, Hu L, Zhong W. Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2702-2707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2702>

摘要

目的: 探讨上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGB)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者出现肺部感染的危险因素, 为临床有效预防感染提供依据, 以降低感染率及死亡率。

方法: 回顾性分析2013-06/2015-10于西南医科大学附属医院收治的286例UGB合并DM患者资料, 排除29例除肺部以外的其他部位感染病例, 按治疗过程中是否并发肺部感染分为感染组(53例)及非感染组(204例)。收集患者年龄、性别、DM病程、空腹血糖、肝炎/肝硬化史、消化系(恶性)肿瘤史、心血管病史、治疗过程中是否留置胃管及静脉导管、抗生素联合使用、卧床时间、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分等数据进行危险因素分析。

结果: 单因素分析显示, 患者年龄、空腹血糖、肝炎/肝硬化病史、消化系恶性肿瘤史、留置胃管、静脉留置导管、抗生素联合使用、卧床时间、Hb、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分与肺部感染的发生有统计学关联。Logistic多因素回归分析结果显示, 年龄(OR = 1.476)、肝炎/肝硬化病史(OR = 4.752)、留置胃管(OR = 1.179)、Hb < 60 g/L(OR = 5.494)、输血次数(OR = 6.353)和抗生素的使用(OR = 3.125)与肺部

感染的发生密切相关, 为UGB合并DM患者发生肺部感染的独立危险因素。

结论: UGB合并DM患者治疗过程中发生肺部感染与多种因素紧密相关, 临床上应针对易感因素进行早期干预, 减少感染风险, 降低死亡率。

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

关键词: 上消化道出血; 糖尿病; 肺部感染; 危险因素

核心提示: 回顾性分析286例上消化道出血合并糖尿病患者的病例资料, 探讨治疗过程中出现肺部感染的危险因素及独立危险因素, 为临床有效预防感染提供依据。

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武. 上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2702-2707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2702>

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGB)是消化道疾病中的常见症状, 指屈氏韧带以上的消化道包括食管、胃及十二指肠的出血和胆胰管出血, 其病因复杂, 通常起病急, 病情凶险。由于出血后禁食所致的胃肠功能减弱、插管等侵入性治疗以及患者自身基础疾病等因素导致机体抵抗力下降, 容易引发感染而使病情恶化, 甚至危及患者生命^[1]。若UGB患者同时合并糖尿病(diabetes mellitus, DM), 由于糖尿病患者体内长期代谢紊乱, 免疫应答作用减弱, 机体防御能力差, 更加剧了感染的可能。研究报道^[2,3], 消化道出血患者继发感染的发生率为9.1%-65.3%, 其中呼吸道感染占67.8%, 居感染并发症首位。因此预防UGB合并DM患者继发感染, 特别是预防肺部感染是治疗的关键和难点。本研究回顾性分析286例UGB合并DM患者的临床资料, 目的在于: (1) 总结UGB合并DM患者发生肺部感染的危险因素; (2) 针对独立危险因素提出临床预防性治疗对策, 以期降低感染的发生率。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2015-10于西南医科大

■ 研究前沿

目前尚无UGB合并DM患者在治疗过程中继发肺部感染的危险因素分析, 通过大量样本的总结与分析, 寻求其感染的独立危险因素为关键和难点, 有助于临床降低本病的感染率及死亡率。

■ 相关报道

秦月花等调查342例老年UGB患者医院感染率为9.06%。本研究选取UGB合并DM患者作为研究对象, 得出继发肺部感染率(18.5%), 高于普通UGB患者的结论。Halland等研究发现, 老年患者在住院期间, 20%出现营养不良, 59%存在潜在营养不良, 长期住院导致感染。刘斌等报导消化道出血贫血程度、输血次数与消化道出血院内感染有关, 与本研究结论相符。

■ 创新盘点

首次选取UGB合并DM患者为研究对象, 分析其治疗过程中出血肺部感染的独立危险因素。其中, Franchis等报道预防性使用抗生素可明显降低院内感染率, 再出血率的发生提示积极抗感染治疗具有积极意义, 其结论与本研究相左, 本研究结果显示联合使用抗生素对于UGB患者有增加院内感染的风险。

学附属医院急诊科就诊的UGB合并DM患者286例。研究纳入标准: (1)明确诊断为UGB; (2)明确的DM病史, 或根据DM诊断标准确诊为DM。排除标准: (1)外伤、手术所致的消化道出血; (2)各类心脑血管意外等情况并发的应激性溃疡出血。消化道出血和DM均符合临床诊断标准。消化道出血诊断标准: (1)有呕血和/或黑便, 可伴有面色苍白、血压降低、周围循环衰竭等症状; (2)消化道内镜检查明确有出血性病灶; (3)典型消化道出血症状及消化道造影检查诊断为消化道出血者。DM诊断标准: 依据美国DM学会2003-09制定的标准^[4]及2005-04国际DM联盟发表的代谢综合征全球共识^[5], 将空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)下限切点从6.1 mmol/L下调至5.6 mmol/L, IFG在5.6-7.0 mmol/L间为空腹血糖受损。糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)指7.8 mmol/L<餐后2 h血糖<11.1 mmol/L。DM诊断标准为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。研究共纳入患者286例, 排除29例其他部位感染病例, 其中男149例, 女108例; 年龄56-83岁, 平均69.3岁 ± 7.4 岁; DM病程3-21年, 平均10.2年 ± 4.1 年, 入院时空腹血糖6.8-21.0 mmol/L, 平均10.8 mmol/L ± 3.6 mmol/L。根据研究对象在治疗过程中是否并发肺部感染, 分为肺部感染组(53例)和非感染组(204例)。

1.2 方法 所有患者于急诊控制急性出血、维持患者生命体征平稳后收入院治疗, 严密监测出血征象, 并给予对症支持治疗及预防性应用抗生素。同时收集患者年龄、性别、疾病既往史、空腹血糖、卧床时间、侵入性操作、贫血情况、抗生素使用、Mini营养评分和ECOG体力评分等相关资料。

统计学处理 采用SPSS17.0(SPSS公司, 美国)进行数据的统计分析。计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验; 计数资料以率或比表示, 采用 χ^2 检验; 多因素分析采用逐步前进法非条件Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及肺部感染发生率 本研究入选286例UGB合并DM的患者中, 53例继发肺部感染, 感染率为18.5%(53/286)。53例继发肺部

感染患者纳入感染组, 其余233例, 排除胃肠道感染、腹腔感染等其他继发感染29例, 将剩余204例纳入非感染组。

2.2 UGB合并DM患者发生肺部感染的单因素分析 单因素分析结果显示, 消化道出血合并DM患者感染组的年龄、空腹血糖、肝炎/肝硬化病史、消化系恶性肿瘤史、留置胃管、静脉留置导管、抗生素联合使用、卧床时间、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分与非感染组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.3 UGB合并DM患者发生肺部感染的多因素分析 选择单因素分析有统计学意义的变量带入模型, 进行逐步前进法Logistic回归分析。结果提示, 年龄 ≥ 70 岁($OR = 1.476$)、肝炎/肝硬化病史($OR = 4.752$)、留置胃管($OR = 1.179$)、Hb < 60 g/L($OR = 5.494$)、输血次数过多($OR = 6.353$)和抗生素的使用($OR = 3.125$)与肺部感染的发生密切相关, 是UGB合并DM患者发生肺部感染的独立危险因素($P < 0.05$, 表2)。

3 讨论

由于DM患者体内长期代谢紊乱, 免疫应答作用减弱, 使得机体防御能力的显著下降, 机体长期处于高糖状态, 血管病变易发, 严重者可出现组织缺血、缺氧, 同时高血糖能够为厌氧菌提供良好的生长繁殖环境, 并且升高血浆渗透压, 增加细菌易感性^[6]。因此当DM患者发生UGB时, 感染风险更高, 增加治疗困难。本研究单因素结果显示, UGB合并DM患者空腹血糖 ≥ 10 mmol/L发生肺部感染的风险明显高于空腹血糖低组, 提示血糖控制程度是感染的发生发展的危险因素, 周淑艳等^[7]对210例2型DM患者进行医院感染的影响因素分析, 结果显示空腹血糖 ≥ 10 mmol/L的患者更容易出现医院感染, 其中呼吸道感染(42.9%)为主要感染部位, 与本研究结果相符。但其是否为独立危险因素, 尚需要大量病例资料验证。秦月花等^[2]对342例老年UGB患者进行了医院感染的临床调查, 结果显示其感染率为9.06%。本研究选取UGB合并DM患者作为研究对象, 得出继发肺部感染率(18.5%), 高于普通UGB患者的结论, 从而证明了UGB合并DM患者比普通UGB患者具有更高的感染风险, 对该方面的研究具有更好的临床意义。

表 1 UGB合并DM患者发生肺部感染的单因素分析

因素	感染组(n = 53)	非感染组(n = 204)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			11.568	0.001
<70	11(20.8)	95(46.6)		
≥70	42(79.2)	109(53.4)		
性别			0.158	0.691
男	32(60.4)	117(57.4)		
女	21(39.6)	87(42.6)		
糖尿病病程(年)			0.311	0.577
<10	25(47.2)	105(51.5)		
≥10	28(52.8)	99(48.5)		
空腹血糖(mmol/L)			4.884	0.027
<10	15(28.3)	92(45.1)		
≥10	38(71.7)	112(54.9)		
肝炎/肝硬化病史			30.933	<0.001
否	31(58.5)	184(90.2)		
是	22(41.5)	20(9.8)		
消化系(恶性)肿瘤史			11.434	0.001
否	43(81.1)	194(95.1)		
是	10(18.9)	10(4.9)		
心血管病史			0.085	0.770
否	43(81.1)	169(82.8)		
是	10(18.9)	35(17.2)		
留置胃管			64.926	<0.001
否	22(41.5)	185(90.7)		
是	31(58.5)	19(9.3)		
静脉留置导管			8.823	0.003
否	21(39.6)	127(62.3)		
是	32(60.4)	77(37.7)		
抗生素联合使用			12.733	<0.001
否	13(24.5)	106(52.0)		
是	40(75.5)	98(48.0)		
卧床时间(d)			35.406	<0.001
<5	36(67.9)	195(95.6)		
≥5	17(32.1)	9(4.4)		
血红蛋白(g/L)			20.257	<0.001
<60	28(52.8)	168(82.4)		
≥60	25(47.2)	36(17.6)		
输血次数(次)			30.751	<0.001
<2	7(13.2)	114(55.9)		
≥2	46(86.8)	90(44.1)		
Mini营养评分(分)			16.164	<0.001
<17	31(58.5)	59(28.9)		
≥17	22(41.5)	145(71.1)		
ECOG体力评分(分)			38.480	<0.001
<4	23(43.4)	172(84.3)		
≥4	30(56.6)	32(15.7)		

UGB: 上消化道出血; DM: 糖尿病.

应用要点

回顾性分析UGB合并DM患者治疗过程中继发肺部感染的独立危险因素, 给予临床医师充分提示, 应针对独立危险因素, 积极预防肺部感染的发生, 以降低感染率及死亡率.

高龄患者因机体老化、消化液分泌减少以及胃肠蠕动缓慢等因素导致其消化吸收能

力降低, 当患者出现UGB后, 禁食水等治疗进一步加剧导致患者出现营养不良. Halland等^[8]

■名词解释

Mini营养评分: 是一种通过对身高、体质量、生活模式、疾病状况、饮食及营养状况等进行综合评价, 以判断患者营养状况, 分为3个等级;
ECOG体力评分: 是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标, 共分为5等级。

表 2 UGB合并DM患者发生肺部感染的多因素分析

变量	β值	SE	Wald值	P值	OR值	95%CI
年龄≥70岁	0.558	0.246	5.169	0.023	1.476	1.063–2.819
肝炎/肝硬化病史	1.632	0.748	4.685	0.031	4.752	0.877–22.863
留置胃管	0.183	0.101	5.847	0.018	1.179	1.052–1.473
血红蛋白	1.728	0.680	6.827	0.012	5.494	1.625–23.723
输血次数≥2次	2.311	0.798	6.023	0.012	6.353	1.872–29.310
抗生素联合使用	1.425	0.514	7.689	0.006	3.125	1.057–11.206

UGB: 上消化道出血; DM: 糖尿病。

研究发现, 老年患者在住院期间, 20%出现营养不良, 59%存在潜在营养不良, 加之老年患者多合并慢性病, 且免疫功能较低, 长期住院可导致患者出现感染。Ahsberg等^[9]发现老年人机体免疫力、造血功能、防御能力及自我管理能力等均随着年龄的增加而减退, 从而个组织器官均发生退行性改变, 抵抗自身体内条件致病菌以及院内病原菌的能力降低, 因此感染机会剧增。这与本研究结果一致。

肝炎/肝硬化患者由于肝功能降低、免疫功能缺陷, 导致机体抵抗力下降, 易发感染, 感染并发症已成为临床肝硬化患者死亡的重要因素。肝硬化患者肝内微循环阻塞, 因门静脉高压所致的门体分流, 肠道淤血, 肠壁通透性增加, 菌群移位, 肠道细菌迁移到血液形成菌血症^[10,11]。肝硬化腹水低蛋白血症也导致机体中和毒素能力降低, 从而诱发感染。有研究报道肝炎/肝硬化患者发生肺部感染的感染率为24.2%, 仅次于腹部感染, 为常见的并发症之一^[12]。

插胃管及留置胃管属于侵入性操作, 治疗过程中反复向胃内注入止血药物及洗胃止血等, 加之UGB使黏膜供血不足, 导致上消化道黏膜损伤及屏障功能减退, 若留置胃管时间过长, 可出现因压迫所致的黏膜水肿、糜烂、溃疡等, 细菌可乘虚而入。插入及留置胃管损伤胃肠括约肌功能且刺激咽部引起恶心呕吐, 将胃内的细菌带至咽部, 加之口腔内常在菌和条件致病菌, 再由咽部进入下呼吸道, 形成胃-咽-下呼吸道逆行感染途径^[13]。

UGB患者多伴有贫血症状, 导致机体抗病能力下降, 血红蛋白、血液白蛋白、球蛋白随血液丢失, 易致机体免疫功能低下, 并发医院感染。本研究提示重度贫血及不恰当的多次

输血治疗为引发院内感染的独立危险因素, 与Kutlucan等^[14]报道的贫血患者进行输血治疗可增加院内感染及死亡率这一结论相近。刘斌等^[15]报导消化道出血贫血程度、输血次数与消化道出血院内感染有关, 与本研究结论相符。可能因为: 消化道大出血造成的严重贫血导致机体免疫力减低、消化系統功能紊乱、菌群移位继而易引发感染; 同时在抢救时大量输血、输液, 频繁静脉穿刺或长时间留置静脉穿刺针及导管易导致感染。

如何合理应用抗生素, 目前临床上仍存在争议, 使用抗生素时间过长, 会导致机体产生耐药性, de Franchis等^[16]报导预防性使用抗生素可明显降低院内感染率、再出血率的发生提示积极抗感染治疗具有积极意义, 而本研究结果显示联合使用抗生素对于UGB患者有增加院内感染的风险, 消化道出血肺部感染组抗生素使用构成比为75.5%(40/53), 非感染组抗生素使用构成比为48%(98/204), 差异有统计学意义($P<0.05$)。但对于合并有肝炎/肝硬化、消化系肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、DM等基础疾病的患者, 因其疾病本身具有高消耗性, 且患者低免疫力, 出现院内感染可能性高; 也可能由于抗菌药物的不合理选用而加重细菌耐药性, 或胃肠功能下降引发严重机能紊乱导致抗生素使用时间的延长, 从而形成恶性循环。

总之, UGB合并DM患者尤其为老年患者时, 治疗过程中应对营养状况进行综合评估, 及时给予营养支持治疗, 特别是合并有急性慢性消耗性疾病者, 积极纠正贫血的同时应更规范有效地抗感染治疗, 掌握抗生素应用指征, 严格控制抗生素使用时间。对于长期卧床的患者, 增强自身免疫功能, 定时翻身拍背, 预防呼吸

道及其他部位感染, 降低死亡率。

4 参考文献

- Marone EM, Coppi G, Kahlberg A, Tshomba Y, Chiesa R. Combined endovascular and surgical treatment of primary aorto-esophageal fistula. *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 722-724 [PMID: 21224956]
- 秦月花, 傅文安, 王红敏. 老年上消化道出血患者医院感染特点及相关危险因素研究. *中华医院感染学杂志* 2010; 20: 1545-1546
- 刘祖炳, 曹春宇. 肝硬化患者上消化道出血与细菌感染的相关性研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3002-3003
- 陈家伦. 循证医学对糖尿病诊断的贡献及目前存在的分歧. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 1-4
- 宋秀霞, 纪立农. 国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义. *中华糖尿病杂志* 2005; 13: 178-180
- Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 230-235 [PMID: 20937688 DOI: 10.2337/dc10-0421]
- 周淑艳, 赵红英, 陈芳. 2型糖尿病患者医院感染的影响因素研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 2987-2989
- Halland M, Young M, Fitzgerald MN, Inder K, Duggan JM, Duggan A. Bleeding peptic ulcer: characteristics and outcomes in Newcastle, NSW. *Intern Med J* 2011; 41: 605-609 [PMID: 21040320 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02357.x]
- Ahsberg K, Ye W, Lu Y, Zheng Z, Staël von Holstein C. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 578-584 [PMID: 21210831 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04562.x]
- 危贵君, 胡奕. 肝硬化患者医院感染病原菌分布及危险因素分析. *中华医院感染学杂志* 2012; 22: 278-279
- Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merra G, Dal Lago A, Ojetti V, Ainora ME, Santoro M, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 323-327 [PMID: 19844200 DOI: 10.1038/ajg.2009.558]
- Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 423-425 [PMID: 21332539 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06668.x]
- 谢杨, 张志宏, 李颖. 重症颅脑损伤医院感染因素的研究. *中华医院感染学杂志* 2004; 14: 269-271
- Kutlucan L, Kutlucan A, Kandis H, Titiz H, Senocak E, Basturk A, Dagli M, Ankarali H, Geyik M. The effect of anemia and red cell transfusions on mortality in young and elderly intensive care patients with nosocomial infection. *Leukemia Research* 2014; 38: S51 [DOI: 10.1016/S0145-2126(14)70133-X]
- 刘斌, 李方, 杨才, 黄和林, 苏跃康, 李海平, 童慧, 李艳萍. 消化道出血患者贫血严重程度与并发院内感染的研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 4115-4119
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]

同行评价

探讨UGB合并DM出现肺部感染的危险因素中的关键因素, 通过回顾性分析解决该问题, 有一定的临床应用价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊

背景资料

甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 是诊断原发性肝癌及生殖系统恶性肿瘤的特异性标志物, 近年来发现许多胃癌患者血清中 AFP 也出现了异常升高, 且这部分胃癌患者预后多较差。

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊, 江苏省宜兴市人民医院肿瘤科 江苏省宜兴市 214200

作者贡献分布: 张云雷与姚强对此文所作贡献均等; 此课题由张云雷、姚强及金俊设计; 研究过程由张云雷、姚强、邓建良及汤月华整理收集资料及进行随访; 由周炎对课题设计进行指导; 数据分析由张云雷与姚强完成; 论文写作由张云雷、姚强及金俊完成。

通讯作者: 金俊, 副主任医师, 214200, 江苏省宜兴市通贞观路75号, 江苏省宜兴市人民医院肿瘤科. staff813@yxph.com
 电话: 0510-87330792

收稿日期: 2016-05-04
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer

Yun-Lei Zhang, Qiang Yao, Jian-Liang Deng, Yan Zhou, Yue-Hua Tang, Jun Jin

Yun-Lei Zhang, Qiang Yao, Jian-Liang Deng, Yan Zhou, Yue-Hua Tang, Jun Jin, Department of Oncology, People's Hospital of Yixing, Yixing 214200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jun Jin, Associate Chief Physician, Department of Oncology, People's Hospital of Yixing, 75 Tongzhenguan Road, Yixing 214200, Jiangsu Province, China. staff813@yxph.com

Received: 2016-05-04
 Revised: 2016-05-18
 Accepted: 2016-05-23
 Published online: 2016-06-18

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Abstract

AIM: To investigate the clinical features and

prognosis of serum α -fetoprotein (AFP) positive advanced gastric cancer.

METHODS: Forty-six cases of serum AFP positive advanced gastric cancer (study group), and 85 cases of advanced gastric cancer with normal serum AFP were enrolled (control group). Clinical data and survival were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the study group had a significantly increased degree of malignancy ($P = 0.014$), later postoperative pathological stages ($P = 0.045$), and higher incidence of hepatic metastases ($P = 0.001$). Median progress-free survival (PFS) in the study group was significantly shorter than that of the control group (4.5 mo *vs* 6.4 mo, $P < 0.01$). The 1-year survival rate in the study group was slightly lower than that in the control group (41.3% *vs* 52.9%, $P = 0.203$), and there was no significant difference. Kaplan-Meier survival curve analysis demonstrated that the median survival time in the study group was significantly shorter than that in the control group (10.8 mo *vs* 12.6 mo, $P = 0.016$).

CONCLUSION: Serum AFP positive advanced gastric cancer is a specific type of tumor, which has high malignancy, tends to develop liver metastasis, has no remarkable response to chemotherapy and has a poor prognosis. Abnormal increase of serum AFP is a sensitive indicator for poor prognosis.

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

Key Words: Gastric cancer; α -fetoprotein; Prognosis

Zhang YL, Yao Q, Deng JL, Zhou Y, Tang YH, Jin J. Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2708-2712 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2708.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2708>

摘要

目的: 观察血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性晚期胃癌患者的临床特征及预后。

方法: 回顾收集江苏省宜兴市人民医院收治的46例血清AFP阳性晚期胃癌患者作为研究组, 并选取同期收治的85例血清AFP阴性晚期胃癌患者作为对照组, 分析两组患者的病例资料、化疗方案等, 随访两组患者生存时间。

结果: 与对照组比较, 研究组肿瘤恶性程度明显增高($P = 0.014$), 术后病理分期明显偏晚($P = 0.045$), 肝转移发生率明显增高($P = 0.001$)。研究组中位无进展生存时间(progress-free survival, PFS)明显短于对照组(4.5 mo vs 6.4 mo, $P < 0.01$), 研究组的1年生存率略低于对照组(41.3% vs 52.9%, $P = 0.203$), 无统计学意义, Kaplan-Meier生存曲线提示研究组中位生存时间较对照组明显缩短(10.8 mo vs 12.6 mo, $P = 0.016$), 差异有统计学意义。

结论: 血清AFP阳性晚期胃癌是一种特殊的肿瘤类型, 恶性程度高, 容易引起肝转移, 化疗效果差, 预后差。血清AFP水平异常升高可作为判断胃癌预后差的敏感指标。

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

关键词: 胃肿瘤; 甲胎蛋白; 预后

核心提示: 本研究回顾分析了血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性晚期胃癌患者的临床特征及预后, 研究结果显示, 血清AFP阳性晚期胃癌是一种罕见的胃恶性肿瘤, 具有与普通胃癌明显不同的生物学特点, 预后较差, 容易引起肝转移, 对化疗相对敏感。

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊. 血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2708-2712 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2708.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2708>

0 引言

甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)属于胚胎性血清蛋白, 主要由卵黄囊上皮和胚胎肝脏产生, 是诊断肝细胞性肝癌及生殖系统恶性肿瘤的特异性标志物。血清AFP升高也见于来源于内胚层器官的其他恶性肿瘤中, 如胃癌、胰腺癌、胆囊癌等^[1]。近年来随着对其作用机制和功能的深入研究, 发现多种与AFP相关且可用于肿瘤诊断的物质, 如AFP异质体, AFP-mRNA等^[2]。本研究回顾分析了江苏省宜兴市人民医院收治的血清AFP升高的晚期胃癌病例46例, 并选取同期收治的85例血清AFP阴性晚期胃癌患者作为对照, 对其临床资料、诊治情况及预后进行分析, 现汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾分析2009-01/2013-12在江苏省宜兴市人民医院就诊的131例晚期胃癌病例, 中位年龄58.7岁, 患者既往均有胃癌手术史, 术后病理均提示胃腺癌, 随后的CT检查明确有远处转移灶, 且病灶可测量评价, 既往6 mo内无化疗史, 无其他严重内科疾病, Karnofsky(KPS)评分 ≥ 70 分, 详细基线资料如表1。

1.2 方法

1.2.1 AFP检测: 采用电化学发光法检测血清AFP水平, 电化学发光仪购自美国Roche公司。血清AFP ≤ 7 IU/mL定义为阴性, 血清AFP ≥ 14 IU/mL定义为阳性。

1.2.2 治疗: 所有患者均为发现胃癌转移后的一线化疗, 两药方案: 卡培他滨或5-氟尿嘧啶联合草酸铂或者紫杉类; 三药方案: 卡培他滨或5-氟尿嘧啶联合草酸铂、紫杉类, 视患者情况3-4 wk为一疗程。化疗药物剂量一般按标准剂量给予, 视患者耐受性及年龄可予以适当减量, 均至少进行4周期以上化疗。化疗过程中常规予以护胃、止吐等预防不良反应, 每次化疗前查血常规、肝肾功能、肿瘤指标, 化疗结束后1 wk内复查血常规, 定期复查CT评价疗效。

1.2.3 随访: 所有病例均得到随访, 患者死亡均因肿瘤或者肿瘤引起相关并发症引起, 随访截止日为2015-12-31。

统计学处理 使用SPSS18.0软件包进行数据处理, 计数资料采用mean \pm SD表示, 计数资料两两比较采用Fisher确切概率算法, 生存

■ 研究前沿

血清AFP阳性胃癌预后多较差, 目前研究多停留在对这一现象的观察、统计及分析, 仍然没有针对血清AFP阳性胃癌的诊治规范或指南, 主要原因对此类胃癌缺乏深层次的如基因水平的研究。

■ 相关报道

Tatli等研究显示AFP较癌胚抗原在AFP阳性胃癌的诊断及随访中起着更为重要的作用, 可作为一个独立的预测胃癌预后差的因子。Liu等对产AFP胃癌进行研究, 结果显示, P21蛋白表达是产AFP胃癌的独立预后因子。

创新盘点

本文比较了血清AFP阳性晚期胃癌与血清AFP阴性晚期胃癌的临床特征及预后, 认为血清AFP阳性晚期胃癌具有明显的临床特征, 预后较差。

表 1 两组患者资料比较 n(%)

临床特征	n	研究组	对照组	P值
性别				0.933
男	69	24(34.8)	45(65.2)	
女	62	22(35.5)	40(64.5)	
年龄 (岁)				0.964
≥59	63	22(34.9)	41(65.1)	
<59	68	24(35.3)	44(64.7)	
原发部位				0.628
胃窦	62	20(32.3)	42(67.7)	
胃底、贲门	46	16(34.8)	30(65.2)	
胃体	23	10(43.5)	13(56.5)	
病理分化程度				0.014
高、中分化	53	12(22.6)	41(77.4)	
低分化、印戒细胞	78	34(43.6)	44(56.4)	
术后TNM分期				0.045
I – II 期	40	9(22.5)	31(77.5)	
III期	91	37(40.7)	54(59.3)	
既往化疗史				0.668
有	88	32(36.4)	56(63.6)	
无	43	14(32.6)	29(67.4)	
转移部位				0.001
肝脏	80	37(43.3)	43(56.7)	
其他转移	51	9(17.6)	42(82.4)	
化疗方案				0.155
两药联合	68	20(29.4)	48(70.6)	
三药联合	63	26(41.3)	37(58.7)	
KPS评分(分)				0.637
70	38	12(31.6)	26(68.4)	
80	75	26(34.7)	49(65.3)	
90–100	18	8(44.4)	10(55.6)	

分析采用Kaplan-Meier法, Log-rank检验比较生存率, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 研究组与对照组比较, 低分化腺癌明显增多, 术后病理分期为III期患者明显增多, 肝转移发生率明显升高, 均有统计学意义(表1)。

2.2 两组患者生存情况比较 研究组46例, 中位PFS为4.5 mo, 1年内死亡27例, 1年生存率41.3%, 截止最后随访时间死亡46例, 存活0例, 中位生存时间10.8 mo; 对照组85例, PFS为6.4 mo, 1年内死亡40例, 1年生存率52.9%, 截止最后随访时间死亡81例, 存活4例, 中位生存时间12.6 mo。两组中位PFS比较有统计学意义($P < 0.01$), 两组1年生存率比较无统计学意义($P = 0.203$), Kaplan-

Meier生存曲线显示两组总生存时间比较有统计学意义($P = 0.016$)(图1)。

3 讨论

AFP阳性胃癌发生率约占胃癌的3%-15%^[3,4]。这种胃癌类型具有独特的血清学、病理形态学、免疫组织化学和生物学行为特征, 大多数患者在血清和肿瘤组织中可检测出AFP增高^[5]。一旦发现胃癌患者血清AFP异常升高, 即使未发现明确转移灶, 也应进行积极干预。解春生等^[6]动态观察CA199, CA50及AFP, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)可作为消化系恶性肿瘤早期诊断、观察疗效、监测复发或转移及判断预后的一项重要指标。目前对于胃癌患者出现AFP异常升高的原因至今仍存在争议。有研究者认为因胃与肝脏组织在胚胎期起源类似, 导致在肿瘤形成过程中部分胃癌组织出现

应用要点

血清AFP阳性晚期胃癌预后较差, 对化疗相对不敏感, 临床上针对此类患者应区别对待, 制定个体化治疗方案。

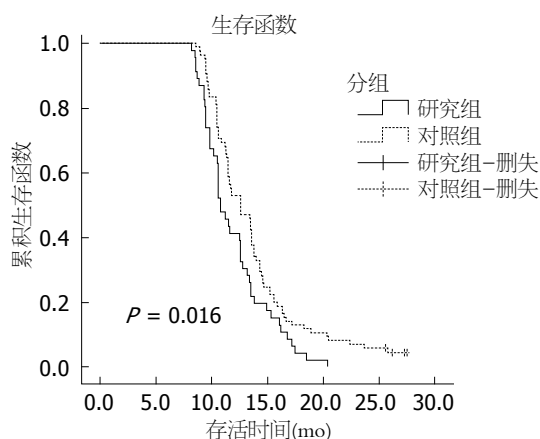


图1 两组患者Kaplan-Meier生存曲线。

肝细胞样分化,使得产生AFP潜能充分表达,导致胃癌患者血清中产生大量AFP^[7]。这使得有些胃癌患者在手术前AFP异常升高,在手术根治性切除胃癌组织后,血清AFP可迅速下降甚至达到正常这一现象得以解释。AFP阳性胃癌容易发生肝脏转移,研究显示血清AFP阳性胃癌的淋巴结转移率、临床分期和肝脏转移率均高于血清AFP阴性组^[8,9],这与我们研究结果相类似。Tatli等^[10]研究显示AFP较CEA在AFP阳性胃癌的诊断及随访中起着更为重要的作用,可作为一个独立的预测胃癌预后差的因子。

本研究显示,研究组与对照组比较低分化腺癌及印戒细胞癌明显增多,术后III期患者明显增多,肝转移发生率明显增高。各项数据均提示,血清AFP阳性晚期胃癌侵袭性更强,恶性程度更高^[4]。故我们在临床上遇到血清AFP异常升高的患者,除了首先考虑原发性肝癌或者生殖系统肿瘤时,也因想到消化系恶性肿瘤特别时胃癌的筛查及鉴别。

胃癌对化疗一般具有较高的敏感性,但AFP阳性晚期胃癌患者PFS较AFP阴性晚期胃癌明显缩短,提示此类胃癌组织具有与AFP阴性胃癌明显的异质性,对化疗耐受,其原因目前尚不明确。Lu等^[11]对产AFP胃癌细胞AGS进行了实验研究,结果显示:用siRNA干扰AFP表达后,细胞的侵袭性和转移性均明显降低,其可能机制为提高细胞的凋亡敏感性。Liu等^[12]对产AFP胃癌进行研究,结果显示:P21蛋白表达是产AFP胃癌的独立预后因子。多数报道均提示产AFP胃癌预后较差^[9,13],仅有个别病案报道产AFP胃癌肝转移患者经过多种治疗手段后

获得了30 mo的总生存,其治疗包括手术、化疗,介入治疗和索拉菲尼分子靶向治疗等多种治疗手段^[14]。索拉菲尼为主要治疗晚期肾细胞癌和晚期原发性肝细胞癌的多激酶抑制剂,病案报道中对产AFP晚期胃癌有一定效果,这为我们治疗提供以一定借鉴。

本研究结果显示,AFP阳性晚期胃癌的1年生存率为41.3%,中位生存时间为10.8 mo,AFP阴性晚期胃癌的1年生存率为52.9%,中位生存时间为12.6 mo,AFP阳性晚期胃癌较AFP阴性晚期胃癌1年生存率未有明显差异,但中位生存时间研究组较对照组降低了1.8 mo,具有统计学差异,Lew等^[15]研究显示,AFP阳性胃癌生存时间更短,结果与之相符。

血清AFP阳性胃癌容易引起肝脏转移,本研究数据中血清AFP阳性晚期胃癌共46例,其中发生肝转移病例37例,发生率为80.4%,原发性肝癌对化疗效果差,因原发性肝癌主要由肝动脉供血,经肝动脉肝癌化疗栓塞术可有效阻断肿瘤供血引起肿瘤坏死、缩小。对于此类胃癌是否具有与原发性肝癌相类似的组织细胞学特征,对于明确的胃癌肝转移病灶,采用经肝动脉化疗栓塞术是否可以取得与原发性肝癌相类似的效果,需要我们进一步研究。

总之,此回顾性研究提示血清AFP阳性晚期胃癌是一种特殊类型的胃癌,此类胃癌恶性程度高,预后差,对化疗不敏感,故对于胃癌患者临床上应常规行血清AFP检查,以期早期发现这一特殊类型的胃癌,从而进行更具有针对性的治疗,延长患者的生存期。

4 参考文献

- 1 El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1317-1322 [PMID: 20185298 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.028]
- 2 常彬霞, 辛绍杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 576-580
- 3 Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, Iizuka H, Takahashi A, Fujii H, Matsumoto Y. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 2002; 19: 359-365; discussion 365 [PMID: 12435906]
- 4 Li XD, Wu CP, Ji M, Wu J, Lu B, Shi HB, Jiang JT. Characteristic analysis of α -fetoprotein-producing gastric carcinoma in China. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 246 [PMID: 24083471 DOI: 10.1186/1477-7819-11-246]
- 5 茅翔, 罗奋, 陈宗祐, 汪志明, 王俊, 郭峰华. 提高对胃肝样腺癌和产甲胎蛋白胃癌的认识. *中华肿瘤杂志* 2015; 37: 401-403

■名词解释

无进展生存时间: 为患者从确诊胃癌转移开始计算至发现疾病进展的时间。1年生存率: 患者从发现胃癌转移开始计算的1年时间内患者仍存活的比率; 总生存时间: 为患者从确诊胃癌转移开始计算至患者死亡或者随访截止的时间。

■ 同行评价

作者采用回顾性的病历对照研究, 阐述了血清AFP阳性晚期胃癌临床特征及预后。产AFP胃癌临床研究多年, 现在已经深入到基因研究, 希望后续研究可以开展基因测序。

- 6 解春生, 郭海, 沙素娟, 吴战友, 常海民, 刘立华. 肿瘤标志物对消化系统恶性肿瘤诊断价值的初探. 世界华人消化杂志 2000; 8(z1): 8
- 7 Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126 [PMID: 2423220]
- 8 Chen Y, Qu H, Jian M, Sun G, He Q. High level of serum AFP is an independent negative prognostic factor in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2015; 30: e387-e393 [PMID: 26349668 DOI: 10.5301/jbm.5000167]
- 9 Wang D, Li C, Xu Y, Xing Y, Qu L, Guo Y, Zhang Y, Sun X, Suo J. Clinicopathological characteristics and prognosis of alpha-fetoprotein positive gastric cancer in Chinese patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6345-6355 [PMID: 26261510]
- 10 Tatli AM, Urakci Z, Kalender ME, Arslan H, Tastekin D, Kaplan MA. Alpha-fetoprotein (AFP) elevation gastric adenocarcinoma and importance of AFP change in tumor response evaluation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2003-2007 [PMID: 25773802]
- 11 Lu S, Ma Y, Sun T, Ren R, Zhang X, Ma W. Expression of α -fetoprotein in gastric cancer AGS cells contributes to invasion and metastasis by influencing anoikis sensitivity. *Oncol Rep* 2016; 35: 2984-2990 [PMID: 26986949 DOI: 10.3892/or.2016.4678]
- 12 Liu X, Yu H, Cai H, Wang Y. Expression of CD24, p21, p53, and c-myc in alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: Correlation with clinicopathologic characteristics and survival. *J Surg Oncol* 2014; 109: 859-864 [PMID: 24619835 DOI: 10.1002/jso.23599]
- 13 Wen S, Liu Z, Hu X. [Clinical features and prognostic analysis of α -fetoprotein positive gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waikao Zazhi* 2016; 19: 67-70 [PMID: 26797842]
- 14 Fang YU, Wang L, Yang N, Gong X, Zhang YU, Qin S. Successful multimodal therapy for an α -fetoprotein-producing gastric cancer patient with simultaneous liver metastases. *Oncol Lett* 2015; 10: 3021-3025 [PMID: 26722283 DOI: 10.3892/ol.2015.3731]
- 15 Lew DH, Jung WT, Kim HJ, Min HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Ko GH. [Clinicopathological characteristics and prognosis of alpha-fetoprotein producing gastric cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62: 327-335 [PMID: 24365731]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

祁晓英, 主要从事腹部超声检查与诊断的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371556.

作者贡献分布: 祁晓英与罗燕对此文所作贡献均等; 此课题设计与论文写作由祁晓英与罗燕完成; 研究过程及数据分析由祁晓英、马琳、卢强及杨璐璐操作完成.

通讯作者: 罗燕, 教授, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院超声科. luoyand_777@163.com
电话: 028-85423192
传真: 028-85422192

收稿日期: 2016-04-08

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors

Xiao-Ying Qi, Lin Ma, Qiang Lu, Lu-Lu Yang, Yan Luo

Xiao-Ying Qi, Lin Ma, Qiang Lu, Lu-Lu Yang, Yan Luo, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371556.

Correspondence to: Yan Luo, Professor, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luoyand_777@163.com

Received: 2016-04-08

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To investigate the methodology and influential factors of sound speed (SS) measurement in the liver.

METHODS: SS measurement was performed on 60 normal volunteers in different conditions (different liver lobes, breathing phases, probe positions, depth, and probe frequency).

RESULTS: The SS values of the left exterior lobe, the left interior lobe, the right anterior lobe and the right posterior lobe were $1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$, $1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$, $1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$, and $1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$, respectively. There were significant differences among the SS values in different lobes, except that between the left exterior lobe and right posterior lobe, and between the left interior lobe and right anterior lobe. The SS values at end-inspiration and end-expiration were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1567.33 \text{ m/s} \pm 19.52 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between these values. The SS values in right inter-costal and sub-costal measurements were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between them. The SS values measured 1 cm, 3 cm, and 7 cm under the liver capsule were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$, $1556.78 \text{ m/s} \pm 18.25 \text{ m/s}$, and $1533.67 \text{ m/s} \pm 25.93 \text{ m/s}$, respectively, and there were significant differences in the SS values among different depth. The SS values measured with C6-2 probe and L14-5 probe were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1563 \text{ m/s} \pm$

背景资料

传统超声成像将人体看作是均质的, 平均声速为 1540 m/s , 但超声波在不同个体、同一个体不同组织器官中传播速度并不同, 组织的真实声速与组织硬度呈正相关, 通过测量声速值可以用来反映组织的硬度.

同行评议者

杨薇, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科; 危安, 主任医师, 湖南省人民医院超声科

■ 研究前沿

声速测量技术有望成为一种定量评估组织硬度的新技术, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要方法及参考价值, 对进一步规范其标准化测量有重要意义。

24.78 m/s, respectively, and there was no significant difference between them. The SS values of males and females were $1572.68 \text{ m/s} \pm 16.93 \text{ m/s}$ and $1568.53 \text{ m/s} \pm 14.70 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between them. SS measurement in the liver showed a good fit between inter- and intra-observer consistency.

CONCLUSION: Operators and gender do not affect the results in the measurement of SS in the liver. Different liver lobes and depth are the main influencing factors. Liver SS measurement performed at end-inspiration in the right anterior lobe about 1 cm under the capsule using an inter-costal approach may reveal liver SS more accurately.

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

Key Words: Ultrasound; Sound speed; Liver

Qi XY, Ma L, Lu Q, Yang LL, Luo Y. Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2713-2719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2713.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2713>

摘要

目的: 探讨声速(sound speed, SS)检测在肝脏检查的方法学及影响因素。

方法: 对60例正常志愿者在不同条件下(不同肝叶、不同呼吸时相、不同探头位置、不同深度、高低频探头)进行SS测量。

结果: 左外叶、左内叶、右前叶、右后叶的SS值分别为($1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$)、($1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$)、($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$)、($1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$)。除左外叶与右后叶、左内叶与右前叶之间差异无统计学意义($P>0.05$), 其余两两对比差异均有统计学意义($P<0.05$); 右前叶吸气末($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)与呼气末SS值($1567.33 \text{ m/s} \pm 19.52 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 右前叶肋间($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)及肋下扫查的SS值($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm的SS值分别为($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)、($1556.78 \text{ m/s} \pm 18.25 \text{ m/s}$)、($1533.67 \text{ m/s} \pm 25.93 \text{ m/s}$), 三者之间差异均有统计学意义($P<0.05$); C6-2

探头及L14-5探头测量右前叶的SS值分别为($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)、($1563 \text{ m/s} \pm 24.78 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 正常男性与女性右前叶SS测量值分别为($1572.68 \text{ m/s} \pm 16.93 \text{ m/s}$)、($1568.53 \text{ m/s} \pm 14.70 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 肝脏SS检测组间及组内一致性均较好。

结论: 肝脏SS检测基本不受操作者及受检者性别影响, 不同肝叶及深度是SS检测的主要因素, 在吸气末于右侧肋间隙对右前叶包膜下1 cm进行SS测量稳定性更好。

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

关键词: 超声; 声速; 肝脏

核心提示: 寻找无创、定量评估肝纤维化的检查方法是近年来的研究热点。声速测量技术是一种通过测量组织中超声波的真实传播速度来反映组织硬度的新技术, 可为疾病诊断提供有价值的信息。

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨露璐, 罗燕. 声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2713-2719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2713.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2713>

0 引言

声速(sound speed, SS)是声波在介质中的传播速度, 是表示介质声学特性的参数, 与介质密度及弹性系数相关。传统超声成像将人体看作是均质的, 平均声速为1540 m/s, 但超声波在不同个体、同一个体不同组织器官中传播速度并不同, 其速度为: 固体>软组织>液体>空气。超声波在人体组织中的实际传播速度即组织真实SS, SS与组织硬度呈正相关。目前, SS检测已应用于原发性甲亢诊断、乳腺良恶性病灶的鉴别诊断, 在肝脏等深部器官也有了初步应用, 如肝纤维化定量分级评估、脂肪肝定量等^[1-4], 也有学者就肝脏浅叶(包膜下1 cm)和深叶(包膜下3 cm)SS检测成功率及性别、年龄、体质量指数对SS的影响进行探讨^[5]。但关于不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏SS的影响尚未见文献报道, 本研究对不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高

低频探头对肝脏SS的影响进行探讨, 希望对规范其标准化测量及进一步应用于临床提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入60例正常志愿者进行SS检测, 所有研究对象均为无任何肝脏疾病的健康人群, 无长期大量饮酒、心血管疾病或用药史; 均签知情同意书, 并经过医院伦理委员会的批准; 其中男性23例, 女性37例, 年龄21-35岁, 平均年龄 24.2 ± 2.5 岁, 体质质量指数(body mass index, BMI): $17-24.24 \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 方法

1.2.1 检查: 采用Zonare Zone超声诊断仪, 选用C6-2及L14-5探头, 探头频率分别为6 MHz及14 MHz, 受检者取仰卧位, 固定仪器条件, 尽量避开肝内粗大血管及肋骨阴影断面, 固定感兴趣区(region of interest, ROI)大小约为 $35 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$, 置于检测区, 按Optimize键, 仪器将自动算出SS与1540 m/s之间的差值(单位: m/s), 显示在屏幕右侧(图1)。随机对20例正常志愿者由两位操作者分别对其进行SS测量, 操作者1有肝脏SS采集经验, 且不在同一时间对每位受试者采集两次数据, 分析检测结果组内一致性; 操作者2无肝脏SS采集经验, 与操作者1在同一时间对每位受试者采集一次数据, 分析检测结果组间一致性。ROI均位于右前叶包膜下1 cm, 探头置于肋间于吸气末采集。

1.2.2 不同检查方法对60例正常志愿者进行不同条件下肝脏SS检测: (1)不同肝叶SS检测: C6-2探头分别置于剑突下及右侧肋下, 嘱受试者吸气后屏气, 对左外叶、左内叶、右前叶及右后叶进行SS测量, 每个部位测量5次, 研究不同肝叶SS检测的差异; (2)不同呼吸状态下SS检测: C6-2探头置于右侧肋间, ROI置于右前叶包膜下1 cm, 嘱受试者吸气末屏气后测量SS, 之后嘱受试者呼气后屏气再次进行测量, 每个呼吸时相重复5次, 分析不同呼吸时相对SS测量的影响; (3)探头不同位置SS检测: C6-2探头分别置于右侧肋间及右侧肋下, ROI固定于右前叶包膜下1 cm, 嘱受试者吸气后屏气测量, 不同部位重复5次, 研究探头位置对SS测量影响; (4)不同深度SS检测: C6-2探头置于右侧肋间隙, 受试者吸气末屏

气后, ROI分别置于右前叶包膜下1 cm、包膜下3 cm、包膜下7 cm处进行SS测量, 同一深度重复5次, 研究深度对SS的影响; (5)不同频率探头SS检测: 嘱受试者吸气后屏气, ROI置于右前叶包膜下1 cm, 分别采用C6-2探头及L14-5探头置于右侧肋间隙进行SS测量, 每个探头测量5次, 比较不同频率探头检测对SS的影响。

统计学处理 计量资料数值均以mean \pm SD及变异系数(coefficient of variation, CV)表示。组间及组内一致性采用配对t检验及Bland-Altman检验, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用独立样本t检验比较不同呼吸时相、不同探头位置、高低频探头及性别对SS的影响, 采用单因素方差分析比较不同肝叶、深度对SS的影响, 并计算其差值的95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)。

2 结果

2.1 操作者组间及组内一致性检验 操作者组间及组内一致性检验结果如表1。操作者1与操作者2之间的肝脏SS值差异无统计学意义($1571.32 \text{ m/s} \pm 15.21 \text{ m/s}$ vs $1570.27 \text{ m/s} \pm 14.02 \text{ m/s}$, $P > 0.05$), Bland-Altman检验显示所有点均位于可信区间内(图2A), 提示两者之间的一致性很好; 操作者1前后两次测量肝脏SS值差异无统计学意义($1571.32 \text{ m/s} \pm 15.21 \text{ m/s}$ vs $1570.63 \text{ m/s} \pm 14.58 \text{ m/s}$, $P > 0.05$), Bland-Altman检验显示仅有一点位于可信区间外(图2B), 提示组内一致性很好。

2.2 方法学及影响因素的研究 不同肝叶SS检测: 左外叶、左内叶、右前叶、右后叶的SS值分别为($1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$)、($1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$)、($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$)、($1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$)。左内叶、右前叶的SS值大于左外叶、右后叶; 左外叶的SS值大于右后叶的SS值, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$); 右前叶的SS大于左内叶的SS, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。左外叶与左内叶SS值之间、左外叶与右后叶SS值之间、右前叶与左外叶SS值之间、右前叶与右后叶SS值之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。右前叶测量的SS值变异系数最小(CV: 0.0130), 右后叶和左外叶的SS值变异度最大(CV: 0.0249-0.0304)(表2)。不同呼吸状态下SS检测: 右前叶吸气末与呼气末SS值分别为

■ 相关报道

Boozari等对149例患有慢性乙型肝炎及丙型肝炎的患者同时使用声速测量技术及瞬时弹性成像技术进行肝脏硬度检测, 以评价声速测量技术在肝纤维化分级评估中的价值。研究结果发现, 声速测量可用于肝脏纤维化的定量分级评估, 且声速测量技术比瞬时弹性成像技术更稳定。

■ 创新盘点

关于不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏声速的影响尚未见文献报道, 探讨各种因素对声速测量的影响是临床亟待解决的问题。

表 1 肝脏SS检测影响因素

因素	SS(m/s)	95%CI
组间及组内一致性		
操作者1(1) vs 操作者2	1571.32 ± 15.21 vs 1570.27 ± 14.02	-8.31-10.42
操作者1(1) vs 操作者1(2)	1571.32 ± 15.21 vs 1570.63 ± 14.58	-8.84-10.23
不同呼吸时相比较		
吸气末 vs 呼气末	1570.15 ± 15.58 vs 1567.33 ± 19.52	-3.57-9.20
不同探头位置比较		
肋间测量 vs 肋下测量	1570.15 ± 15.58 vs 1568.89 ± 20.34	-7.81-5.29
不同探头比较		
C6-2 vs L14-5	1570.15 ± 15.58 vs 1563 ± 24.78	-0.35-14.65
性别影响		
男性 vs 女性	1572.68 ± 16.93 vs 1568.53 ± 14.70	-4.20-12.38

SS: 声速.

表 2 不同肝叶SS检测结果

吸气末肋下测量	SS(m/s)	CV
左外叶	1531.94 ± 46.57	0.0304
左内叶	1560.89 ± 38.03 ^a	0.0244
右前叶	1568.89 ± 20.34 ^a	0.0130
右后叶	1527.17 ± 38.09 ^{ab}	0.0249

^a*P*<0.05 vs 左外叶; ^b*P*<0.05 vs 左内叶; ^c*P*<0.05 vs 右前叶. SS: 声速; CV: 变异系数.

表 3 不同深度肝脏SS检测结果

不同深度	SS(m/s)	CV
包膜下1 cm	1570.15 ± 15.58	0.0099
包膜下3 cm	1556.78 ± 18.25 ^a	0.0117
包膜下7 cm	1533.67 ± 25.93 ^{abc}	0.0169

^a*P*<0.05 vs 包膜下1 cm; ^b*P*<0.05 vs 包膜下3 cm. SS: 声速; CV: 变异系数.

(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1567.33 m/s ± 19.52 m/s), 吸气末肝脏SS值略大于呼气末, 且吸气末测量更稳定(CV: 0.0099 vs 0.0125), 但二者之间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1). 探头不同位置SS检测: 右前叶肋间及肋下扫查的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1568.89 m/s ± 20.34 m/s), 差异无明显统计学意义(*P*>0.05), 但肋间隙测量相比肋下测量显示了更好的稳定性(CV: 0.0099 vs 0.0130)(表1). 不同深度SS检测: 右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1556.78 m/s ± 18.25 m/s)、

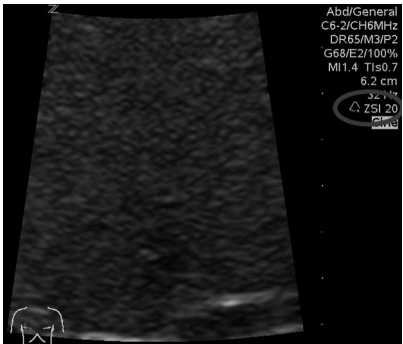


图 1 正常人肝脏SS测量. SS值与1540m/s的差值显示在屏幕右侧.

(1533.67 m/s ± 25.93 m/s), CV分别为0.0099、0.0117、0.0196, 可见随深度增加, 肝脏SS测量值逐渐减小, 测量越不稳定, 且三者之间的差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3). 不同频率探头SS检测: C6-2探头及L14-5探头测量右前叶的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1563 m/s ± 24.78 m/s), 低频探头测量值高于高频探头, 二者之间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1). 不同性别SS检测: 正常男性与女性吸气末右前叶包膜下1 cm、C6-2探头测得SS分别为(1572.68 m/s ± 16.93 m/s)、(1568.53 m/s ± 14.70 m/s), 差异无统计学意义(*P*>0.05), 但男性肝脏SS值高于女性(表1).

3 讨论

传统超声采用脉冲回波成像系统, 探头每个阵元向介质发射同心圆波束, 为使各个阵元的声波对某一聚焦点具有相同相位出现最佳聚焦, 从而采用动态聚焦延迟方式, 延迟时间由

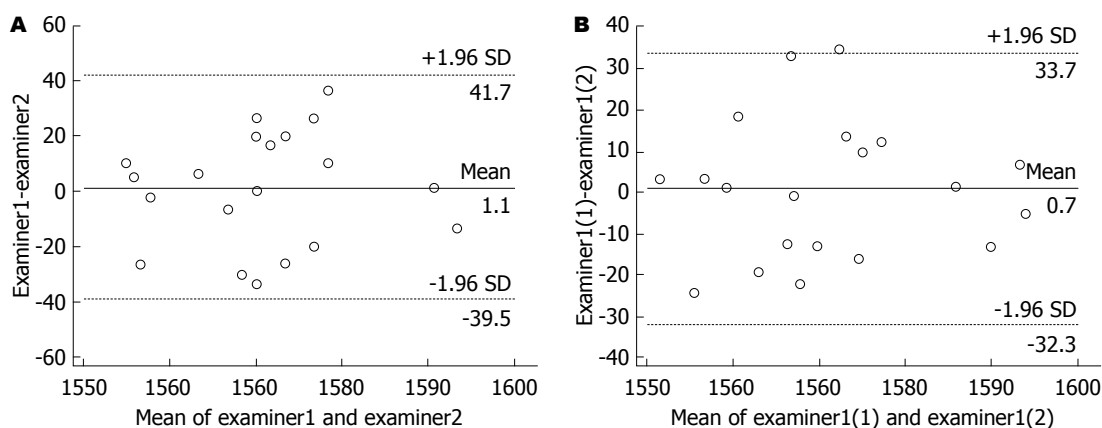


图 2 Bland-Altman检验图. A: 操作者1与2的组间一致性; B: 操作者1的组内一致性.

阵元距离焦点的声程与声速决定, 声速常被设置为系统声速, 即1540 m/s. 但当超声波在组织中的真实传播速度与系统声速差异较大时, 会造成明显的焦点偏移从而影响图像质量^[6]. 既往已有研究^[6-8]通过对图像纹理特征计算、图像对比度分析、对聚焦点原始信号进行傅里叶转换计算出组织真实声速, 声速匹配技术(sound speed correction, SSC)采用域扫描方式, 对同一层面图像采用不同声速进行快速成像, 认为图像分辨率最佳时所对应的声速为该区域最佳匹配声速, 并通过体外仿真及超声模拟实验证实该声速为组织真实声速^[8]. SSC技术通过SS值实时反映超声波在不同病理状态、不同个体及不同组织器官真实传播速度的差异, 从而间接反映组织硬度. 通过检测SS可以对肝组织特性进行定量分析, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要参考价值. 本研究显示操作者1与操作者2的组间一致性及组内一致性均较好, 提示该技术检测基本不受操作者经验的影响, 与Boozari等^[3]研究结果一致, 表明SS检测可用于肝脏的研究.

3.1 不同肝叶的影响 本研究中肝脏不同部位SS值: 右前叶>左内叶>左外叶>右后叶, 右前叶与左内叶、右后叶与左外叶测量值差异无统计学意义, 右前叶与左外叶、右前叶与右后叶、左内叶与左外叶、左内叶与右后叶SS差异均有统计学意义. 由于SSC刚进入临床应用不久, 我们尚未查到研究不同肝叶SS有差异的文献. 不同肝叶SS测量值的差异可能与肝脏的解剖位置有关, 右后叶与左外叶靠近心脏、膈肌、腹主动脉及胃, 因此更易受到心脏大血管

搏动、呼吸运动及胃内食物的影响^[9]. 本研究提示右前叶测量值更稳定, 故推荐作为肝脏SS测量的部位.

3.2 呼吸时相的影响 本研究显示吸气末右前叶SS值大于呼气末, 有研究^[10]通过剪切波弹性成像研究肝脏硬度时发现, 吸气时肝脏硬度大于平静呼吸时硬度, 与本研究一致. 可能是因为吸气后膈肌下降, 腹压增加, 导致肝静脉回流速度加快所致^[11]. 尽管呼吸时相对肝脏声速值的影响差异在统计学上无意义, 但考虑到吸气末检测的变异系数小于呼气末(CV: 0.0099 vs 0.0125), 因此建议对肝脏SS的测量应在吸气末进行.

3.3 探头位置的影响 本研究中, 肋间扫描的SS值大于肋下扫描的值, 既往对肝脏SS的研究均在右侧肋间隙测量^[3-5], 仅有少数学者^[10,12]在进行肝脏弹性成像时对肋间及肋下测量同时进行研究, 但差异均无统计学意义. 本研究显示肋间测量较肋下测量更稳定, 建议在肋间对右肝进行SS测量.

3.4 深度的影响 本研究中右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm处的SS值分别为(1570.15 m/s±15.58 m/s)、(1556.78 m/s±18.25 m/s)、(1533.67 m/s±25.93 m/s), 三者之间差异有统计学意义, 即随深度增加, 肝脏SS值越小, 同时随深度增加, SS测量变异系数增加, 说明深度是SS测量的主要影响因素. 周淑香等^[5]研究了肝左右叶浅部(包膜下1 cm)、肝左右叶深部(包膜下3 cm)SS的检测成功率, 认为右肝包膜下1 cm为最佳检测部位, 与本研究结果相似. Huang等^[13]在应用实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography, SWE)进行肝脏

应用要点

通过检测声速可以对肝组织特性进行定量分析, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要参考价值, 本研究对不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏声速的影响进行探讨, 对规范其标准化测量及进一步应用于临床提供参考. 但本研究样本例数相对较少, 下一步需增加样本量及增加影响因素以进一步扩大研究.

■ 同行评价

本文研究设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 从不同的肝叶、深度、性别及测量人员去分组, 考虑问题较全面。结论明确, 对以后运用声速检测技术研究肝脏的具体操作及注意点有明确指导作用, 包括肝叶及深度的选择均有明确数据支持论点, 有较高的学术价值, 对以后的相关研究具有指导意义。

弹性测量时发现, 深度>5 cm时肝脏硬度值大于深度在5 cm以内时测量的值。SS随深度增加而减小可能是因为声速测量时计算的是从探头表面到达ROI时ROI内的声速, 声速经过ROI外区域到达ROI时, 皮下脂肪层、肝内管道结构及肝脏脂肪都会引起声速的衰减^[4]。为使测量误差更小, 建议在右前叶包膜下1 cm进行测量。

3.5 关于不同频率探头的影响 本研究中C6-2探头测得值略大于L14-5测得值, 但差异无统计学意义。不同学者就不同频率探头是否影响肝脏硬度值进行了研究, 但即使是同一种检查方法, 其结果也有差异。Goertz等^[14]应用声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)测量肝脏硬度时发现L9-4探头测得的值大于C4-1探头测得的值, 且差异有统计学意义, 而Fontanilla等^[15]应用同样的方法测量研究结果正好相反。也有学者^[16]应用Fibroscan时发现对于同一阶段肝纤维化, 低频探头测量值比高频探头测量值小1.0-1.2 kpa。由于本研究样本量小, 还需扩大样本量, 以进一步探讨二者差异。

3.6 关于性别的影响 本研究中男性肝脏SS大于女性, 但差异无统计学意义。以往研究^[13,17]在应用不同肝脏弹性成像技术时也证实男性肝脏硬度大于女性, 但差异均无统计学意义, 与本研究结果相似。

本研究的不足之处在于样本量较小, 且未研究ROI的大小、BMI、年龄差异及不同检测仪器对检测结果的影响, 因此下一步研究需扩大样本量, 以进一步规范其标准化测量。

SS检测基本不受操作者经验影响, 性别对肝脏SS检测无显著影响, 不同肝叶及深度是SS检测的主要影响因素, 在吸气末于右侧肋间隙对右前叶包膜下1 cm进行SS测量稳定性更好。

4 参考文献

- 冯华梅, 马琳, 阚艳敏. 声速匹配技术在原发性甲亢诊断中的应用. 医学影像学杂志 2014; 24: 293-295
- 温玉良, 马琳, 阚艳敏, 李劫, 冯华梅, 刘颖. 声速匹配技术在乳腺良恶性病灶鉴别诊断中的价值初探. 临床超声医学杂志 2014; 16: 451-453
- Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med*

- 2010; 29: 1581-1588 [PMID: 20966469]
- 刘颖, 马琳, 阚艳敏, 冯华梅, 温玉良. 脂肪肝患者肝组织声速匹配值变化及意义. 山东医药 2014; 54: 85-86
- 周淑香, 王建华. 正常人肝脏区域速度指数的检测方法 and 影响因素的初步研究. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 127-129
- 李晓瑛, 刘东权. 基于图像对比度分析的自适应超声声速优化. 生物医学工程学杂志 2011; 28: 1094-1109
- 杜恒, 刘东权. 超声系统声速优化模拟与算法. 中国生物医学工程联合学术年会 2007; 656-659
- Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, Ji TL, Mo L, DeBusschere D, Steins R. Sound speed correction in ultrasound imaging. *Ultrasonics* 2006; 44 Suppl 1: e43-e46 [PMID: 17056083 DOI: 10.1016/j.ultras.2006.06.061]
- Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011; 46: 705-711 [PMID: 21264479 DOI: 10.1007/s00535-010-0365-7]
- Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1458-1467 [PMID: 21916815 DOI: 10.3109/00365521.2011.610004]
- Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics* 2009; 29: 2081-2098 [PMID: 19926763 DOI: 10.1148/rg.297095715]
- Ling W, Lu Q, Quan J, Ma L, Luo Y. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. *Eur J Radiol* 2013; 82: 335-341 [PMID: 23116805 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.004]
- Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2549-2555 [PMID: 25282481 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008]
- Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med* 2012; 33: 380-385 [PMID: 22723037 DOI: 10.1055/s-0032-1312816]
- Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Junquera CG, Malalana A, Cilleruelo ML, Roman E, Miralles M. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a liner probe. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 470-477 [DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.024]
- de Lédighen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL,

Foucher J, Chu SH, Le Bail B, Choi PC, Chermak F, Yiu KK, Merrouche W, Chan HL. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol* 2012; 56: 833-839 [PMID: 22173167 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.017]

17 Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, Nicolîţă D, Martie A, Sendroiu M, Juchiş A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 2011; 13: 33-37 [PMID: 21390341]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的 临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响

苏赛赛, 鲍丽莎

■背景资料

肠道黏膜屏障功能的破坏是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发生级联反应的关键点之一。SAP时肠道细菌及内毒素直接进入腹腔、血液循环、淋巴系统,引起多种细胞因子、炎症介质的失控性“瀑布样”释放,继而引发全身炎症反应综合征及肾脏、肺等器官功能障碍。

苏赛赛, 宁波市鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315040

鲍丽莎, 宁波市鄞州人民医院重症医学科 浙江省宁波市 315040

苏赛赛, 中药师, 主要从事大黄类药物的临床应用研究。

作者贡献分布: 此课题由苏赛赛与鲍丽莎设计; 临床资料由鲍丽莎收集整理; 数据分析与论文写作由苏赛赛与鲍丽莎完成; 文章修改及审阅由苏赛赛完成。

通讯作者: 苏赛赛, 中药师, 315040, 浙江省宁波市江东区百丈东路251号, 宁波市鄞州人民医院中药房. sysosysol@163.com

收稿日期: 2016-03-25

修回日期: 2016-05-18

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Received: 2016-03-25

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of DahuangTongbian Granules plus early enteral nutrition (EN) for patients with severe acute pancreatitis (SAP) and its influence on intestinal mucosa barrier.

METHODS: From January 2010 to January 2015, 104 SAP patients treated at our hospital were randomly divided into a control and an observation group ($n = 52$ each). The control group received early enteral nutrition, while the observation group received both DahuangTongbian Granules and early enteral nutrition. Times to relief of abdominal pain, abdominal distention, recovery of normal bowel sounds, first anal defecation, and length of intensive care unit (ICU) stay were compared between the two groups. Serum levels of D-lactate, endotoxin, diamine oxidase (DAO), urinary milk fructose/mannitol ratio, gastrointestinal function, white blood cell (WBC), amylase (AMY), C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin-10 (IL-10) and acute physiologic and chronic health evaluation II (APACHE II) score were observed before and after treatment for 14 d.

RESULTS: The observation group had shorter times to relief of abdominal pain, abdominal

Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier

Sai-Sai Su, Li-Sa Bao

Sai-Sai Su, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China

Li-Sa Bao, Intensive Care Unit, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China

Correspondence to: Sai-Sai Su, Traditional Chinese Pharmacist, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, 251 Baizhang East Road, Jiangdong District, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China. sysosysol@163.com

■同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

distention, recovery of normal bowel sounds, first anal defecation and length of ICU stay than the control group ($P < 0.05$). Serum levels of DAO, D-lactate, urinary milk fructose/mannitol ratio and gastrointestinal function scores were lower in the observation group than in the control group. Serum levels of WBC, AMY, CRP, TNF- α and APACHE II score were significantly lower than, and serum level of IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (90.4% vs 80.8%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Dahuang Tongbian Granules plus early EN can protect bowel mucosa barrier and thereby improve serum and clinical parameters in SAP patients.

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

Key Words: Dahuang Tongbian Granules; Early enteral nutrition; Severe acute pancreatitis; Intestinal mucosa barrier; Curative effect

Su SS, Bao LS. Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2720-2725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2720.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2720>

摘要

目的: 探讨大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响。

方法: 2010-01/2015-01宁波鄞州人民医院重症医学科收治的104例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各52例。对照组患者接受常规治疗基础上加用早期肠内营养经鼻空肠注入, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受大黄通便颗粒12 g/次, 3次/d经鼻空肠注入, 两组的疗程均为2 wk。观察两组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间及重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)住院时间。检测两组患者治疗前后血清D-乳酸、血清内毒素、血清二胺氧化酶、尿乳果糖/甘露醇、胃肠功能评分和患者血白细胞(white

blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)水平及急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)。

结果: (1)观察组患者的腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间及住院时间均较对照组缩短(P 均 <0.05); (2)观察组治疗后患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳果糖/甘露醇均低于对照组(P 均 <0.05); (3)观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(P 均 <0.05); (4)观察组患者的总有效率可达90.4%明显高于对照组的80.8%(P 均 <0.05)。

结论: 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP能较好的保护肠道黏膜功能, 继而改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症。

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

关键词: 大黄通便颗粒; 早期肠内营养; 重症急性胰腺炎; 肠道黏膜屏障功能; 疗效

核心提示: 本研究采用大黄通便颗粒联合早期肠内营养的中西医结合疗法治疗重症急性胰腺炎, 可促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 同时降低血清中白细胞、淀粉酶、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平及急性生理与慢性健康状况II评分, 升高白介素-10的水平, 减轻胰腺炎症反应, 进而提高临床疗效。

苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2720-2725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2720.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2720>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%^[1,2]。近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率。本研究旨在探讨大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP临

■ 研究前沿

国内研究显示中药(大黄)联合肠内营养组患者治疗后症状改善时间、肠道功能恢复情况、住院时间、医疗总费用、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、淀粉酶、APACHE II评分、血中炎症因子及并发症、重症监护病房中转率、病死率均优于对照组, 但目前仍需大规模、多中心样本进一步验证中西医结合治疗胰腺炎的优势。

■ 相关报道

大黄不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护肠道黏膜, 增加肠道黏膜血流灌注, 缓解其缺血缺氧状态, 有利于肠黏膜的修复, 维持肠道黏膜屏障功能。同时大黄上调 β -arrestin基因表达, 弱化TLR-IL-1R信号系统的作用, 进而降低核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性, 减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)等细胞因子的产生和释放, 增加IL-10的水平, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生。

■ 创新点

本文采用大黄通便颗粒(天然植物大黄中提取的大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚等黄酮类化合物萃而成, 其有效成分含量可靠, 使用方便且给药剂量更容易掌控)联合早期肠内营养中西医结合的方法治疗SAP, 结果显示联合治疗能促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 进而改善患者的各项实验室指标。

床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2015-01宁波市鄞州人民医院重症医学科收治的104例SAP患者, 入选标准: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)所有患者经诊断符合SAP诊断标准^[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有。SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, 急性生理与慢性健康状况评分II (acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)在8分或8分以上, BalthazarCT分级在II级或II级以上。排除标准: (1)伴发其他疾病; (2)免疫功能低下或者免疫功能缺陷者; (3)胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病。数字表法随机将104例患者分成对照组和大黄颗粒治疗组, 每组各52例, 其中对照组男38例, 女14例, 年龄22-65岁(44.7岁 \pm 7.5岁), 病因: 胆源性29例, 大量饮酒15例, 暴饮暴食5例, 其他3例, Ranson评分: 4.26分 \pm 1.34分, CT分级评分: 3.59分 \pm 0.42分, APACHE II评分: 19.25分 \pm 5.87分; 大黄颗粒治疗组患者男40例, 女12例, 年龄24-68岁(45.4岁 \pm 8.1岁), 病因: 胆源性30例, 大量饮酒11例, 暴饮暴食7例, 其他4例, Ranson评分: 4.41分 \pm 1.52分, CT分级评分: 3.47分 \pm 0.44分, APACHE II评分: 18.98分 \pm 6.21分。两组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、BalthazarCT分级、APACHE II评分等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在入院后均给予禁食, 胃肠减压, 纠正水、电解质紊乱, 泮托拉唑抑制胃酸, 生长抑素抑制胰酶分泌, 对照组在常规治疗的基础上待肠道功能恢复后予以能全力经鼻空肠管注入, 观察组在对照组治疗基础上入院后即予以大黄通便颗粒12 g/次, 3次/d经鼻空肠管注入, 待肠道功能恢复后(即肠鸣音恢复)予以能全力经鼻空肠管注入, 两组患者均予以肠内营养治疗2 wk。

1.2.2 疗效标准: 主要以临床症状、淀粉酶(amylase, AMY)及胰腺影像学改善情况为评价指标。显效: 临床症状消失或基本消失, AMY及胰腺影像学改变恢复正常。有效: 临床症状明显好转、AMY及胰腺影像学改善明显, 但

尚未恢复正常。无效: 临床症状无明显改善、无变化或加重、AMY及胰腺影像学改善不明显、无变化或恶化。

1.2.3 观察指标和临床疗效: 比较两组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间和患者血清D-乳酸、血清内毒素、血清二胺氧化酶、胃肠道功能评分及尿乳果糖/甘露醇。同时比较治疗两组患者血白细胞(white blood cell, WBC)、AMY、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)水平及急性生理与慢性健康状况评分II (acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)。

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件。计量资料采用mean \pm SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便ICU住院时间的比较 本研究结果显示观察组患者在腹胀缓解、肠鸣音恢复及肛门首次排便及ICU住院时间均低于对照组, P 均 <0.05 , 差异具有统计学意义(表1)。

2.2 两组患者肠道黏膜屏障相关指标的比较 本研究发现治疗前两组患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳果糖/甘露醇差异均无统计学意义。观察组和对照组在治疗后血清中血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、尿乳果糖/甘露醇及胃肠道评分均较治疗前明显降低(P 均 <0.05), 观察组患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、乳果糖/甘露醇及胃肠道评分均低于对照组(P 均 <0.05)(表2)。

2.3 两组患者其他相关指标的比较 两组患者治疗前外周血中WBC、AMY、CRP、TNF- α 、IL-10水平及APACHE II评分差异无统计学意义(P 均 >0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II评分均较治疗前明显降低, 两组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(P 均 <0.05), 观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、

表 1 两组相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	肠鸣音恢复时间	肛门首次排便时间	ICU住院时间
观察组	3.15 \pm 1.06 ^a	4.53 \pm 1.98 ^a	0.76 \pm 0.26 ^a	0.79 \pm 0.21 ^a	15.69 \pm 1.56 ^a
对照组	5.44 \pm 1.45	6.86 \pm 2.36	1.74 \pm 0.51	1.92 \pm 0.36	18.42 \pm 1.83

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 两组患者肠道黏膜屏障相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD)

分组	时间	血清D-乳酸(μ g/L)	内毒素(ng/L)	二胺氧化酶(μ g/L)	乳果糖/甘露醇	胃肠功能评分(分)
观察组	治疗前	10.15 \pm 2.25	100.15 \pm 20.25	16.75 \pm 3.25	0.24 \pm 0.07	2.67 \pm 0.72
	治疗后	3.98 \pm 1.38 ^{ac}	56.72 \pm 12.33 ^{ac}	6.12 \pm 2.38 ^{ac}	0.17 \pm 0.04 ^{ac}	0.35 \pm 0.12 ^{ac}
对照组	治疗前	10.26 \pm 2.42	98.95 \pm 19.63	17.23 \pm 3.46	0.23 \pm 0.08	2.71 \pm 0.76
	治疗后	5.75 \pm 1.86 ^a	67.36 \pm 14.02 ^a	8.67 \pm 2.79 ^a	0.29 \pm 0.09 ^a	0.72 \pm 0.35 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 3 两组患者其他相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD)

分组	时间	WBC(10^9 /L)	AMY(U/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-10(ng/L)	APACHE II 评分(分)
观察组	治疗前	17.92 \pm 6.51	980.92 \pm 351.13	100.65 \pm 32.13	37.65 \pm 12.96	45.76 \pm 12.96	19.25 \pm 5.87
	治疗后	8.75 \pm 3.24 ^{ac}	198.56 \pm 38.78 ^{ac}	16.54 \pm 5.72 ^{ac}	12.31 \pm 4.78 ^{ac}	117.53 \pm 25.38 ^{ac}	6.49 \pm 1.78 ^{ac}
对照组	治疗前	18.08 \pm 6.78	975.83 \pm 346.23	105.27 \pm 34.95	38.89 \pm 12.67	44.96 \pm 13.47	18.98 \pm 6.21
	治疗后	5.62 \pm 2.14 ^a	265.34 \pm 43.52 ^a	31.34 \pm 12.23 ^a	17.43 \pm 4.56 ^a	92.83 \pm 16.67 ^a	9.47 \pm 2.01 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. WBC: 白细胞; AMY: 淀粉酶; CRP: C-反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-10: 白介素-10; APACHE II: 急性生理与慢性健康状况评分 II.

TNF- α 及APACHE II评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(P 均 < 0.05)(表3).

2.4 两组患者治疗疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率为90.4%高于对照组患者的80.8%, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义(表4).

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于“腹痛、脾脏痛、厥心痛”的范畴. 其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, SAP进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状^[4]. 现代医学认为SAP的发病机制尚未完全明确, 多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量的TNF- α 、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织

损伤和损伤肠道黏膜屏障, 同时导致发生全身炎症反应综合征, 进一步加重可导致器官功能障碍的疾病^[5]. 目前研究显示大黄及其复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效^[6]. 同时研究显示早期肠内营养可显著改善肠道黏膜屏障, 减少炎症因子的吸收, 减轻相关并发症的发生^[7]. 石志敬等^[8]荟萃分析发现早期肠内营养可以降低病死率, 多器官功能障碍综合征、呼吸衰竭、胰腺及胰腺外周感染的发生率, 48 h内启动肠内营养可明显改善SAP的临床结局. 因此本研究采用了大黄通便颗粒(天然植物大黄中提取的大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚等黄酮类化合物荟萃而成, 其有效成分含量可靠, 使用方便且给药剂量更容易掌控, 可以较好地保证临床疗效)联合早期肠内营养的中西医结合的治疗方法.

研究证实大黄不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护

应用要点

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP大黄通便颗粒联合早期肠内营养促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 同时能有效地阻断SAP的病情进展, 减轻胰腺炎症反应, 继而减少并发症.

■名词解释

肠黏膜屏障：肠黏膜具有屏障功能,主要由机械屏障、生物屏障、免疫屏障等部分组成,其屏障功能的完整性对于抵御肠道内菌群失调和异位、减少内毒素产生及进入血液循环具有重要作用。

表 4 两组疗效的比较 [n = 52, n(%)]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	29(55.8)	10(19.2)	8(15.4)	5(9.6)	66(90.4) ^a
对照组	26(50.0)	8(15.4)	9(15.4)	10(19.2)	58(80.8)

^aP<0.05 vs 对照组.

肠道黏膜,增加肠道黏膜血流灌注,缓解其缺血缺氧状态,有利于肠黏膜的修复,维持肠道黏膜屏障功能,增加双歧杆菌及乳酸杆菌,减少大肠杆菌,减少细菌移位的发生率,加速内毒素随肠道内容物排泄,减少炎症因子的产生和吸收入血,降低了炎症反应的程度,进而减少并发症的发生^[9-11].陈霞等研究^[12]发现大黄可减少SAP时的肠黏膜细胞凋亡,保护肠黏膜屏障.蔡治方等研究^[13]发现清胰方Ⅱ号(含大黄)能明显降低小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶的水平,提示胰Ⅱ号方对SAP大鼠肠黏膜屏障功能有保护作用.高建波等^[14]研究发现通腹清胰方(主药大黄)可明显缩短腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间,同时能降低血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶水平.伍盛华^[15]研究发现生大黄液灌注联合肠内营养治疗组患者胃肠功能恢复时间较肠内营养组短,同时能减少相关并发症的发生.本研究采用了大黄通便颗粒、早期肠内营养联合治疗,结果发现大黄通便颗粒、早期肠内营养联合治疗组腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间及血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳糖/甘露醇均低于对照组,上述结果表明大黄通便颗粒联合早期肠内营养促进肠功能尽早恢复,同时能保护肠黏膜屏障.

在急性胰腺炎时胰腺组织和其他器官组织损伤的发生发展中,炎症反应扮演了重要角色,其中TNF-α最早出现,继而引发促炎症因子IL-1、IL-6等“瀑布”样释放和相关基因表达的增加,减少了抑制性炎症因子IL-10的产生及释放,加重了炎症反应的程度,直接或间接损伤组织,产生相关症状及并发症.研究显示大黄能够通过上调β-arrestin基因表达、弱化TLR-IL-1R信号系统的作用,进而降低核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性,减少了TNF-α、IL-6等细胞因子的产生和释放,增

加了IL-10的水平,从而减轻炎症反应^[16-18].倪俊等^[19]和彭兰等^[20]的研究均显示早期肠内营养能降低SAP大鼠胰腺组织NF-κB的表达,进而降低血清中TNF-α、IL-6水平.夏亮等^[21]研究发现中药联合肠内营养组患者治疗后症状改善时间、肠道功能恢复情况、住院时间、医疗总费用、血清CRP、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、淀粉酶、APACHEⅡ评分及并发症、重症监护病房中转率、病死率均优于对照组.许文捷等研究^[22]发现锦红汤(大黄为主药)联合早期肠内营养治疗组患者血清中IL-6、TNF-α、降钙素原、CRP、淀粉酶、脂肪酶均较PN组和EN组显著降低.本研究发现WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHEⅡ评分均较治疗前明显降低,两组患者治疗血清中的IL-10的水平均高于治疗前(P均<0.05),说明两组治疗均有效果,但观察组治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHEⅡ评分均低于对照组,而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组,上述结果表明大黄通便颗粒联合早期肠内营养能更有效地阻断SAP的病情进展,减轻胰腺炎症反应,从而改善患者的各项实验室指标.

总之,大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP大可促进肠功能尽早恢复,保护肠黏膜屏障,同时能有效地阻断SAP的病情进展,减轻胰腺炎症反应,从而改善患者的各项实验室指标.

4 参考文献

- 1 Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]
- 2 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]
- 3 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). *中国中西医结合外科杂志* 2007; 13: 232-237
- 4 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. *中华中医药杂志* 2013; 28:

- 1826-1831
- 5 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- 6 Ferreira Ade S. Promoting integrative medicine by computerization of traditional Chinese medicine for scientific research and clinical practice: The SuiteTCM Project. *J Integr Med* 2013; 11: 135-139 [PMID: 23506694 DOI: 10.3736/jintegrmed2013013]
- 7 Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e48811 [PMID: 23152810 DOI: 10.1371/journal.pone.0048811]
- 8 石志敬, 刘虹, 张勇勇, 程威. 肠内营养启动时机对重症急性胰腺炎预后影响的Meta分析. *中华危重症医学杂志(电子版)* 2015; 8: 77-83
- 9 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 杜奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 212-214
- 10 李燕, 姚萍, 邓一芸, 廖如奕, 席利力, 吴浩. 大黄对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的作用研究. *中华胰腺病杂志* 2014; 14: 128-130
- 11 李鑫, 韩奕, 杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 141-143
- 12 陈霞, 赵宏贤, 王巧稚, 李昌平. 大黄素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障的保护作用及机制. *天津医药* 2015; 43: 1398-1400
- 13 蔡治方, 兑丹华, 王俊, 李继志. 清胰 II 号方对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 490-493
- 14 高建波, 唐卫东. 通腑清胰方辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能和免疫功能的影响. *中药材* 2015; 38: 1546-1549
- 15 伍盛华. 生大黄液灌注联合肠内营养对重症急性胰腺炎早期胃肠道功能恢复的效果观察. *广西医学* 2015; 37: 265-266, 269
- 16 Yao WY, Zhou YF, Qian AH, Zhang YP, Qiao MM, Zhai ZK, Yuan YZ, Yang SL. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor κ B activation resulting in antioxidation. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1416-1420 [PMID: 25351888 DOI: 10.3892/mmr.2014.2789]
- 17 Ni Q, Zhang W, Sun K, Yin C, An J, Shang D. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome. *Biomed Rep* 2014; 2: 63-68 [PMID: 24649070 DOI: 10.3892/br.2013.178]
- 18 Ding JL, Li Y, Zhou XY, Wang L, Zhou B, Wang R, Liu HX, Zhou ZG. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res* 2009; 58: 783-790 [PMID: 19434478 DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0]
- 19 倪俊, 严强, 袁文斌, 岑峰, 张国雷, 顾凤元. 肠内营养支持治疗时机选择对重症急性胰腺炎的作用. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 390-394
- 20 彭兰, 潘涛, 赵军, 赵平武, 李波. 早期肠内营养对大鼠急性坏死性胰腺炎TLR4信号通路的作用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 306-309
- 21 夏亮, 陈军贤, 谢齐贵, 莫耘松, 张卫. 中药联合早期肠内营养在治疗重症急性胰腺炎中的作用. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 14-17
- 22 许文捷, 朱培庭, 高炬, 钮宏文. 早期肠内营养联合锦红汤对重症急性胰腺炎患者血浆中炎性介质的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 346-349

同行评价

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP, 能较好的保护肠道黏膜功能, 改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症发生, 研究结果为临床上SAP患者的治疗方案制定提供了很好的基础。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



某院学龄前儿童腹泻诊治368例

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍

■背景资料

腹泻病是由多病因、多因素引起的以排便次数明显超过平日习惯的频率(常 ≥ 3 次/d、排便量超过200 g/d), 且伴有性状改变, 粪质稀薄, 水分增加以及排便紧迫感、肛门不适、失禁等状况, 是我国 <5 岁的学龄前儿童的常见疾病。

丁鸿飞, 徐永梅, 浙江省长兴县人民医院儿科 浙江省长兴县 313100

王叶萍, 浙江省长兴县人民医院检验科 浙江省长兴县 313100

丁鸿飞, 主治医师, 主要从事儿内科方面的研究。

作者贡献分布: 丁鸿飞负责整个课题的设计与论文写作; 徐永梅负责研究过程跟进; 王叶萍试剂的提供及数据分析。

通讯作者: 丁鸿飞, 主治医师, 313100, 浙江省长兴县太湖中路66号, 长兴县人民医院儿科. dinghongfeidsa@163.com

收稿日期: 2016-04-20

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-18

Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital

Hong-Fei Ding, Yong-Mei Xu, Ye-Ping Wang

Hong-Fei Ding, Yong-Mei Xu, Department of Pediatrics, Changxing People's Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Ye-Ping Wang, Department of Clinical Laboratory, Changxing People's Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Fei Ding, Attending Physician, Department of Pediatrics, Changxing People's Hospital, 68 Taihu Middle Road, Changxing 313100, Zhejiang Province, China. dinghongfeidsa@163.com

Received: 2016-04-20

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

■同行评议者

江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of diarrhea

in preschool children and explore risk factors for severe diarrhea.

METHODS: A total of 368 preschool children with diarrhea treated at our hospital between January 2014 and December 2015 were enrolled for the study and divided into a severe group (≥ 11 points, $n = 50$) and a mild group (< 11 points, $n = 318$) according to the Vesikari Scale. Gender, age, census register, household source, address, season, time from onset to see a doctor and virus infection were compared between the two groups. Multivariate logistics regression analysis was performed to screen out the factors related to severe diarrhea.

RESULTS: There were no significant differences in age distribution between the two groups regardless of boys or girls ($P > 0.05$). The rates of agricultural household, nonlocal registered permanent residence, living in the suburbs, winter and spring seasons, time from onset to see a doctor ≤ 24 h, and rotavirus infection in the severe group were significantly higher than those of the mild group ($P < 0.05$). Multivariate logistics regression analysis showed that agricultural household, winter and spring seasons, time from onset to see a doctor ≤ 24 h, and rotavirus infection were independent risk factors for severe diarrhea ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preschool children is at high risk for severe diarrhea. Particular prevention and treatment should be given to cases with risk factors such as agricultural household, winter and spring seasons, time from onset to

see a doctor ≤ 24 h, or rotavirus infection

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

Key Words: Diarrhea; Preschool children; Risk factors

Ding HF, Xu YM, Wang YP. Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2726-2730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2726>

摘要

目的: 了解浙江省长兴县人民医院学龄前儿童腹泻的患病情况, 探讨重型腹泻发生的危险因素。

方法: 选取2014-01/2015-12于浙江省长兴县人民医院门诊或住院治疗的368例腹泻儿童为研究对象, 根据Vesikari Scale评分分为重型组(≥ 11 分, $n = 50$)和轻型组(< 11 分, $n = 318$), 比较两组的性别、年龄、户籍、户口来源、住址、发病季节、发病至就诊的时间等基线资料及病毒感染状况, 采用多因素Logistics回归分析筛选出患儿发生重型腹泻的影响因素。

结果: 无论是男性还是女性, 两组的年龄分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。重型组的农业户籍、外地户口、住在郊区、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染的比例显著高于轻型组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistics回归分析表明农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论: 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 尤其是对于农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染者要给予针对性的防治。

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

关键词: 腹泻; 学龄前儿童; 影响因素

核心提示: 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍. 某院学龄前儿童腹泻诊治368例. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2726-2730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2726>

0 引言

腹泻病是由多病因、多因素引起的以排便次数明显超过平日习惯的频率(常 ≥ 3 次/d、排便量超过200 g/d), 且伴有性状改变, 粪质稀薄, 水分增加以及排便紧迫感、肛门不适、失禁等症状, 是我国 < 5 岁的学龄前儿童的常见疾病^[1-3], 其主要是病毒、细菌、毒素、药物等作用或全身性疾病等造成胃肠分泌、消化、吸收、运动等功能紊乱的结果, 重型腹泻可引起高渗血症^[4]、脱水等并发症, 甚至导致死亡。因此, 了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。本研究于2014-01/2015-12对在浙江省长兴县人民医院诊断为腹泻的368例学龄前儿童进行了问卷调查, 探讨了其基本规律和重型腹泻发生的危险因素, 为临床提供参考依据, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12对在浙江省长兴县人民医院门诊或住院治疗的368例腹泻儿童为研究对象, 纳入标准: (1)符合腹泻的诊断标准, 排便 ≥ 3 次/d, 且存在性状改变, 可伴有呕吐、发热、休克等表现; (2)年龄 < 5 岁, 未上小学; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)病程 > 14 d; (2)合并心、肺、肾等其他脏器疾病或恶性肿瘤。本研究所有患儿家属均自愿加入, 并且均签署知情同意书, 本研究已通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基线资料及分型: 采用统一的调查表采集所有患儿的基线资料, 包括性别、年龄、户籍(农业/非农业)、户口来源(本地/外地)、住址(城区/郊区)、发病季节(冬春/夏秋)、发病至就诊的时间以及腹泻的持续时间、次数、体温、呕吐频率、脱水程度等临床资料。并根据Vesikari Scale方法^[3]进行评分, 评估其严重程度, 该评分标准包括腹泻持续时间、24 h最大腹泻次数、呕吐持续时间、24 h最大呕吐次数、最高体温、有无住院、脱水程度等指标, 总分若 ≥ 11 分, 则诊断为重型腹泻, 归为重型

■ 研究前沿

腹泻主要是病毒、细菌等作用或全身性疾病等造成胃肠分泌、消化、吸收、运动等功能紊乱的结果, 重型腹泻可引起高渗血症、脱水等并发症, 甚至导致死亡。了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。

■ 相关报道

费怡等调查了619例腹泻学龄前儿童的粪便标本, 结果表明诺如病毒和轮状病毒是最常见的病原体, 多因素分析显示前1 wk家中与患胃肠炎的亲人接触、洗果蔬用水、使用菜板是腹泻发生的独立危险因素, 而吃水果、接种轮状病毒疫苗是独立保护因素。

■创新亮点

本文研究根据 Vesikari Scale 评分分为重型和轻型腹泻, 多因素 Logistics 回归分析表明农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素($P<0.05$).

表 1 两组患儿不同性别的年龄分布 $n(\%)$

年龄	重型组($n = 50$)	轻型组($n = 318$)	合计	Z值	P值
男性				1.403	0.161
≤5 mo	4(12.9)	45(23.1)	49(21.7)		
6–12 mo	13(41.9)	81(41.5)	94(41.6)		
13–24 mo	8(25.8)	43(22.1)	51(22.6)		
24–59 mo	6(19.4)	26(13.3)	32(14.2)		
合计	31	195	226		
女性				0.643	0.520
≤5 mo	1(5.3)	22(17.9)	23(16.2)		
6–12 mo	9(47.4)	47(38.2)	56(39.4)		
13–24 mo	5(26.3)	27(22.0)	32(22.5)		
24–59 mo	4(21.1)	27(22.0)	31(21.8)		
合计	19	123	142		

表 2 两组的基线资料比较 $n(\%)$

项目	重型组($n = 50$)	轻型组($n = 318$)	χ^2 值	P值
男性	33(66.0)	193(60.7)	0.514	0.474
年龄			1.507	0.132
≤5 mo	5(10.0)	67(21.1)		
6–12 mo	22(44.0)	128(40.3)		
13–24 mo	13(26.0)	70(22.0)		
24–59 mo	10(20.0)	53(16.7)		
农业户籍	26(52.0)	105(33.0)	6.790	0.009
外地户口	19(38.0)	69(21.7)	6.311	0.012
住在郊区	23(46.0)	95(29.9)	5.156	0.023
冬春季节发病	37(74.0)	153(48.1)	11.594	<0.001
发病至就诊 ≤ 24 h	22(44.0)	70(22.0)	11.140	<0.001
轮状病毒感染	37(74.0)	152(47.8)	11.873	<0.001
肠道腺病毒感染	10(20.0)	96(30.2)	2.187	0.139

组, 否则属于轻型腹泻, 归为轻型组。

1.2.2 粪便标本收集及检测: 收集所有患儿的粪便标本, 将其立刻常温保存, 夏天采用冰盒进行运送, 期间避免反复冻融。对粪便标本进行病毒检测, 采用艾博生物医药(杭州)有限公司提供的轮状病毒、腺病毒抗原检测试剂盒(乳胶法)来检测轮状病毒、腺病毒。

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 定量资料以mean \pm SD表示, 用 t 检验, 定性资料以例数 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。采用Logistics回归分析筛选出患儿发生重型腹泻的影响因素。以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况 全部368例患儿中男226例, 女

142例, 年龄15 d–59 mo, 平均年龄14.5 mo \pm 4.8 mo, 门诊201例, 住院167例。根据Vesikari Scale评分法, 50例(13.6%)发生重型腹泻, 318例为轻型腹泻。两组患儿不同性别的年龄分布如表1, 结果表明无论是男性还是女性, 两组的年龄分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组基线资料比较 结果表明, 重型组的农业户籍、外地户口、住在郊区、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染的比例显著高于轻型组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 多因素Logistic回归分析结果 以是否出现重度腹泻为因变量Y, 将表2中的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果表明, 农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因

■应用要点

本文研究结果提示父母应该注重儿童的卫生习惯和设施, 减少粪口途径的传播, 降低重型腹泻的发生, 尤其是在冬春季节加强对小年龄的农村儿童的防控。

表 3 多因素Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	OR值	95%CI	Wald χ^2 值	P值
农业户籍	0.805	0.302	2.236	1.237-4.041	7.100	0.008
冬春季节发病	1.085	0.369	2.959	1.436-6.099	8.643	0.003
发病至就诊 ≤ 24 h	1.136	0.336	3.115	1.612-6.018	11.435	<0.001
轮状病毒感染	1.390	0.456	4.016	1.643-9.816	9.296	0.003

■名词解释

Vesikari Scale评分法: 最初是用来评价轮状病毒胃肠炎的严重程度, 但由于其能综合评价胃肠道不适表现, 故现在也常用来评估腹泻的严重程度。

素($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

腹泻是学龄前儿童的常见疾病^[5], 其多由轮状病毒、肠道腺病毒、诺如病毒、杯状病毒等引起, 故常无特效药物, 若不及时进行诊治则容易发展为重型腹泻, 引起脱水等并发症, 甚至导致死亡。虽然Vesikari Scale评分法最初是用来评价轮状病毒胃肠炎的严重程度, 但由于其能综合评价胃肠道不适表现, 故现在也常用来评估腹泻的严重程度, 其在国外已广泛应用于腹泻病的研究^[6,7], 但国内研究多关注腹泻儿童的流行病学分布及因素分析, 针对重型腹泻患儿的研究较少。本研究调查了368例腹泻儿童的临床资料, 结果提示重型腹泻的发生率为13.6%, 多因素Logistic回归分析, 结果表明, 农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素($P<0.05$)。

本研究中农业户籍的患儿发生重型腹泻的风险是非农业户籍的2.236倍, 这可能与生活环境及习惯有关。费怡等^[8]调查了619例腹泻学龄前儿童的粪便标本, 结果表明诺如病毒和轮状病毒是最常见的病原体, 多因素分析显示前1 wk家中与患胃肠炎的亲人接触、洗果蔬菜用水、使用菜板是腹泻发生的独立危险因素, 而吃水果、接种轮状病毒疫苗是独立保护因素。因此, 父母应该注重儿童的卫生习惯和设施, 减少粪口途径的传播, 降低重型腹泻的发生, 尤其是对于农业户籍患儿而言, 更应该重视改善卫生环境。本研究纳入的368例患儿中有190例(51.6%)发生在冬春季节, 其中重型腹泻发生率为19.5%(37/190), 显著高于夏秋季节的7.3%(13/178), 冬季与春季是重型腹泻的好发季节, 可能是由于这两个季节是病毒与细菌的繁殖期。王宁^[9]调查了318例感染性腹泻的儿童流行病学资料, 结果表明冬季和春季的发

病率分别为50.94%和38.05%, 显著高于其他季节, 故其建议在冬春季节加强对小年龄的农村儿童的防控。

本研究发现发病至就诊时间与腹泻严重程度息息相关, 发病至就诊 ≤ 24 h的儿童患重型腹泻的风险是 >24 h者的3.115倍, 与郭丹丹等^[10]研究结果类似。发病至就诊时间 >24 h者可能导致腹泻的病情加重, 从而更容易出现重型腹泻, 提示医务人员要尤其重视非发病当日就诊的腹泻患儿。值得注意的是本研究发现轮状病毒感染是重型腹泻发生的独立危险因素, 其发生风险是非轮状病毒感染者的4.016倍, OR值高于其他因素, 提示轮状病毒与重型腹泻的发生息息相关。刘海霞等^[11]研究同样表明轮状病毒阳性腹泻儿童的Vesikari Scale评分高于阴性, 重型腹泻的比例也更高, 且住院腹泻儿童的轮状病毒阳性率高于门诊腹泻患儿。国外有研究^[12]报道轮状病毒、隐孢子虫等是发展中国家儿童中重度腹泻的主要病原体。国内也有多个研究^[13-15]报道轮状病毒是腹泻病的主要病原体, 其是一种双链核糖核酸病毒, 主要感染小肠上皮细胞, 导致其损伤而引起腹泻, 其主要表现为渗透性腹泻病, 感染途径主要是粪口途径, 因此, 改善儿童的卫生条件、避免粪口传播是预防重型腹泻的关键。

总之, 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 尤其是对于农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染者要给予针对性的防治。

4 参考文献

- 陈昌辉, 李茂军, 吴青, 石伟. 婴幼儿腹泻病的诊断和治疗. 现代临床医学 2011; 37: 389-397
- 张昕, 高永军, 冯子健, 王子军, 冉陆. 2008年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3370-3375
- 杨帆, 郑毅文, 周有祥, 王云. 重型儿童腹泻病合并高渗血症78例治疗观察. 中外医疗 2013; 32: 84-86
- Huang YF, Liu PY, Chen YY, Nong BR, Huang IF, Hsieh KS, Chen KT. Three-combination

■ 同行评价

本文研究内容实用, 对基层医院有较好的临床参考价值.

- probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 37-42 [PMID: 23632352 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828f1c6e]
- 5 叶光旺. 0-5岁儿童重型、难治性腹泻相关病因分析. *中国社区医师(医学专业)* 2011; 13: 104
- 6 Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, Kaplon J, Marc E, Raymond J, Lebon P, Pothier P, Gendrel D. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 361-368 [PMID: 21128089 DOI: 10.1007/s10096-010-1094-9]
- 7 Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, O'Connell K, Roskind CG, Powell EC, Rao J, Bhatt S, Freedman SB. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 514-519 [PMID: 23676445 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3]
- 8 费怡, 孙乔, 傅益飞, 朱渭萍, 李文先. 浦东新区5岁以下儿童病毒性腹泻感染现状及危险因素研究. *中华疾病控制杂志* 2014; 18: 44-47
- 9 王宁. 儿童感染性腹泻的预防控制措施及对策研究. *中国药物经济学* 2013; 8: 411-412
- 10 郭丹丹, 李洪军, 刘潇潇, 梁研, 高志勇, 王全意, 贾蕾. 北京市5岁以下儿童轻、重型腹泻相关因素分析. *中华疾病控制杂志* 2015; 19: 787-790
- 11 刘海霞, 刘新风, 刘东鹏, 张静, 孟蕾. 5岁以下儿童轮状病毒腹泻流行特征和经济负担评价分析. *中国初级卫生保健* 2014; 28: 90-92
- 12 Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, Wu Y, Sow SO, Sur D, Breiman RF, Faruque AS, Zaidi AK, Saha D, Alonso PL, Tamboura B, Sanogo D, Onwuchekwa U, Manna B, Ramamurthy T, Kanungo S, Ochieng JB, Omore R, Oundo JO, Hossain A, Das SK, Ahmed S, Qureshi S, Quadri F, Adegbola RA, Antonio M, Hossain MJ, Akinsola A, Mandomando I, Nhampossa T, Acácio S, Biswas K, O'Reilly CE, Mintz ED, Berkeley LY, Muhsen K, Sommerfelt H, Robins-Browne RM, Levine MM. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 2013; 382: 209-222 [PMID: 23680352 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2]
- 13 张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平. 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2975-2980
- 14 陆惠强, 李晓萍, 姜妍妍, 周磊, 陈忠伟. 婴幼儿腹泻轮状病毒检测及结果分析. *中华医院感染学杂志* 2010; 20: 210-212
- 15 李俊华, 周帅锋, 刘运芝, 邓志红, 黄威, 李丹地, 张帆, 姚正才, 袁丹, 刘富强, 陈雨, 张红. 2009-2010年湖南省哨点医院婴幼儿病毒性腹泻病原学研究. *实用预防医学* 2012; 19: 337-341

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效

王聪恋, 殷桂香

王聪恋, 殷桂香, 首都医科大学丰台教学医院消化内科 北京市 100071

王聪恋, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的临床及内镜诊治研究。

作者贡献分布: 本研究由王聪恋与殷桂香设计; 研究过程由王聪恋与殷桂香共同完成; 研究所用分析工具、相关参考文献、数据分析由王聪恋提供及完成; 本论文写作由王聪恋完成; 殷桂香审核。

通讯作者: 殷桂香, 副主任医师, 100071, 北京市丰台区丰台镇西安街1号, 首都医科大学丰台教学医院消化内科。
 xiaoyin35551@sina.com
 电话: 010-63811115-2036

收稿日期: 2016-04-24
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis

Cong-Lian Wang, Gui-Xiang Yin

Cong-Lian Wang, Gui-Xiang Yin, Department of Gastroenterology, Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China

Correspondence to: Gui-Xiang Yin, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University, 1 Xi'an Street, Fengtai Town, Fengtai District, Beijing 100071, China. xiaoyin35551@sina.com

Received: 2016-04-24
 Revised: 2016-05-18
 Accepted: 2016-05-23
 Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy of micro-

ecological agents in the treatment of mild and moderate ulcerative colitis.

METHODS: Ninety-six patients with mild and moderate ulcerative colitis who were treated at Department of Gastroenterology of Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2012 to December 2015 were selected, and they were randomly divided into either an observation group or a control group according to the order of admission. Patients in the control group received treatment with mesalazine, while patients in the observation group were treated with mesalazine combined with micro-ecological agents Bifico. All patients were treated for 12 wk. Ulcerative colitis activity index (UCAI) score, serum level of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and clinical efficacy were compared between the two groups after treatment.

RESULTS: Patients' age, gender, severity of disease, UCAI score, serum level of CRP, and ESR did not differ significantly between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, UCAI score, serum level of CRP, and ESR were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 95.8%, which was significantly higher than 79.2% of the control group ($\chi^2 = 4.667, P = 0.031$).

CONCLUSION: In the treatment of mild and moderate ulcerative colitis, mesalazine

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种较为常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 多表现为腹痛、腹泻、黏液性脓血便等, 严重影响患者的生存质量。大量临床研究证实绝大部分 UC 患者存在肠道菌群比例失调, 并且与 UC 的发病密切相关。肠道微生态制剂具有调节肠道菌群平衡, 营养及改善肠道功能的疗效, 其逐渐应用于 UC 的治疗中, 取得了不错的治疗效果。

■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

■ 研发前沿

目前,已有大量临床试验证实炎症性肠病患者肠道内存在不同程度的菌群失衡,通过粪菌移植、微生态制剂治疗等手段来调节肠道内菌群比例、维持正常菌群平衡以协助治疗炎症性肠病是当前消化内科研究的热点。对于微生态制剂治疗的临床效果以及是否存在远期不良反应尚需大量临床试验来进一步验证。

combined with micro-ecological agents can not only correct intestinal microflora disorders and maintain the intestinal micro-environment, but also reduce serum levels of inflammatory cytokines.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Micro-ecological agents

Wang CL, Yin GX. Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2731-2736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2731.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2731>

摘要

目的: 探讨微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的应用价值。

方法: 选取2012-01/2015-12来首都医科大学丰台教学医院消化内科治疗轻、中度溃疡性结肠炎患者96例,根据患者入院顺序进行编号,随机将其分为观察组和对照组。对照组患者接受美沙拉嗪缓释颗粒治疗,观察组患者接受美沙拉嗪+微生态制剂-培菲康治疗,所有患者的疗程均为12 wk。治疗完成后,比较两组患者的溃疡性结肠炎活动指数(ulcerative colitis activity index, UCAI)评分、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平以及临床疗效差异。

结果: 治疗前,两组患者的年龄、性别、病情程度、UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于同组患者治疗前水平,差异具有统计学意义($P<0.05$);此外,观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。同时,观察组的治疗总有效率为95.8%,明显高于对照组的治疗总有效率79.2%,差异具有统计学意义($\chi^2=4.667, P=0.031$)。

结论: 美沙拉嗪联合微生态制剂治疗活动期轻、中度溃疡性结肠炎,可纠正肠道内菌群失调,维持肠道微环境稳态,下调血清炎症因子水平,具有显著的临床疗效。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗; 微生态制剂

核心提示: 本文探讨微生态制剂在治疗轻中度溃疡性结肠炎中的价值,结果显示,美沙拉嗪联合微生态制剂可改善溃疡性结肠炎活动指数评分及血清C-反应蛋白、红细胞沉降率水平,能够纠正肠道内菌群失调,维持肠道微环境稳态,对轻中度溃疡性结肠炎的治疗有一定的价值。

王聪恋, 殷桂香. 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2731-2736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2731.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2731>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种较为常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要表现为大肠黏膜慢性炎症性改变及溃疡病变,多局限于结肠黏膜及黏膜下层,好发于乙状结肠和直肠,病情严重者可累及全部结肠,临床症状多表现为腹痛、腹泻、黏液性脓血便等,严重影响患者的生存质量^[1,2]。目前,UC的发病机制尚不明确,临床治疗多以氨基水杨酸类、免疫抑制剂、激素等药物治疗为主,对于大部分患者临床疗效明显,但存在长期维持治疗、不良反应发生较多的弊端^[3]。随着医务工作者对于UC患者肠道微生态系统的研究不断深入,大量临床研究证实绝大部分UC患者存在肠道菌群比例失调,其与UC的发病密切相关^[4]。由于微生态制剂具有调节肠道菌群平衡,营养及改善肠道功能的作用,其在UC治疗中应用逐渐受到广泛关注。陈瑞红等^[5]对联合应用微生态制剂在治疗UC中的临床疗效及安全性进行相关研究,结果证明微生态制剂联合标准方案治疗UC的有效率及复发率均优于单纯标准方案治疗。首都医科大学丰台教学医院消化内科近年来联合微生态制剂与美沙拉嗪应用于轻中度UC的治疗中,取得了不错的临床疗效,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-12来首都医科大

学丰台教学医院消化内科治疗轻、中度UC患者96例, 其中男性57例, 女性39例, 年龄27-59岁, 平均为 36.8 ± 5.9 岁, 病程3-24 mo, 平均为 14.9 ± 4.1 mo. 根据患者入院顺序进行编号, 随机将其分为观察组和对照组, 其中观察组48例, 男性31例, 女性17例, 年龄27-58岁, 平均为 34.9 ± 7.1 岁, 病程3-19 mo, 平均为 14.6 ± 3.4 mo; 对照组48例, 男性28例, 女性20例, 年龄29-59岁, 平均为 34.9 ± 5.3 岁, 病程5-24 mo, 平均为 15.8 ± 4.6 mo. 两组患者的年龄、性别、病程、病情程度等差异无统计学意义($P>0.05$) (表1). 诊断标准^[6]: 参照2012年由中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的UC诊断标准, 即患者病程多在4-6 wk以上, 反复或持续发作腹泻、黏液性脓血便并伴有腹痛、里急后重及不同程度的全身症状. 结肠镜检查提示: (1)病变从直肠开始, 呈连续性、弥漫性分布, 表现为弥漫性溃疡或糜烂, 黏膜充血、水肿, 血管纹理模糊、紊乱或消失, 病变部位可见出血及脓性分泌物附着; (2)结肠袋囊变浅、变钝或消失以及假息肉、桥形黏膜等. 严重程度分级标准^[7]: 参照美国胃肠病学会的UC诊疗指南进行分级: 轻度(S1)为大便 <4 次/d, 或不伴有脓血便, 无全身中毒表现, 血沉正常; 中度(S2)为病情介于轻度与重度之间; 重度(S3)为血便 >6 次/d, 血沉升高, 伴有发热、心动过速等全身中毒症状. 纳入标准: (1)符合溃疡性诊断标准的患者; (2)病情分级程度为轻、中度的患者. 排除标准: (1)合并肠结核、肠痢疾等结肠细菌性感染疾病者; (2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (3)治疗前1 mo使用过免疫抑制剂或皮质激素治疗者; (4)重度UC患者; (5)孕妇或哺乳期患者. 应用于本次研究中的药物分别为美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药集团, 注册证号: H20100063, 500 mg/袋)及培菲康[双歧杆菌、乳酸杆菌、粪链球菌三联活菌散(上海信谊药厂有限公司, 国药准字S10970105, 210 mg/粒)].

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均接受饮食调整, 即以清淡饮食为主, 少食多餐. 对照组患者接受美沙拉嗪缓释颗粒(1.0 g/次, 4次/d)治疗, 观察组患者接受美沙拉嗪+三联活菌散(4粒/次, 2次/d)

治疗. 两组患者均接受12 wk的治疗, 治疗期间所有患者均未接受免疫抑制剂、糖皮质激素、抗菌药物等治疗. 完成治疗后从临床症状改变情况、复查肠镜、血沉等方面进行疗效评定.

1.2.2 观察指标: 根据溃疡性结肠炎活动指数(ulcerative colitis activity index, UCAI)评分法^[8], 治疗前后分别由患者每日大便次数、血便次数、血红蛋白等方面进行评分; 同时检测两组患者在治疗前后的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR).

1.2.3 疗效评定: 治疗完成后, 根据患者临床症状改变情况及大便镜检进行疗效评定^[6]. 显效: 临床症状、体征消失, 大便的性状以及日均次数基本恢复正常, 粪便显微镜检查无红细胞及白细胞, 结肠镜检查提示肠黏膜大致正常. 有效: 临床症状、体征基本消失或明显改善, 大便成形, 2-4次/d, 粪便显微镜检查提示红细胞 <10 个/HP、白细胞 <10 个/HP, 结肠镜检查提示肠黏膜轻度炎症及假性息肉形成. 无效: 临床症状及结肠镜检查结果无明显好转或加重. 总有效率 = (显效例数+有效例数)/患者总数 $\times 100\%$.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计检验. 一般计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 的形式表示. 两组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的UCAI评分及血清CRP、ESR水平比较 治疗前, 两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于同组患者治疗前水平, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 此外, 观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$) (表2).

2.2 两组患者治疗后的临床疗效比较 完成12 wk治疗后, 根据患者临床症状缓解情况及大便镜检结果进行疗效评定, 对照组患者中18例为疗效显著, 20例为有效, 10例为无效, 治疗总有效率为79.2%; 观察组中21例为疗效显著, 25例为有效, 2例为无效, 治疗总有效率为95.8%, 明显

■ 相关报道

McLaughlin等应用16S rRNA基因克隆和测序法分析结肠袋黏膜组织标本, 结果显示UC患者的肠道组织内变形杆菌等致病菌数量显著增加, 而拟杆菌属、柔嫩梭菌属等益生菌数量显著减少. Sang应用以双歧杆菌为主的三联活菌微生态制剂治疗UC患者, 结果证明其可成功缓解UC症状, 并预防UC复发. Sood等通过将147例轻中度活动期UC患者随机分入三联活菌治疗组和安慰剂对照组, 经过3 mo的治疗后两组患者的缓解率分别为42.9%和15.7%.

应用要点

本文对于临床工作中对于轻、中度UC的治疗具有较好的总结及指导意义。

表 1 两组患者一般情况比较 (n = 48)

项目	对照组	观察组	t/χ ² 值	P值
年龄(岁)	36.8 ± 5.9	34.9 ± 5.3	1.660	0.100
性别(男/女)	31/17	28/20	0.396	0.529
病程(mo)	14.6 ± 3.4	15.8 ± 4.6	1.453	0.149
病情程度			0.677	0.411
轻度	19	29		
中度	23	25		

表 2 两组患者治疗前后UCAI评分及血清CRP、ESR水平比较 (n = 48, mean ± SD)

分组	时期	UCAI(分)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
对照组	治疗前	9.4 ± 2.7	48.2 ± 18.4	39.2 ± 8.5
	治疗后	7.3 ± 1.6 ^a	27.9 ± 9.6 ^a	21.4 ± 3.7 ^a
观察组	治疗前	9.1 ± 2.4	51.6 ± 19.7	38.3 ± 7.4
	治疗后	6.4 ± 1.1 ^{ac}	19.5 ± 7.3 ^{ac}	18.7 ± 2.3 ^{ac}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组. UCAI: 溃疡性结肠炎活动指数; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率.

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较 (n = 48)

分组	临床疗效			总有效率(%)
	显效	有效	无效	
对照组	18	20	10	79.2
观察组	21	25	2	95.8
χ ² 值		6.120		4.667
P值		0.047		0.031

高于对照组的治疗总有效率, 且差异具有统计学意义(χ² = 4.667, P = 0.031)(表3).

3 讨论

近年来, UC的发病率呈逐年上升的趋势, 其主要发病人群为20岁以上的成年人, 并集中在20-25岁、50-60岁两个发病高峰期^[9]. 其发病机制尚不明确, 大部分学者认为UC是一种由遗传因素、免疫因素、内分泌因素、肠道微环境因素等致病因素综合作用而导致的消化道慢性非特异性炎症, 其主要病理表现为消化道黏膜慢性损伤, 并伴有体内抑炎因子及促炎因子比例失衡. 相关研究表明, 血清CRP、ESR水平可以反映UC患者病情严重程度, 是临床上判断病情进展的重要指标^[10,11]. 目前对于轻中度UC主要通过免疫抑制剂、氨基水杨酸类、糖皮质激素等药物治疗. 美

沙拉嗪作为新型氨基水杨酸类药物, 其主要有效成分为5-氨基水杨酸, 大量临床研究已证实其在治疗轻中度UC中的确切疗效, 且明显优于传统药物柳氮磺吡啶^[12,13]. 美沙拉嗪的主要药理机制为直接抑制结肠过氧化物酶、前列腺素、白三烯等炎症介质的合成及释放, 并抑制血小板活化因子, 防止脂肪酸氧化, 从而降低消化道黏膜的通透性, 减轻黏膜水肿, 缓解腹痛、腹泻、黏液性脓血便等UC临床症状^[14].

随着医务工作者对UC患者肠道内微环境改变的逐渐重视, 研究表明, UC患者存在肠道内菌群比例改变、肠道生态多样性减少, McLaughlin等^[15]应用16S rRNA基因克隆和测序法分析16例UC患者和8例健康对照者的结肠袋黏膜组织标本, 结果显示UC患者的肠道组织内变形菌门等致病菌数量显著增加, 而

拟杆菌属、柔嫩梭菌属等益生菌数量显著减少。李雄彪等^[16]研究发现, 活动期UC患者的肠道厌氧菌、乳酸杆菌以及革兰阴性菌数量均显著减少, 而需氧菌、肠杆菌数量无明显变化。肠道菌群比例平衡对于维持肠道内稳态至关重要, 不仅能为机体提供营养物质、产生重要的代谢产物, 也可促进机体免疫系统成熟, 尤其胃肠道局部免疫。然而在肠道菌群失调状态下, 肠道内致病菌增多导致内、外毒素分泌增多, 使肠上皮通透性增高; 同时致病菌分泌的免疫抑制性蛋白会导致肠道黏膜免疫失调, 进而增加致病菌侵袭、损伤肠上皮细胞。此外, 某些过度生长的致病菌可影响肠上皮细胞的能量代谢功能, 导致上皮细胞受损, 从而进一步加重患者的肠道局部炎症反应及免疫功能紊乱^[17]。而微生态制剂可通过外源性补充UC患者肠道内减少菌群种类而协助恢复肠道内菌群平衡。同时, 其可与致病菌竞争性黏附于肠道上皮细胞, 促进上皮细胞分泌黏液, 进而提高肠道黏膜的防御功能, 防止病原菌的定植及入侵; 同时, 其可促进抗炎因子分泌, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬作用及非T细胞依赖性IgA的分泌功能^[18]。Sang等^[19]应用以双歧杆菌为主的三联活菌微生态制剂治疗UC患者, 结果证明其可成功缓解UC症状, 并预防UC复发。Sood等^[20]通过将147例轻中度活动期UC患者随机分入三联活菌治疗组和安慰剂对照组, 经过3 mo的治疗后两组患者的缓解率分别为42.9%和15.7% ($P<0.001$)。

本次研究结果显示, 治疗前, 两组患者的年龄、性别、病情程度、UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后均低于同组患者治疗前水平 ($P<0.05$); 观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者 ($P<0.05$)。同时, 观察组的治疗总有效率为95.8%, 明显高于对照组的治疗总有效率79.2% ($P<0.05$)。由此可见, 加用微生态制剂辅助治疗UC, 有助于进一步减轻患者肠道炎症反应, 提高临床治疗有效率。

总之, 美沙拉嗪联合微生态制剂治疗活动期轻、中度UC, 可纠正肠道内菌群失调, 维持肠道微环境稳态, 下调血清促炎因子水平, 具有显著的临床疗效。由于本研究的样本量不算充足, 观察时间较短, 此结论有待大样本、多中心

研究进一步验证。

4 参考文献

- Pichai MV, Ferguson LR. Potential prospects of nanomedicine for targeted therapeutics in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2895-2901 [PMID: 22736912 DOI: 10.3748/wjg.v18.i23.2895]
- 江学良, 崔慧斐. 溃疡性结肠炎. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 136
- 王俊珊, 刘占举. 炎症性肠病的诊断和药物治疗相关指南解读. *医药专论* 2015; 36: 809-813
- 徐伯国, 王英凯, 王策, 孟祥伟, 王丽波. 肠道菌群与溃疡性结肠炎. *中国老年学杂志* 2012; 32: 2665-2667
- 陈瑞红, 李远发, 杨新, 夏冰. 微生态制剂对溃疡性结肠炎疗效的系统评价. *胃肠病学* 2012; 17: 221-225
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385 [PMID: 15233681]
- 严冬梅, 胡仁伟. 溃疡性结肠炎活动指数的临床应用评价. *临床误诊误治* 2011; 24: 16-17
- 王玉芳, 欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. *中华消化杂志* 2006; 26: 368-372
- Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 233-237 [PMID: 21367884 DOI: 10.1258/acb.2010.010093]
- 王慧, 杨勤. 溃疡性结肠炎炎症活动性指标及临床分级研究进展. *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 273-275
- 张智峰, 段志军, 赵钢, 刘丽娜, 王英德. 巴柳氮、美沙拉嗪和柳氮磺吡啶治疗活动性溃疡性结肠炎的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3464-3468
- 柳汝明, 吴斌, 赵雨晋, 唐尧. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 181-186
- 何林芳, 陈卫星. 美沙拉嗪颗粒联合培菲康对溃疡性结肠炎的疗效分析. *中国医药指南* 2013; 11: 453-454
- McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, Clark SK, Tekkis PP, Johnson MW, Parkhill J, Ciclitira PJ, Dougan G, Nicholls RJ, Petrovskaya L. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann Surg* 2010; 252: 90-98 [PMID: 20562611 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e3dc8b]
- 李雄彪, 马庆英, 崔云龙. 益生菌在肠道黏膜损伤修复中的作用. *中华消化杂志* 2007; 27: 359-360
- 廖文艳, 周凌华. 益生菌肠道功能作用机制及研究进展. *中国微生态学杂志* 2011; 23: 184-189
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
- Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH,

■名词解释

益生菌: 主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等, 是人体健康不可缺少的要素, 可以合成各种维生素, 参与食物的消化, 促进肠道蠕动, 抑制致病菌群的生长, 分解有害、有毒物质等。

■同行评价

本研究评价了添加益生菌制剂对UC的疗效影响, 研究设计合理, 方案严谨, 结果表明添加益生菌后可以提高UC的疗效.

Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271]
20 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V,

Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义

王加加, 王巧民

王加加, 王巧民, 安徽医科大学附属医院消化内科 安徽省合肥市 230001

王加加, 主要从事消化内科临床方面的研究。

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程及统计数据由王加加与王巧民共同完成; 写作由王加加完成; 王巧民审核。

通讯作者: 王巧民, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院消化内科。
wqmin928@163.com
电话: 0551-62283171

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-14
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-06-18

Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease

Jia-Jia Wang, Qiao-Min Wang

Jia-Jia Wang, Qiao-Min Wang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiao-Min Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. wqmin928@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-14
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To detect serum 25OHD levels in patients with Crohn's disease, and to analyze the

relationship between serum 25OHD level and clinical parameters of Crohn's disease.

METHODS: Forty-five outpatients or inpatients with Crohn's disease (CD group) and 40 normal controls (NC group) were included in the study. Serum 25OHD levels were measured in all subjects by electrochemiluminescence. Correlation analysis was performed to identify the association between serum 25OHD levels and clinical indices of Crohn's disease. Afterwards, we analyzed the influence of related clinical indices on the level of serum 25OHD.

RESULTS: Serum 25OHD level was significantly lower in the CD group than in the NC group ($12.17 \text{ ng/mL} \pm 6.12 \text{ ng/mL}$ vs $19.56 \text{ ng/mL} \pm 5.69 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 5.738$). The detection rate of 25OHD deficiency was significantly higher in the CD group than that of the NC group (86.7% vs 62.5% , $P < 0.05$, $\chi^2 = 6.649$). Serum 25OHD level was correlated with BMI ($P < 0.05$, $r = 0.508$), CRP ($P < 0.05$, $r = -0.713$), ESR ($P < 0.05$, $r = -0.389$), duration of exposure to sunshine $< 30 \text{ min/d}$ ($P < 0.05$, $r = 0.362$), active disease ($P < 0.05$, $r = 0.384$) and use of remicade ($P < 0.05$, $r = 0.475$). Serum 25OHD level was significantly lower in patients with Crohn's disease whose duration of exposure to sunshine was $< 30 \text{ min/d}$ than in those with a duration of exposure to sunshine $> 30 \text{ min/d}$ ($10.33 \text{ ng/mL} \pm 5.75 \text{ ng/mL}$ vs $14.47 \text{ ng/mL} \pm 5.91 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.371$), in patients who did not use remicade than in those who used remicade ($8.51 \text{ ng/mL} \pm 3.95 \text{ ng/mL}$ vs $14.19 \text{ ng/mL} \pm 6.21 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 3.302$), and in patients with active disease than in those

背景资料

传统上认为维生素D主要参与钙磷代谢, 维持骨骼健康, 但随着科技的发展, 维生素D的免疫调节功能逐渐被认知。维生素D在多种免疫性疾病中起作用, 其中也包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。

同行评议者

肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

■ 研究前沿

近些年来维生素D与炎症性肠病的关系成为研究热点, 本研究通过分析影响CD维生素D水平的相关临床因素, 进一步探讨维生素D与CD之间的关系。

with an inactive stage ($9.36 \text{ ng/mL} \pm 4.43 \text{ ng/mL}$ vs $14.05 \text{ ng/mL} \pm 6.44 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.693$).

CONCLUSION: Patients with Crohn's disease have significantly lower serum 25OHD level than healthy people. Disease activity, duration of exposure to sunshine and use of remicade can affect serum 25OHD levels in patients with Crohn's disease.

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

Key Words: Crohn's disease; Vitamin D; Disease activity; Remicade

Wang JJ, Wang QM. Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2737-2742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2737>

摘要

目的: 了解克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清25OHD水平及其与CD相关临床因素的关系。

方法: 收集2015-11/2016-03在安徽医科大学附属省立医院门诊及住院的CD患者共45例(CD组), 健康体检者40例(NC组), 用电化学发光法检测CD组及NC组的血清25OHD水平, 并进行对比分析; 将血清25OHD水平与CD组临床指标进行相关性分析, 并分析与血清25OHD水平具有相关性的临床指标对血清25OHD的影响。

结果: CD组血清25OHD水平低于NC组($12.17 \text{ ng/mL} \pm 6.12 \text{ ng/mL}$ vs $19.56 \text{ ng/mL} \pm 5.69 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 5.738$). CD组25OHD缺乏的检出率高于NC组(86.7% vs 62.5% , $P < 0.05$, $\chi^2 = 6.649$). 血清25OHD水平与体质指数($P < 0.05$, $r = 0.508$), C反应蛋白($P < 0.05$, $r = -0.713$), 血沉($P < 0.05$, $r = -0.389$), 日照时间是否 $< 30 \text{ min/d}$ ($P < 0.05$, $r = 0.362$), 疾病是否活动($P < 0.05$, $r = 0.384$), 是否使用类克($P < 0.05$, $r = 0.475$)相关。日照时间 $< 30 \text{ min/d}$ CD患者血清25OHD水平低于日照时间 $\geq 30 \text{ min/d}$ 者($10.33 \text{ ng/mL} \pm 5.75 \text{ ng/mL}$ vs $14.47 \text{ ng/mL} \pm 5.91 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.371$); 无类克治疗史的CD患者血清25OHD水平低于有类克治疗史者($8.51 \text{ ng/mL} \pm 3.95$

ng/mL vs $14.19 \text{ ng/mL} \pm 6.21 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 3.302$); 活动期CD患者血清25OHD水平低于缓解期患者($9.36 \text{ ng/mL} \pm 4.43 \text{ ng/mL}$ vs $14.05 \text{ ng/mL} \pm 6.44 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.693$).

结论: CD患者25OHD水平明显低于健康人群, 疾病活动度、日照时间、BMI以及类克治疗可以影响CD患者的25OHD水平。

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

关键词: 克罗恩病; 维生素D; 疾病活动度; 类克

核心提示: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清维生素D水平较健康人群明显降低, 且维生素D缺乏检出率高, 疾病活动度、日照时间、BMI以及类克治疗可以影响CD患者的血清维生素D水平。

王加加, 王巧民. 克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2737-2742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2737>

0 引言

维生素D是一种脂溶性类固醇激素, 被广为所知的是其在调节钙磷代谢方面的作用, 但随着其广泛的生物学效应逐渐被认识, 维生素D与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的关系亦引起了广泛关注. 国外已有研究证实CD患者存在维生素D缺乏, 并分析了影响维生素D水平的因素, 维生素D缺乏与CD患者疾病活动度呈负相关, 补充维生素D可以改善症状, 减轻炎症, 降低疾病活动度. 目前国内对维生素D与CD的相关研究较少, 故本研究通过测定CD患者血清25OHD水平, 并探讨与CD血清25OHD水平相关的临床因素, 旨在探索维生素D在CD防治中的潜在作用和临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-11/2016-03在安徽省立医院门诊就诊及住院的CD患者共45例, 诊断标准依据2012年由中华医学会消化病学分会制定的“炎症性肠病诊断及治疗的共识意见(2012年广州)”。主要结合临床、内镜和组织病理学进行综合分析, 在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上做出诊断. 选取健康

体检者共40例为NC组。排除标准: (1)患影响钙、磷代谢的疾病, 患吸收不良综合征(除CD外), 慢性肝病, 慢性肾病, 除CD以外的其他需要长期服用激素的疾病, 孕妇, 哺乳期妇女; (2)既往3 mo内服用维生素D制剂; (3)非安徽省内的常住人口。所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料的采集: 收集受试者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、平均日照时间、血清25OHD水平、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、用药史, 根据蒙特利尔分型记录CD患者的疾病部位及疾病行为, 使用CD的疾病活动度指数(CD activity index, CDAI)计算CD患者的疾病活动度, 将患者分为缓解期及活动期, CDAI<150分为缓解期, CDAI≥150分为活动期。

1.2.2 检测: 采用罗氏公司的Cobase6000分析仪, 通过电化学发光法测定血清25OHD的水平。根据2011美国内分泌学会《维生素缺乏症: 评估、治疗和预防》循证指南建议使用血清25OHD水平来衡量维生素D状态, 缺乏(25OHD≤20 ng/mL), 不足(21-29 ng/mL), 充足(30-100 ng/mL)。

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件进行统计分析。定量资料组间比较, 对于服从正态分布, 方差齐的资料采用 t 检验, 计数资料之间的比较采用 χ^2 检验。二元正态分布资料采用Pearson相关分析, 不符合二元正态分布的资料使用Spearman相关分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的一般资料对比 CD组45例, NC组40例, 两组之间的年龄, 性别, BMI分布差异无统计学意义($P>0.05$), 但日照时间<30 min/d所占比例差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。CD组患者临床特点统计如下: (1)病程中位数为16 mo; (2)疾病活动度: 缓解期(CDAI<150分): 27例(60%), 活动期(CDAI≥150分): 18例(40%); (3)疾病部位: 仅累及小肠: 13例(28.9%), 仅累及大肠: 8例(17.8%), 大肠、小肠均累及: 24例(53.3%); (4)疾病行为: 非狭窄非穿透: 18例(40%), 狭窄型: 13例(28.9%), 穿

透型: 14例(31.1%); (5)药物治疗史: 5-ASA: 18例(40%), 免疫抑制剂: 23例(51.1%), 类克: 16例(35.6%)。

2.2 CD组与NC组间血清25OHD水平及25OHD缺乏检出率比较 CD组血清25OHD水平低于NC组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 5.738$), CD组的25OHD缺乏检出率高于NC组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $\chi^2 = 6.649$)(表2)。

2.3 血清25OHD水平与各临床指标的相关性分析 相关性分析包括血清25OHD水平与BMI, CRP, ESR, 日照时间是否<30 min/d, 是否为疾病活动期, 是否使用类克治疗相关; 与年龄, 性别, 是否累及小肠, 是否使用5-ASA, 是否使用免疫抑制剂, 是否使用糖皮质激素, 疾病行为是否为非狭窄非穿透型, 是否为狭窄型, 是否为穿透型无关(表3)。

2.4 不同临床指标对血清25OHD水平的影响 日照时间<30 min/d CD患者血清25OHD水平低于日照时间≥30 min/d者($P<0.05$, $t = 2.371$); 无类克治疗史的CD患者血清25OHD水平低于有类克治疗史者($P<0.05$, $t = 3.302$); 活动期CD患者血清25OHD水平低于缓解期患者($P<0.05$, $t = 2.693$)(表4)。

3 讨论

CD是一种可以累及全消化道的慢性炎症性疾病, 目前发病机制不明, 可能为环境因素, 遗传因素, 免疫因素等共同作用所致, 且研究发现维生素D缺乏可能参与CD的发病^[1,2]。维生素D通过其活性形式1,25(OH)₂D刺激维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)发挥作用, VDR是核受体家族中的一员, 而他遍布于全身各个组织细胞, 例如肾脏、甲状腺、肠道、皮肤、免疫细胞、肝脏非实质细胞、胆管上皮细胞^[3]。已有以下证据证实维生素D在CD中的免疫发病机制: (1)维生素D可以增强肠上皮紧密连接的表达, 从而增强肠黏膜屏障功能^[4]; (2)由于巨噬细胞、树突状细胞、活化的T细胞及B细胞等免疫细胞表面均表达VDR, 维生素D与VDR结合可参与介导调节适应性免疫及固有免疫两个方面, 从而影响免疫系统功能^[5]。

据目前统计, 全球大约有10亿以上的人存在维生素D缺乏, 维生素D缺乏已成为全球性重大公共卫生问题^[6]。在CD患者的整个疾病过程中维生素D缺乏很常见, 比例在22%-70%之

■ 相关报道

有研究报道炎症性肠病患者普遍存在维生素D缺乏, 且维生素D缺乏是CD患者生活质量降低和疾病活动度升高的独立危险因素。

■ 创新盘点

影响维生素D水平因素众多, 包括日照, 地理位置, 疾病活动度, 药物治疗等, 本文通过对比研究分析可能的影响因素。

表 1 受试者资料特点

项目	CD组	NC组	P值
n	45	40	—
年龄(岁)	30.44 ± 7.07	32.2 ± 8.27	0.294
男/女	25/20	21/19	0.778
BMI(kg/m ²)	20.10 ± 2.31	20.94 ± 1.45	0.051
日照时间[n(%)]			0.000
<30 min/d	25(55.6)	16(40.0)	
≥30 min/d	20(44.4)	24(60.0)	

BMI: 体质质量指数. CD组: 克罗恩病组; NC组: 正常对照组.

表 2 两组间血清25OHD水平比较

分组	n	均值(ng/mL)	缺乏[n(%)]	不足[n(%)]	充足[n(%)]
CD组	45	12.17 ± 6.12 ^a	39(86.7) ^a	5(11.1)	1(0.22)
NC组	40	19.56 ± 5.69	25(62.5)	11(27.5)	4(10.0)

^aP<0.05 vs NC组. CD组: 克罗恩病组; NC组: 正常对照组.

表 3 血清25OHD水平与CD患者临床指标相关性

临床指标	r值	P值
年龄(岁)	0.010	0.946
男	0.045	0.770
BMI(kg/m ²)	0.508	0.000
日照时间是否<30 min	0.362	0.015
是否活动期	0.384	0.009
CRP(mg/L)	-0.713	0.000
ESR(mm/L)	-0.389	0.008
是否累及小肠	0.027	0.867
是否使用5-ASA	0.033	0.260
是否使用糖皮质激素	0.131	0.503
是否使用免疫抑制剂	0.154	0.312
是否使用类克	0.475	0.001
是否非狭窄非穿透	0.066	0.665
是否狭窄	0.113	0.459
是否穿透	0.041	0.791

BMI: 体质质量指数; CRP: C反应蛋白; ESR: 血沉.

间不等^[7]. 本病例对照研究发现在CD组及NC组中均存在维生素D缺乏, 缺乏检出率分别为86.7%、62.5%, 提示并支持了维生素D缺乏在普通人群较为常见, 而在CD患者中尤为突出, 而本研究结果高于文献报道^[7], 原因可能是由于本研究所有病例采血时间均在日照不足的冬季, 故整体维生素D水平偏低, 且本研

表 4 CD患者不同临床指标对血清25OHD水平的影响

临床因素	n	25OHD(ng/mL)	P值
日照时间(min)			0.022
<30	25	10.33 ± 5.75	
≥30	20	14.47 ± 5.91	
类克应用史			0.002
是	16	14.19 ± 6.21	
否	29	8.51 ± 3.95	
活动期			0.010
是(CDAI ≥ 150分)	18	9.36 ± 4.43	
否(CDAI < 150分)	27	14.05 ± 6.44	

CDAI: CD的疾病活动度指数.

究为小样本的单中心研究从而可能导致选择性偏倚.

导致CD患者维生素D缺乏的因素很多, 有文献报道年龄、性别、小肠炎症、糖皮质激素的使用可影响血清25OHD水平^[7-9], 但本研究没有发现血清25OHD水平与年龄、性别、是否累及小肠等相关. 众所周知, 人体维生素D主要通过皮肤受紫外线照射后合成, 本研究发现日照时间<30 min/d的患者血清25OHD水平明显低于日照时间>30 min/d的患者. 本研究亦发现BMI与25OHD水平呈正相关, BMI一定程度上反应了机体的营养状

态, 故随着BMI在一定范围内的增长可以促进25OHD水平的升高, 文献报道BMI ≥ 30 kg/m²为维生素D缺乏的危险因素^[7], 而本研究中所纳入病例BMI最大为29.01 kg/m², 故没有发现该统计学差异。

有大量实验室证据证实维生素D与CD疾病活动度相关。在实验性炎症性肠病小鼠模型中, 维生素D缺乏会导致更加严重的体质量减轻及生长迟缓, 在同样的模型中, 补充维生素D后可以改善小鼠的症状^[10]。在横断面研究及少量的小型临床试验中亦阐述了维生素D及其与CD疾病活动度的关系。Jørgensen等^[11]的研究显示维生素D水平与CD患者的CDAI评分, 血清C反应蛋白水平呈负相关, 国内Tan等^[12]的病例对照研究中显示活动期的CD患者的血清25OHD水平显著低于病情处于缓解期的患者, Ananthakrishnan等^[13]发现维生素D缺乏将会增加CD相关的手术风险及住院治疗率, 且随着血清25OHD水平的降低, 住院治疗率随之增加, 呈现剂量依赖性效应。在一项含有94例CD缓解期患者的临床试验中, 予以补充维生素D的治疗组的疾病复发率较安慰剂组的低^[14]。本研究显示活动期CD患者较缓解期CD患者血清25OHD水平更低, 且血清25OHD水平与活动度指标CRP、ESR均呈负相关, 与既往研究结果相符。

本研究亦发现使用类克治疗的CD患者血清25OHD水平较未使用该药物的患者高。Pichler等^[15]曾报道经类克治疗后的CD患者血清25OHD水平将明显上升, 其原因不仅因为类克促进肠黏膜愈合从而改善了维生素D的吸收, 也与系统性炎症改善有关。在活动期CD患者中, 干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)和活化的T细胞可以促进外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)表面的VDR表达, 而肿瘤坏死因子, IFN- γ 以及白介素-1可以诱导炎症环境中单核细胞表达CYP27B1酶, 该酶的表达可以促进25OHD转换为1,25(OH)₂D, 从而激活VDR后在炎症局部发挥免疫调节作用。活动期CD患者中25OHD水平下降, 但PBMCs、VDR以及CYP27B1代偿性增加以增加1,25(OH)₂D的生成, 类克治疗可以改变以上情况^[16]。

维生素D与CD发病之间的因果关系目前仍不清楚。虽然在动物实验以及流行病学研究

中, 已经有证据证实维生素D在CD发病机制中起作用, 但相对应的临床试验非常有限, 故未来需要大型的随机对照试验来进一步研究其中的因果关系。而且我们认为需要对所有CD患者进行定期检测维生素D水平, 根据检测结果合理的补充维生素D。

应用要点

CD患者普遍缺乏维生素D, 建议临床医生对所有CD患者定期检测维生素D水平, 根据检测结果合理的补充维生素D。

4 参考文献

- 1 Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49-62 [PMID: 21317994 DOI: 10.1177/1756283X10377820]
- 2 Xue LN, Xu KQ, Zhang W, Wang Q, Wu J, Wang XY. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 54-60 [PMID: 22467262 DOI: 10.1002/ibd.22966]
- 3 Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776 [PMID: 18694980 DOI: 10.1210/er.2008-0004]
- 4 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]
- 5 庞圆, 方莹, 周影. 维生素D与炎症性肠病的相关性研究进展. *新医学* 2015; 46: 341-345
- 6 Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 204-205 [PMID: 17234402]
- 7 Basson A. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 438-458 [PMID: 24154811 DOI: 10.1177/0148607113506013]
- 8 Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 324-344 [PMID: 22686333 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05181.x]
- 9 Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinis K, Boulanger AB, Vijeswarapu A, Tanenbaum A, Biancuzzo R, Chen TC, Holick MF. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2116-2121 [PMID: 21910173 DOI: 10.1002/ibd.21595]
- 10 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652 [PMID: 11053501]
- 11 Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heickendorff L, Dahlerup JF. Active Crohn's

■ 同行评价

本文研究通过测定CD患者群体中血清25OHD水平, 探讨与CD血清25OHD水平相关的临床因素, 对于临床CD的防治具有一定意义.

- disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e407-e413 [PMID: 23403039]
- 12 Tan B, Li P, Lv H, Li Y, Wang O, Xing XP, Qian JM. Vitamin D levels and bone metabolism in Chinese adult patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2014; 15: 116-123 [PMID: 24354597 DOI: 10.1111/1751-2980.12118]
- 13 Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, Chen P, Szolovits P, Xia Z, De Jager PL, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Plenge RM, Murphy SN, Liao KP. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1921-1927 [PMID: 23751398 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9]
- 14 Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 377-383 [PMID: 20491740 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355]
- 15 Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr* 2014; 103: e69-e75 [PMID: 24237381 DOI: 10.1111/apa.12448]
- 16 Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC. Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 856-860 [PMID: 24681654 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000016]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

刘娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文撰写、资料收集及文献检索由刘娜完成; 此课题由刘娜与刘希双共同设计; 内镜操作由刘希双、孙学国及路艳艳完成; 审校由刘希双完成。

通讯作者: 刘希双, 教授, 主任医师, 266003, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科, liuxishuang1@sina.com
电话: 0532-82913151

收稿日期: 2016-05-01

修回日期: 2016-05-10

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-18

Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps

Na Liu, Xi-Shuang Liu, Xue-Guo Sun, Yan-Yan Lu

Na Liu, Xi-Shuang Liu, Xue-Guo Sun, Yan-Yan Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2016-05-01

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the discrepancy of pathological diagnosis between tissue biopsy and resection of

colon polyps, and explore the main influencing factors to improve the accuracy of biopsy methods.

METHODS: This study retrospectively analyzed 161 colon polyps from 142 patients who underwent polyp resection at our hospital (patients with polyps of at least 1.0 cm in diameter). The discrepancy in the pathological diagnosis between endoscopic biopsy and resected tissues of colon polyps was evaluated. Factors that contributed to such discrepancy were analyzed.

RESULTS: The concordance rate of pathological diagnosis between endoscopic biopsy and resection was 51% (82/161), and the discrepancy rate was 49% (79/161). The lesion size was the main factor that undermined the diagnostic accuracy of biopsy (1.0-1.9 cm, the discrepancy rate was 42%; ≥ 2.0 cm, the discrepancy rate was 65%; $P < 0.05$).

CONCLUSION: The pathological diagnosis by endoscopic biopsy of colon polyps is of limited accuracy, especially in larger diameter polyps.

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

Key Words: Colon polyps; Endoscopic biopsy; Endoscopic resection; Pathological diagnosis

Liu N, Liu XS, Sun XG, Lu YY. Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2743-2747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2743>

背景资料

随着结肠镜的普及, 结肠息肉发现率也越来越高, 对于直径较大的息肉一般先行活检明确息肉性质后, 再选择合适的息肉处理方式, 但有研究表明, 活检病理准确性低, 因此明确影响活检术准确性的主要因素, 如何提高活检准确性值得探究。

同行评议者

顾国利, 副主任医师, 空军总医院普外科

■ 研究前沿

结肠息肉活检术病理诊断存在局限性, 明确影响其准确性主要因素, 并通过窄带成像技术联合放大内镜(narrow band imaging-magnified endoscope, NBI-ME)靶向活检, 从而减少漏诊、误诊率。可增加NBI-ME、活检术与全瘤切除术病理诊断结果的随机对照研究, 从而更加明确三种方法的准确性。

摘要

目的: 通过分析结肠息肉内镜下活检术与全瘤切除术病理诊断的差异, 探究两者存在差异的主要影响因素及提高活检术准确性的方法。

方法: 回顾性分析在青岛大学附属医院行内镜下息肉切除术的142例患者的资料, 共发现161枚息肉(结肠息肉直径 ≥ 1.0 cm), 评估其活检病理与全瘤切除术病理间差异, 并对造成差异的主要影响因素做相关分析。

结果: 结肠息肉活检病理诊断与切除术后病理诊断一致率为51%(82/161); 不一致率为49%(79/161)。息肉直径为影响活检术准确性的主要因素(1.0-1.9 cm, 病理不一致率为42%; ≥ 2.0 cm, 不一致率为65%, 差别有统计学意义)。

结论: 与全瘤切除术比较, 活检术的病理诊断结果准确性低, 尤其见于直径较大息肉。

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

关键词: 结肠息肉; 活检术; 全瘤切除术; 病理诊断

核心提示: 回顾性分析142例患者的资料, 明确息肉直径是造成活检术与全瘤切除术病理诊断差异的主要因素, 并利用窄带成像技术联合放大内镜靶向活检, 无需增加活检数量, 便可极大的提高活检准确性, 指导结肠息肉的后续处理。

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳. 结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2743-2747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2743>

0 引言

结肠息肉是消化科的常见病、多发病, 其发病隐匿。随着结肠镜的应用增多以及人们健康意识增强, 结肠息肉的发现率越来越高, 人群发生率约为10%^[1]。全结肠镜检查被公认为是结肠肿瘤诊断的金标准^[2], 可以预防大约80%的结肠直肠癌^[3]。而病理诊断可以更好地对息肉性质进行分型, 对治疗方案的选择与随访策略起到至关重要的作用。然而有研究表明, 活检病理与全瘤切除术病理存在一定差异性^[4]。活检病理有一定局限性, 不能代表整个息肉病变特

征。因此, 评估影响活检术准确性的主要因素及如何提高活检术准确性是个值得探讨的问题。本文通过分析患者的结肠镜检查结果及病理诊断结果, 探究内镜下活检术的可靠性及影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青岛大学附属医院崂山区消化内科在2014-10/2015-10行结肠镜检查及治疗的患者资料, 其中142例患者纳入该项研究, 男性96例, 女性46例, 年龄37-84岁, 平均59.67岁 ± 9.1 岁。病例入选标准: (1)行结肠镜检查发现结肠息肉, 并在1-4 wk内行结肠镜下息肉切除术的患者(息肉直径 ≥ 1.0 cm); (2)肠道准备良好, 不影响结肠黏膜的观察; (3)结肠镜到达回盲部; (4)病历资料齐全。病例剔除标准: (1)息肉治疗前未行肠镜下息肉钳夹活检术或息肉切除后息肉没能回收的患者; (2)结肠息肉直径 < 1.0 cm的患者; (3)炎症性肠病、家族遗传性息肉病、P-J综合征; (4)肠道准备不良, 影响黏膜观察及操作的患者; (5)病历资料不齐全。

1.2 方法 所有患者均行结肠镜检查, 认真记录患者息肉的大小、形态、病理、每个息肉取2-4块送病理(息肉大小以活检钳打开时两钳瓣之间的距离约0.6 cm为标准进行估计)。根据山田息肉分型法息肉形态分为无蒂息肉(I型)、亚蒂息肉(II、III型)和有蒂息肉(IV型)^[5]。根据Morson^[6]组织学病理分为: 非腺瘤性息肉、腺瘤性息肉、低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变, 其中腺瘤性息肉又分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合性腺瘤。根据息肉特点选择合适的器械, 设计合理的切除方法, 并将切除的息肉回收送病理。组织病理学检查将肠息肉标本固定于40 g/L甲醛中, 常规石蜡包埋, 4 μ m切片。由青岛大学附属医院病理科专家根据世界卫生组织结直肠肿瘤分类进行审阅^[7]。

统计学处理 数据采用SPSS17.0软件分析, 计数资料采用卡方检验, 一致性检验采用Kappa分析, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 息肉直径与病理诊断结果 直径在1.0-1.9 cm息肉数量占70%, 直径 ≥ 2.0 cm息肉占30%。

■ 相关报道

有研究表明, 活检术病理诊断结果准确性低, 影响其准确性因素多种多样, 包括息肉直径, 活检数量, 息肉部位等, 建议对于结肠息肉要尽早行内镜下息肉切除术。

表 1 息肉直径与病理诊断结果 %*(n1/n)*

息肉直径	一致率	不一致率	合计
1.0-1.9 cm	58(65/112)	42(47/112)	70(112/161)
≥2.0 cm	35(17/49)	65(32/49)	30(49/161)
合计	51(82/161)	49(79/161)	161

表 2 息肉形态与病理诊断结果 %*(n1/n)*

息肉形态	一致率	不一致率	合计
有蒂	57(24/42)	43(18/42)	26(42/161)
亚蒂	52(28/54)	48(26/54)	34(54/161)
无蒂	40(26/65)	60(39/65)	40(65/161)
合计	51(82/161)	49(79/161)	161

直径≥2.0 cm息肉病理结果不一致率(65%)明显高于直径1.0-1.9 cm息肉(42%), 两组差别有统计学意义($\chi^2 = 7.43, P < 0.05$)(表1)。

2.2 息肉形态与病理诊断结果 无蒂息肉占总数40%, 有蒂息肉数量相对较少(26%), 无蒂息肉病理诊断结果不一致率在3种息肉形态中最高(60%), 有蒂息肉不一致率最低(43%), 但组间差别并无统计学意义($\chi^2 = 0.27, 3.01, 1.67, P > 0.05$)(表2)。

2.3 活检病理与全瘤切除术后病理诊断比较 142例患者共发现161枚直径≥1.0 cm息肉。82枚(51%)息肉的活检病理结果与息肉切除术后病理结果一致, 有79枚(49%)息肉不一致。在病理诊断为非腺瘤性息肉、管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、癌变, 术后病理诊断不一致率分别为50%(9/18)、20%(65/81)、30%(19/27)、20%(4/5)、26%(20/27)、33%(6/9)、40%(12/20)。非腺瘤性息肉不一致率最高, 达50%, 活检时非腺瘤性息肉为18例, 全瘤切除术后非腺瘤性息肉为9例, 切除术后有8例非腺瘤性息肉被证实为管状腺瘤, 1例证实为混合型腺瘤; 其次为癌变息肉, 活检时为12例, 全瘤切除术后为20例, 活检时有4例被诊断为高级别上皮内瘤变, 1例诊断为低级别上皮内瘤变, 1例诊断为绒毛状腺瘤, 2例诊断为混合型腺瘤, 不一致率达40%; 管状腺瘤、绒毛状腺瘤的不一致率相对较低, 分别为20%。比较内镜下活检术与全瘤切除术的病理结果, 得到Kappa系数为0.33($P < 0.01$), 两者存在显著

的不一致(表3)。

3 讨论

目前对胃肠道息肉的处理尚无统一标准, 青岛大学附属医院一般先行息肉活检, 待病理明确后, 再行内镜下息肉切除术。然而息肉活检病理结果准确性较低, 并不能反映整个息肉性质^[8,9]。据统计, 结肠腺瘤癌变率为1.7%-20.8%^[10]。所以, 单纯凭借活检诊断息肉性质, 容易产生漏诊、误诊, 不利于结肠息肉后续的治疗和追踪随访。因此, 探究影响活检术准确性的主要因素, 提高活检阳性率尤为重要。

本研究发现直径较大的息肉, 活检时钳取的组织更不能代表整个腺瘤, 原因可能是大息肉包含多种组织成分, 且分布不同, 活检时钳取组织较局限所致, 而且直径超过2.0 cm被认为是腺瘤性息肉恶变的危险因素^[11]。因此, 对于直径≥2.0 cm息肉更加小心, 可多部位取活检, 英国胃肠病推荐对于直径>1.0 cm息肉, 内镜下取3-4块活检标本^[12]; 有蒂息肉、亚蒂息肉和无蒂息肉之间比较, 无蒂息肉是最常见的息肉形态(40%), 其病理结果不一致率高达60%, 有蒂息肉相对少见(26%), 不一致率也是最低的(43%), 但三者差别并无统计学意义, 这可能与本研究样本量过少, 缺乏对相关危险因素的大样本随机对照研究有关。因此, 对于常见的无蒂息肉也需要特别小心; 在病理诊断不一致性中, 炎性息肉占有最高比率(50%), 可能因为直径≥1.0 cm的息肉, 炎性、增生性较少, 且一部分伴有肠道黏膜炎症改变, 易诊断为非腺瘤性息肉。

从上表中也可以看出, 不论是活检术还是全瘤切除术, 管状腺瘤数量最多(65/161), 所以管状腺瘤是最常见的息肉性质。单纯的绒毛状腺瘤较少见(4/161), 一般都是以管状绒毛状腺瘤形式混合存在。在进展期腺瘤当中, 活检时构成比明显少于全瘤切除术的构成比, 尤其是癌变息肉不一致率高达40%, 与国外报道42%大体一致^[13]。说明在活检时容易低估息肉的危险性。对于进展期腺瘤, 应尽早行全瘤切除术, 防止息肉恶变。

本研究中, 内镜下活检术与全瘤切除术病理诊断的一致性为51%, 低于彭春燕等^[14]一致性58%, 可能与息肉直径较大有关。内镜下161例息肉活检病理与全瘤切除后病理诊断差异

■ 创新点

活检术影响着结肠息肉的后续处理, 但是其准确性较低, 不能代表整个息肉的病变特征, 如何提高其准确性? 本文系统的分析了影响活检术准确性的主要因素, 并且例证了NBI-ME对于诊断结肠息肉性质优越性, 靶向活检, 提高活检阳性率, 指导息肉后续治疗。

应用要点

通过分析影响活检术准确性的主要因素,在实际工作中,对于这些危险因素要更加小心,避免活检时漏诊、误诊,对于NBI-ME提示的进展期腺瘤,要尽早行内镜下息肉切除术,防止息肉恶变。

表 3 内镜下活检病理与全瘤切除术后病理诊断比较 (n)

内镜下活检术病理	全瘤切除术后病理							合计
	非腺瘤性	管状腺瘤	混合型	绒毛状	低级别	高级别	腺癌	
非腺瘤性	6	11	1	0	0	0	0	18
管状腺瘤	3	47	14	1	12	4	0	81
混合型	0	2	7	1	5	2	2	19
绒毛状	0	0	0	1	1	2	1	5
低级别	0	5	5	1	8	0	1	20
高级别	0	0	0	0	1	1	4	6
腺癌	0	0	0	0	0	0	12	12
合计	9	65	27	4	27	9	20	161

较大,还可能与以下几方面有关:不同医院内镜设备不同,内镜医师操作熟练程度不同、活检部位、活检深浅、活检组织的大小、肿瘤生长方式与深度、肿瘤生长速度、钳取时组织破坏程度和病理医生的诊断标准等。因此,为避免肠镜的漏诊率和误诊率,还要结合肠镜所见及临床资料进行全面分析。

既然钳夹活检术存在着漏诊率和误诊率,那么我们该如何提高其准确性,以便指导息肉后续处理呢?内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)作为一种“不需染料的色素内镜”^[15],通过对不同波长光波的切换,可分别突出显示黏膜或血管的状态,放大内镜(magnified endoscope, ME)将病灶放大100-200倍,更好的观察结肠黏膜表面腺管开口^[16,17]。ME-NBI能非常有效地靶向检测可疑病变,对活检视野进行直接定位,靶向活检,即使钳夹少量组织,便能极大地提高活检的阳性率;也可以准确区别非腺瘤性及腺瘤性息肉,鉴别良、恶性病变^[18,19],为结肠息肉及其癌前病变的性质做出实时诊断,指导内镜下活检及治疗。据统计,其诊断病变是否为肿瘤性的准确率、敏感性和特异性分别为95.4%、98.0%和92.0%^[20]。

除此之外,即使是直径<0.5 cm的息肉,也存在活检病理与切除术后病理不符的现象^[21]。对于结肠多发的小息肉若逐个活检则会增加医护人员的工作量,相应地,不适宜的活检和治疗可增加患者的经济负担和痛苦,而且活检后不利于肠道黏膜观察,增加漏诊率。ME-NBI不仅可以明确息肉性质,也可以提高腺瘤的发现率,尤其是那些小型的(直径<0.5 cm)腺瘤,从而避免大量的非必需的活检和对非肿瘤性

病变的移除。

总之,(1)活检术诊断息肉性质不一定可靠,而全瘤切除术后病理诊断准确性高,是后续治疗的关键;(2)息肉直径是影响活检准确性的主要因素,尤其是直径≥2.0 cm的息肉钳夹活检术的误诊、漏诊率更高,ME-NBI可以靶向定位活检,无需增加活检数量,便可极大提高活检阳性率;(3)对于结肠多发的小息肉可通过NBI定位漏诊的病变,进而明确病变性质,减少非必要的组织活检,已成为胃肠道检查的重要方法。

4 参考文献

- 1 张志梅,王璐,王海燕,孔庆云,杨聪颖.结直肠息肉739例临床病理分析.现代诊断与治疗 2012; 23: 1552-1553
- 2 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. Grading of distal colorectal adenomas as predictors for proximal colonic neoplasia and choice of endoscope in population screening: experience from the Norwegian Colorectal Cancer Prevention study (NORCCAP). *Gut* 2003; 52: 398-403 [PMID: 12584223]
- 3 Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2866-2877 [PMID: 17227527]
- 4 Zhang Q, Lian ZY, Chen ZY, Wang Z, Chen Cd, An SL, Gong W, Zhi FC, Liu Sd. Low discrepancy between tissue biopsy plus magnifying endoscopy with narrow-band imaging and endoscopic resection in the diagnosis of gastric epithelial neoplasia (STROBE). *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1092 [PMID: 26166094 DOI: 10.1097/MD.0000000000001092]
- 5 Fukutomi H. [Endoscopic diagnosis of protruding lesions of the stomach]. *Iryo* 1967; 21: 940-946 [PMID: 5582995]
- 6 Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumors. In: International histological classification of tumors. No. 15. Geneva: World Health Organization, 1976: 67-69
- 7 Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health

- Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of digestive system. No. 2. Lyon: IARC Press, 2000: 105-118
- 8 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 张有珍, 吴白英. 大肠息肉及恶性肿瘤活检与整体病理诊断差异性分析. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 277-279
- 9 Sung HY, Cheung DY, Cho SH, Kim JI, Park SH, Han JY, Park GS, Kim JK, Chung IS. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 190-195 [PMID: 19092673 DOI: 10.1097/MEG0b013e3283140ebd]
- 10 Sakamoto T, Mitsuzaki K, Utsunomiya D, Matsuda K, Yamamura S, Urata J, Kawakami M, Yamashita Y. Detection of flat colorectal polyps at screening CT colonography in comparison with conventional polypoid lesions. *Acta Radiol* 2012; 53: 714-719 [PMID: 22821957 DOI: 10.1258/ar.2012.110685]
- 11 Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 714-717 [PMID: 8677935]
- 12 Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59: 1270-1276 [PMID: 20675692 DOI: 10.1136/gut.2009.182089]
- 13 Nahas SC, Imperiale AR, Araújo SE, Aisaka AA, Sobrado Júnior CW, Habr-Gama A, Pinotti HW. [Villous and tubulovillous adenomas of the colon and rectum. Results in 30 patients]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998; 53: 162-168 [PMID: 9922493]
- 14 彭春燕, 石向阳. 结肠息肉内镜下活检术与切除后的病理诊断比较. 安徽卫生职业技术学院学报 2014; 13: 35-36
- 15 刘志国, 郭学刚, 孙安华, 张宏博, 张筱茵, 吴开春. 内镜窄带成像技术的临床应用体会. 中国消化内镜 2008; 2: 41-48
- 16 Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S, Uraoka T, Sano Y, Horimatsu T, Matsuda T, Oka S, Higashi R, Ishikawa H, Kaneko K. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1099-1107 [PMID: 22441532 DOI: 10.1007/s00535-012-0575-2]
- 17 陈慧芳, 刘志军, 刘徽. 窄带成像技术在大肠息肉诊断中的临床应用. 中国现代医生 2014; 52: 149-150
- 18 黄润全, 黄植强, 谢克亮, 杨育如, 戚良有, 夏羿, 梁善玲. 微探头超声内镜联合放大内镜和窄带成像技术在消化道隆起病变中的临床应用. 广东医学 2011; 32: 2820-2822
- 19 詹丽英, 李志晋, 胡俊, 叶晶珠, 童春华. 内镜智能分光比色放大结肠镜在早期大肠癌及癌前病变诊断中的应用. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 76-77
- 20 Dai J, Shen YF, Sano Y, Li XB, Xue HB, Zhao YJ, Gao YJ, Song Y, Ge ZZ. Evaluation of narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal lesions: is a learning curve involved? *Dig Endosc* 2013; 25: 180-188 [PMID: 23368810 DOI: 10.1111/j.1443-1661]
- 21 刘希双, 刘思良, 王光兰, 戴素美, 张民生, 张翠萍. 结肠良恶性肿瘤的关系及其发病规律. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1235-1238

同行评价

本文对结肠息肉活检和全瘤切除之后的病理结果进行对比, 得出确切的研究结论, 对结肠息肉的临床诊治具有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇

背景资料

贝伐珠单抗或西妥昔单抗联合标准化疗是转移性结直肠癌患者的标准治疗。使用西妥昔单抗前必须检测*K-ras*基因状态, 而贝伐珠单抗疗效不受*K-ras*基因状态影响, 且价格更便宜, 患者经济承受力更高。制定不可切除转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者靶向治疗决策时应综合考虑疗效、安全性、经济等多种因素, 贝伐珠单抗联合各种化疗是mCRC治疗的优化选择。

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

曲颜丽, 副主任医师, 主要从事消化肿瘤综合治疗及化疗。

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目, No. 320.6750.13330.

作者贡献分布: 病例观察与统计分析由曲颜丽完成; 曲颜丽与赛福丁·克尤木负责收集数据; 唐勇负责审核数据; 论文撰写与修改由曲颜丽、赛福丁·克尤木及唐勇完成。

通讯作者: 唐勇, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科. ae717ty@163.com
 电话: 0991-7819112
 传真: 0991-7819116

收稿日期: 2016-04-21
 修回日期: 2016-05-15
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer

Yan-Li Qu, Saifuding·Keyoumu, Yong Tang

Yan-Li Qu, Saifuding·Keyoumu, Yong Tang, Department of Digestive Tumors, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Jie-Ping Wu Medical Foundation for Clinical Research, No. 320.6750.13330.

Correspondence to: Yong Tang, Chief Physician, Department of Digestive Tumors, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous

Region, China. ae717ty@163.com

Received: 2016-04-21

Revised: 2016-05-15

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

METHODS: Seventy-one patients with mCRC treated with bevacizumab combined with chemotherapy at the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from January 2012 to July 2015 were retrospectively analyzed. Clinical efficacy and bevacizumab-related adverse reactions were observed. Efficacy assessment was conducted after at least 2 cycles of bevacizumab therapy. Adverse reactions were recorded in each therapy cycle.

RESULTS: Of 71 patients with mCRC, the response rate (RR) was 29.6% and disease control rate (DCR) was 78.9%. RR and DCR were 35.6% and 88.9% in the first-line treatment group, respectively, and 19.2% and 61.5% in the second-line treatment group, respectively. Median PFS and OS were 8.2 and 20.9 mo in the first-line treatment group, respectively, and 4.4 and 14.7 mo in the second-line treatment group, respectively. PFS of patients with or without maintenance therapy after the first-line treatment was 11.7 and 7.7 mo, respectively ($P < 0.0001$). Adverse

同行评议者

张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

events related to bevacizumab included hypertension, proteinuria and hemorrhage, which were mostly grade 1-2.

CONCLUSION: Treatment of mCRC with bevacizumab plus chemotherapy is effective. The initiation of bevacizumab in the first-line treatment provides long-term survival. The PFS of patients receiving maintenance treatment with bevacizumab is better than that of patients without maintenance treatment. Bevacizumab-related toxicity is mild and can be well tolerated.

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

Key Words: Bevacizumab; Chemotherapy; Metastatic colorectal cancer

Qu YL, Saifuding•Keyoumu, Tang Y. Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2748-2754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2748>

摘要

目的: 观察贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的疗效和安全性。

方法: 回顾分析2012-01/2015-07在新疆肿瘤医院接受贝伐珠单抗联合化疗的mCRC患者71例, 观察其临床疗效和贝伐珠单抗相关的不良反应。至少2个周期贝伐珠单抗治疗后评估疗效, 每周期治疗后记录不良反应。

结果: 71例mCRC患者, 客观缓解率(response rate, RR)为29.6%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为78.9%。一线治疗组RR为35.6%, DCR为88.9%。二线治疗组RR为19.2%, DCR为61.5%。一线治疗组中位无进展生存时间(median progress-free survival, mPFS)和中位总生存时间(median overall survival, mOS)分别为8.2 mo和20.9 mo。二线治疗组的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo。一线化疗后接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P<0.0001$)。与贝伐珠单抗治疗相关的不良反应主要为高血压、蛋白尿和出血等, 绝大多数为1-2级。

结论: 本研究表明贝伐珠单抗联合化疗对mCRC患者是获益的, 一线使用贝伐珠单抗

联合化疗能带来更长生存, 维持治疗可延缓病情进展。与贝伐珠单抗治疗相关的不良反应较轻, 患者的耐受性较好。

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

关键词: 贝伐珠单抗; 化疗; 转移性结直肠癌

核心提示: 我国的结直肠癌发病率上升较快, 而有远处转移的结直肠癌患者, 其5年生存率仅为10%。靶向药物联合化疗已成为转移性结直肠癌患者治疗的重要选择。贝伐珠单抗因具有高效、安全和良好的药物经济性等多重优势, 临床研究表明贝伐珠单抗联合化疗在转移性结直肠癌一线、二线、跨线、维持治疗使用均带来生存获益。

曲颜丽, 赛福丁•克尤木, 唐勇. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2748-2754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2748>

0 引言

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 近年来我国结直肠癌发病呈快速上升趋势, 据中国恶性肿瘤发病和死亡分析显示2012年结直肠癌发病率居第4位, 死亡率居第5位^[1]。确诊为结直肠癌的患者大约50%-60%发生转移, 而且其中的80%-90%为不可切除肝转移, 需要接受全身治疗。临床研究显示靶向联合化疗使转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者生存可延长至30 mo^[2], 指南推荐单纯化疗或与靶向药物联合是姑息化疗基本方案。

血管生成是肿瘤发生发展的关键驱动因素, 血管生成的关键调节因素是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和其受体的相互作用。贝伐珠单抗作为人源化单克隆抗VEGF抗体, 通过阻止VEGF与受体的结合, 抑制肿瘤新生血管生成和内皮细胞增殖, 起到抗肿瘤作用^[3]。由于AVF2107研究^[4]结果FDA于2004年批准贝伐珠单抗联合IFL作为mCRC一线化疗治疗。而后多项RCT研究^[4-10]表明贝伐珠单抗联合化疗在mCRC的各线及维持治疗中均有一定的疗效。本研究回顾性分析新疆肿瘤医院2012-01/2015-07使用贝伐珠单抗联合化疗治疗71例mCRC患者的治疗效果和安

■ 研究前沿

总体上来看, 靶向药物联合化疗治疗转移性结直肠癌患者得到了很大的改善, 生存期较前明显延长。希望在今后的工作中能够明确贝伐珠单抗的疗效预测标志物和最适化疗方案, 使得患者获益最大化, 真正实现肿瘤的个体化治疗。

■ 相关报道

基于大样本量的80405研究显示KRAS野生型的转移性结直肠癌患者一线治疗接受贝伐珠单抗或西妥昔单抗联合用FOLFOX或FOLFIRI均达到了大约29 mo的OS获益. 因此两种药物均为一线治疗中合理的药物.

全性, 现将总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆肿瘤医院2012-01/2015-07收治的应用贝伐珠单抗联合化疗治疗mCRC患者共71例, 患者均有经影像学证实的临床可评价的客观指标, 且接受至少2周期的贝伐珠单抗联合化疗. 所有患者心、肝、肾、骨髓功能基本正常, 心电图基本正常. 其中男性40例(56.3%), 女性31例(43.7%); 中位年龄56岁; 最为常见的远处转移为肝转移(70.4%). 患者基本情况如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者均采用贝伐珠单抗联合化疗, 化疗方案为FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、XELIRI、单药卡培他滨, 贝伐珠单抗为NCCN推荐根据化疗方案给予7.5 mg/kg, 每3 wk重复给药方案, 或5 mg/kg, 每2 wk重复给药方案. 具体如下: (1)mFOLFOX6方案: 奥沙利铂(OXA)85 mg/m² d1, 甲酰四氢叶酸(LV)200 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶(5-Fu)400 mg/m² d1, 5-Fu 2400 mg/m² civ 46 h, q2w; (2)XELOX方案: OXA 130 mg/m² d1, 卡培他滨(Cape)1000 mg/m² bid d1-14, q3w; (3)FOLFIRI方案: 伊立替康(CPT-11)180 mg/m² d1, LV 200 mg/m² d1, 5-Fu 400 mg/m² d1, 5-Fu 2400 mg/m² civ 46 h, q2w; (4)XELIRI方案: CPT-11 100-120 mg/m² d1、8, Cape 1000 mg/m² d1-14, q3w; (5)单药卡培他滨(Cape)方案: Cape 1250 mg/m² d1-14, q3w.

1.2.2 疗效及不良反应评价标准: 按RECIST1.1实体瘤疗效评价标准进行疗效评价, 分为: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD). 以CR+PR计算有效率(response rate, RR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR). 无进展生存时间(progress-free survival, PFS): 化疗开始至肿瘤出现进展或发生因为任何原因的死亡之间的这段时间. 总生存时间(overall survival, OS): 从化疗开始至死亡或末次随访时间. 随访时间为治疗开始至随访截止日期、患者失访或死亡的时间. 不良反应按照美国国立癌症研究所常见毒性分级标准3.0版(NCI-CTC 3.0)进行评价. 对于2 wk方案的患者, 每3个周期行疗效评价. 每个周期均

进行不良反应评价.

1.2.3 随访: 随访方式为电话随访, 随访时间为治疗开始至末次随访时间, 末次随访时间为2016-02-28或死亡、失访时间.

统计学处理 用SPSS16.0软件进行统计学处理, 近期疗效用 χ^2 检验, 生存期采用Kaplan-Meier方法分析, Log-rank方法检验. 当 $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗情况 患者均采用贝伐珠单抗联合化疗, 无失访患者. 全组贝伐珠单抗中位用药4.5 mo(0.75-12.00 mo). 首次联合化疗方案分别为: 以OXA为基础(FOLFOX、XELOX)的41例, 以CPT-11为基础(FOLFIRI、XELIRI)的26例, 采用单药Cape的4例. 一线治疗45例, 二线治疗24例, 三线治疗2例. 一线治疗中71.1%患者采用以OXA为基础化疗方案, 总治疗过程中位贝伐珠单抗用药6.0 mo; 二线治疗中62.5%患者采用以CPT-11为基础化疗方案, 总治疗过程中位贝伐珠单抗用药3.0 mo; 三线治疗患者均采用以OXA为基础化疗方案, 中位贝伐珠单抗用药1.5 mo. 患者治疗情况如表2.

全组患者后续治疗: 一线治疗45例患者中维持治疗者18例, 有41例患者进展, 1例患者死亡, 3例未进展; 二线治疗24例有22例进展, 2例未进展; 三线治疗2例患者均治疗后很快进展. 各线患者进展后的后续治疗如表3.

2.2 近期疗效 因三线患者仅2例, 分析时将二线和三线治疗合并为二线组. 全组患者RR为29.6%, DCR为78.9%; 一线治疗组RR为35.6%, DCR为88.9%. 二线治疗组RR为19.2%, DCR为61.5%. 一线与二线治疗组RR和DCR有统计学差异(P 值分别为0.014, 0.007)(表4).

2.3 远期疗效 至随访结束(2016-02), 65例(91.5%)患者病变进展, 49例(69.0%)患者死亡. 中位的随访时间为14.9 mo(2.7-32.5 mo). 全组患者中位PFS(mPFS)和中位OS(mOS)分别为7.2 mo和19.0 mo. 一线治疗组患者mPFS和mOS分别为8.2 mo和20.9 mo. 二线治疗组患者的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo(表5). 一线化疗后维持治疗者18例, 接受维持治疗与未接受维持治疗的PFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P < 0.0001$)(图1).

2.4 不良反应评价 71例患者均可评价不良反

表 1 71例mCRC患者临床一般特征

项目	n	百分比(%)
性别		
男	40	56.3
女	31	43.7
年龄(岁)		
年龄范围	38-76	
中位年龄	56	
ECOG评分(分)		
0	34	47.9
1	35	49.3
2	2	2.8
原发肿瘤部位		
结肠	30	42.3
直肠	41	57.7
病理类型		
高中分化	51	71.8
低分化	16	22.5
黏液、印戒	4	5.6
肿瘤转移部位		
肝	50	70.4
肺	30	42.3
腹膜	10	14.1
淋巴结	21	29.6
骨	12	16.9
其他	16	22.5
原发病灶手术切除		
否	24	33.8
是	47	66.2

mCRC: 转移性结直肠癌。

表 2 71例mCRC患者治疗情况 n(%)

线数	OXA为主	CPT-11为主	Cape
一线	32(71.1)	11(24.4)	2(4.4)
二线	7(29.2)	15(62.5)	2(8.3)
三线	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

mCRC: 转移性结直肠癌; OXA: 奥沙利铂; CPT-11: 伊立替康; Cape: 卡培他滨。

应, 无治疗相关死亡。大多数不良反应与使用化疗药物有关, 无治疗相关死亡。化疗相关不良反应主要表现为恶心呕吐、骨髓抑制、腹泻、乏力、神经毒性、手足综合征等, 大多是1-2级; 3-4级毒性包括骨髓抑制9例(12.7%), 腹泻6例(8.5%), 神经毒性3例(4.2%), 手足综合征1例(1.4%)。应用贝伐珠单抗治疗相关的不良

表 3 贝伐珠单抗联合一线、二线及三线患者进展后的后续治疗

进展后的后续治疗	n(%)
一线	
贝伐珠单抗联合化疗	21(51.2)
化疗	10(24.4)
支持对症	10(24.4)
二线	
贝伐珠单抗联合化疗	5(22.7)
化疗	6(27.3)
支持对症	11(50.0)
三线	
支持对症	2(100.0)

表 4 贝伐珠单抗联合一线、二线治疗组患者的近期疗效

项目	一线组	二线组	合计	P值
疗效				
CR	0	0	0	
PR	16	5	21	
SD	24	11	35	
PD	5	10	15	
RR[n(%)]	16(35.6)	5(19.2)	21(29.6)	0.014
DCR[n(%)]	40(88.9)	16(61.5)	56(78.9)	0.007

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; RR: 有效率; DCR: 疾病控制率。

反应主要有高血压11例(15.5%)、蛋白尿8例(11.3%), 出血6例(8.5%), 心力衰竭1例(1.4%)等。高血压3级毒性2例(在治疗多疗程后出现), 经服用降压药降至正常; 出血表现为便血、牙龈出血、鼻衄、月经期延长并增加, 均程度轻, 对症治疗缓解, 无需停药; 1例患者使用贝伐珠单抗第15次时出现双下肢水肿, 脑尿钠肽(BNP)3540 pg/mL, 诊断心衰, 停药后经对症处理BNP渐降至正常。无动脉血栓、穿孔等发生(表6)。

3 讨论

决定患者预后的因素包括治疗效果、患者耐受性、治疗意愿等, 还有重要一点是经济状况。贝伐珠单抗是医保外药物, 虽有慈善赠药, 仅少部分患者经济可承受。新疆医科大学附属肿瘤医院使用贝伐珠单抗mCRC患者2012年12例, 2013年17例, 2014年23例, 2015-01/2015-07

■ 创新盘点

维持治疗是优化mCRC姑息治疗的重要策略和手段。本研究一线贝伐珠单抗联合化疗患者病情好转或稳定后, 采用贝伐珠单抗联合单药氟嘧啶类药物接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS有明显提高($P<0.0001$)。

应用要点

对转移性结直肠癌患者一线使用贝伐珠单抗联合化疗较二线能给患者带来更长生存; 对治疗有效或稳定患者维持治疗可延缓病情进展. 治疗前全面评估, 排除禁忌, 应用贝伐珠单抗是安全的.

表 5 贝伐珠单抗联合一线、二线治疗组患者的远期疗效 (mo)

治疗	mPFS	mOS
全组	7.2(6.1–8.4)	19.0(15.4–22.5)
一线组	8.2(6.2–10.2)	20.9(18.0–23.7)
二线组	4.4(3.4–5.5)	14.7(13.7–15.7)

mPFS: 中位无进展生存时间; mOS: 中位总生存时间.

表 6 贝伐珠单抗联合化疗的不良反应

不良反应	1–2级	3级	4级
高血压	9	2	0
蛋白尿	8	0	0
出血	6	0	0
心力衰竭	1	0	0

19例. 本研究回顾性分析新疆医科大学附属肿瘤医院71例转移性结直肠癌患者应用贝伐珠单抗的疗效和安全性.

贝伐珠单抗与含氟尿嘧啶的标准一线治疗方案联用, 被证明使mCRC患者PFS及OS方面较单用化疗延长生存^[4–6]. BEAT研究^[11]表明贝伐珠单抗联合不同双药化疗方案(FOLFOX、XELOX、FOLFIRI)均使PFS和OS有一致生存获益. 我国学者研究亦表明一线贝伐珠单抗联合奥沙利铂为主方案(FOLFOX, XELOX)与联合伊立替康为主方案(FOLFIRI)的mPFS和mOS差异无统计学意义^[12]. 在二线治疗中, ECOG3200研究表明在疾病进展后二线接受贝伐珠单抗联合化疗的mCRC患者比单纯化疗有效率高, PFS及OS延长^[7]. ML18147研究显示一线贝伐珠单抗治疗后进展mCRC患者二线继续贝伐珠单抗联合化疗较单纯化疗延长mOS^[8]. 以上临床研究表明贝伐珠单抗联合化疗在mCRC一线、二线、跨线使用均带来生存获益.

本研究mCRC患者贝伐珠单抗联合化疗包括多种以氟尿嘧啶为基础化疗方案, 其中一线组患者的mPFS和mOS分别为8.2 mo和20.9 mo, 患者生存与我国学者研究^[13–15]结果相似, 并接近多个有关贝伐珠单抗关键RCT研究结果^[4,5]. 可能与一线组化疗总中位使用贝伐珠单抗时间为6 mo有关. 二线组患者的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo, 二线患者mPFS与我国

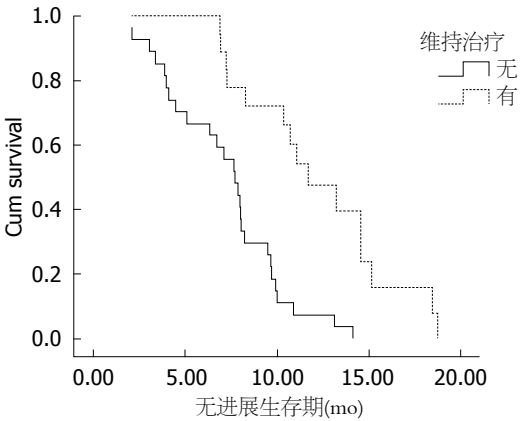


图 1 一线治疗组患者接受维持治疗与未接受维持治疗的疾病进展曲线.

学者研究结果一致^[14], 短于ECOG3200临床研究的mPFS^[7], 分析原因: 二线患者中位贝伐珠单抗用药3.0 mo; 患者二线再进展后30%患者放弃继续治疗, 仅支持对症治疗. 全组病例mPFS是7.2 mo, mOS是19.0 mo, 考虑: 直肠癌占56.5%, 均是不可切除mCRC; 二线及三线患者占36.6%; 全组患者进展后放弃继续治疗占34.8%; 即使进展后继续化疗或联合靶向治疗也存在剂量不足、疗程不够等因素. 从本研究及既往研究来看一线使用贝伐珠单抗联合化疗较二线使用能够给mCRC患者带来更长生存, 同时足剂量、足疗程的治疗是患者生存获益的保障.

维持治疗是优化mCRC姑息治疗的重要策略和手段. CAIRO3研究^[9]和AIO0207研究^[10]表明一线贝伐珠单抗联合化疗后维持治疗显著改善生存, 都支持氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗维持治疗.

2014年后新疆医科大学附属肿瘤医院疾病好转或稳定mCRC患者进行维持治疗. 本研究一线贝伐珠单抗联合化疗患者有18例(40%)病情好转或稳定后采用贝伐珠单抗联合单药氟嘧啶类药物进行维持治疗, 接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P<0.0001$). 本组维持治疗患者PFS长于RCT研究结果^[9,10], 可能原因是病例数较少, 存在偏倚. 本组中一线治疗维持治疗组18例患者中12例存活, 未维持治疗组23例患者仅1例患者存活, 维持治疗组OS尚未达到.

本研究中, 71例接受贝伐珠单抗联合化疗患者的RR为29.6%, DCR为78.9%; 一线

组RR为35.6%, DCR为88.9%, 二线组RR为19.2%, DCR为61.5%, 与我国学者研究^[12-15]结果一致, 可看出贝伐珠单抗联合化疗不论一线还是二线治疗优势在于疾病控制率高, 延缓病情发展。

贝伐珠单抗有关常见不良反应包括高血压、蛋白尿、出血, 少见的不良反应包括血栓栓塞、胃肠道穿孔、伤口愈合综合征、充血性心力衰竭等^[16,17]。本组患者与贝伐珠单抗相关的不良反应是高血压、出血、蛋白尿、心力衰竭等, 大多是1-2级, 耐受性好; 仅有2例3级毒性, 均是高血压, 经服用降压药降至正常; 1例心力衰竭患者在使用贝伐珠单抗第11次(维持治疗)时出现双下肢水肿, BNP 3540 pg/mL, 诊断心衰, 既往无高血压、冠心病史, 停药后经治疗BNP渐降至正常, 提示长疗程使用贝伐珠单抗需谨慎。我们在使用贝伐珠单抗时都是经过慎重选择患者, 对有胃肠道穿孔、感染、肠道明显出血、血栓栓塞、不可控制高血压等患者禁用, 对长疗程使用患者密切观察。因此治疗前全面评估, 排除禁忌, 治疗中密切观察不良反应, mCRC患者应用贝伐珠单抗是安全的。

总之, 本研究表明mCRC患者一线使用贝伐珠单抗联合化疗能给mCRC患者带来更长生存, 足剂量、足疗程的治疗是患者生存获益的保障; 对治疗有效或稳定患者维持治疗可延缓病情进展。本研究不良反应总体耐受性较好, 治疗前全面评估, 排除禁忌, 应用贝伐珠单抗是安全的。今后需开展前瞻性临床研究明确贝伐珠单抗联合化疗的最佳方案和最适宜患者, 实现患者的个体化治疗。

4 参考文献

- 1 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 1-8
- 2 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4]

- 3 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591 [PMID: 18596824 DOI: 10.1038/nrc2403]
- 4 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
- 5 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019 [PMID: 18421054 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930]
- 6 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-1085 [PMID: 24028813 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2]
- 7 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544 [PMID: 17442997 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305]
- 8 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37 [PMID: 23168366 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1]
- 9 Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843-1852 [PMID: 25862517 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3]
- 10 Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G, Stoeckhmer J, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, Quidde J, Trarbach T, Hinke A, Schmoll HJ, Arnold D. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin

■名词解释

维持治疗: 指在既定治疗周期后, 只停用某些可能导致毒性蓄积的药物, 并选择该方案内其他有效、低毒和使用方便的药物继续使用直至进展。目的是采用合适的毒性更小的治疗方案而不降低治疗效果和患者生活质量。

■ 同行评价

回顾了作者所在单位71例转移性结直肠癌患者应用贝伐珠单抗的疗效和安全性, 对于了解贝伐珠单抗在转移性结直肠癌中的应用价值、患者筛选、临床疗效以及维持治疗的应用具有很强的参考价值。

- plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1355-1369 [PMID: 26361971 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X]
- 11 Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847 [PMID: 19406901 DOI: 10.1093/annonc/mdp233]
- 12 Bai L, Zhang DS, Wu WJ, Ren C, Wang DS, Wang F, Qiu MZ, Xu RH. Clinical outcomes of Chinese patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line bevacizumab-containing treatment. *Med Oncol* 2015; 32: 469 [PMID: 25582893 DOI: 10.1007/s12032-014-0469-7]
- 13 林莉, 徐建明, 王岩, 葛飞娇, 刘烈军, 赵传华, 李珊珊, 刘建芝, 李志强. 贝伐单抗联合伊立替康为主方案一线治疗转移性结直肠癌的临床评价. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 786-790
- 14 郭曦, 刘天舒, 余一祎, 周宇红, 陈勇, 庄荣源, 崔越宏. 贝伐珠单抗与化疗药物联合治疗转移性结直肠癌的近期疗效和安全性. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 604-607
- 15 Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, Yu SY, Ba Y, Liang J, Wang D, Qin SK, Wang JJ, He J, Qi C, Xu RH. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011; 30: 682-689 [PMID: 21959045 DOI: 10.5732/cjc.011.10188]
- 16 Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 490-501 [PMID: 19261963 DOI: 10.1345/aph.1L426]
- 17 Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2006; 33: S26-S34 [PMID: 17145522 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.08.001]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的效果

潘昌玲, 陈沂, 吴月红

潘昌玲, 陈沂, 吴月红, 浙江省丽水市中心医院手术室 浙江省丽水市 323000

陈沂, 主管护师, 主要从事术后认知功能障碍方面的研究.

作者贡献分布: 潘昌玲与陈沂进行论文设计、数据分析及论文写作; 吴月红参与数据搜集与分析.

通讯作者: 陈沂, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 浙江省丽水市中心医院手术室. chenyzj2016@sina.com

收稿日期: 2016-03-31

修回日期: 2016-05-04

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-18

Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu, Operating Room, Lishui Center Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi Chen, Nurse-in-Charge, Operating Room, Lishui Center Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. chenyzj2016@sina.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-05-04

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on the postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery and explore the possible mechanism involved.

METHODS: One hundred and sixty-four elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery were enrolled in the study and randomly and equally divided into four groups: Dex group (A), Uli group (B), Dex + Uli group (C) and control group (D). The rate of POCD and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, transforming growth factor- β (TGF- β) and IL-4 were recorded on 1 d and 3 d after surgery.

RESULTS: The administration of dexmedetomidine could decrease the dosage of propofol ($P < 0.05$). The rate of POCD in group D was higher than those in groups A, B and C ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IL-6 in group D group on both 1 d and 3 d after surgery were higher than those in groups A, B and C ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that dexmedetomidine ($r = -0.445$, $P < 0.05$), ulinastatin ($r = -0.426$, $P < 0.05$) and combined treatment ($r = -0.721$, $P < 0.05$) were negatively associated with POCD.

CONCLUSION: The administration of dexmedetomidine combined with ulinastatin may decrease the incidence of POCD in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery.

■背景资料

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力. 目前尚缺乏有效的POCD的预防手段.

■同行评议者

罗素霞, 主任医师, 河南省肿瘤医院消化内科二病区

■ 研发前沿

高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素。术后应激反应状态可引起体内促炎/抗炎系统平衡失调, 增加POCD发生的风险。寻找可靠地抗炎药物进行干预治疗是预防POCD的可行途径之一。右美托咪啶作为常见的镇静药物, 已证实具有明显的抗炎作用。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡。

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

Key Words: Dexmedetomidine; Ulinastatin; Elderly patients; Postoperative cognitive dysfunction; Pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Pan CL, Chen Y, Wu YH. Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

摘要

目的: 探讨右美托咪啶联合乌司他丁对调节体内促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的研究。

方法: 连续性纳入浙江省丽水市中心医院住院治疗的164例行腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者, 随机平均分为4组(A组右美托咪啶组, B组乌司他丁组, C组联合治疗组以及D组对照组)。监测统计术后第1天和第3天POCD的发生率, 血清促炎因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4]水平。

结果: 诱导麻醉前使用右美托咪啶后可以明显减低丙泊酚的使用量($P < 0.05$)。D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组($P < 0.05$)。D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平明显高于其他3组。ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- β 水平均明显高于D组($P < 0.05$)。右美托咪啶($r = -0.445, P < 0.05$), 乌司他丁($r = -0.426, P < 0.05$)联合治疗($r = -0.721, P < 0.05$)干预与POCD呈负相关。

结论: 乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

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

关键词: 右美托咪啶; 乌司他丁; 老年患者; 术后

认知功能障碍; 促炎/抗炎系统

核心提示: 老年患者术后可能会出现定向力、记忆力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。乌司他丁联合右美托咪啶干预治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率。

潘昌玲, 陈沂, 吴月红. 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

0 引言

随着微创技术的不断发展, 腹腔镜由于创伤小等优势, 已经成为了腹部外科手术常见的手术方法。对于老年患者来说, 术后可能会出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD), 流行病学研究发现POCD的发生率为2%-60%之间^[1]。POCD患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力^[2]。高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素^[2]。腹部手术时, CO₂进入腹腔, 会导致脑组织代谢紊乱以及神经损伤, 易诱发POCD^[3]。虽然腹腔镜手术的手术创伤、麻醉时间均优于开腹手术, 但目前仍缺乏证据说明腹腔镜手术能降低老年患者POCD的发生率。右美托咪啶是一类特异性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 常用于手术中辅助麻醉, 具有一定的中枢神经保护作用^[4]。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡, 从而改善机体学习记忆能力^[5]。本研究以右美托咪啶和乌司他丁为干预手段, 以促炎/抗炎系统为切入点, 综合分析164例腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者术后POCD情况, 现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 连续性纳入2013-01/2015-12于丽水市中心医院住院治疗, 行腹腔镜下结直肠癌

手术的老年患者164例, 并随机平均分为4组, 右美托咪啶组(A组, 41例), 乌司他丁组(B组, 41例), 联合治疗组(C组, 41例)以及对照组(D组, 41例)。其中A组患者在手术麻醉诱导前泵入0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪啶负荷剂量, 后以0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续泵入, 手术结束前30 min左右停止。B组患者麻醉诱导前予2 kU/kg乌司他丁, 随后以1 kU/($\text{kg}\cdot\text{h}$)静脉泵入直至手术结束。C组患者同时给予右美托咪啶和乌司他丁。而D组患者给予0.9%氯化钠静脉泵入。入选标准: (1)美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I - II级, 年龄65岁以上, 85岁以下; (2)择期行全麻下腹腔镜结直肠癌手术。排除标准: (1)有精神神经病史, 服用精神类药物; (2)严重心肾呼吸功能不全患者; (3)术前不能顺利完成精神功能测定患者; (4)体质指数(body mass index, BMI) $<18\text{ kg}/\text{m}^2$ 或 $>25\text{ kg}/\text{m}^2$ 的患者; (5)术中死亡。本研究通过浙江省丽水市中心医院伦理委员会审批通过, 所有入选患者及家属签署知情同意书。促炎因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4]均通过ELISA试剂盒检验, 试剂盒均购自南京建成生物科技公司(货号TNF- α : H052; IL-1 β : H002; IL-6: H007; IL-10: H009; TGF β : H034和IL-4: H005)。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 记录术中出血量、胶体及晶体输液量、尿量、手术时间、恢复自主呼吸时间(从术毕到患者恢复自主呼吸)、睁眼时间(从患者恢复自主呼吸到睁眼时间)、拔除气管导管时间(从患者睁眼到拔除气管导管时间); 记录术中使用舒芬太尼, 瑞芬太尼, 维库溴铵, 丙泊粉用量。

1.2.2 神经精神测试评分: 所有入选患者分别在术前1 d和术后第1天和术后第3天3个时间点通过简易智力状态检查法(MMSE)进行神经精神测试评分。由于早期POCD具有昼轻夜重的特点, 本研究的测试时间定为18:00-20:00间进行。若术后评分较术前基础值降低超过2分, 则认为出现POCD。统计术后第1天和第3天POCD的发生率。

1.2.3 促炎因子和抗炎因子检测: 所有入选患

者分别在术前1 d、术后第1天和术后第3天3个时间点留取空腹静脉血, 促炎因子(TNF- α 和IL-6)和抗炎因子(TGF- β 和IL-4)检验方法严格参照试剂说明书完成。

统计学处理 本研究所有数据经SPSS20.0统计学软件综合统计分析。正态分布的计量资料以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示。计量资料正态分布且方差齐者, 比较采用 t 检验或单因素方差分析, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验分析, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验, 二元资料通过Fisher's精确检验分析。通过Pearson和Spearman相关性分析比较右美托咪啶和乌司他丁与POCD等的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中及术后一般情况比较 本研究共纳入164例老年结直肠癌患者, 经腹腔镜行结直肠手术。4组患者在平均年龄、性别分布、BMI、ASA评分以及受教育年限方面均无统计学差异($P>0.05$)。4组患者在腹腔镜手术中的出血量、尿量、晶体量出入量以及胶体输入量方面均无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 麻醉药物用量和手术及恢复期时间比较 在术中麻醉药物使用方面, 如表2所示, 可见诱导麻醉前使用右美托咪啶或联合乌司他丁可以明显减低丙泊酚的使用量($P<0.05$)。使用右美托咪啶或联合乌司他丁的患者睁眼时间延长, 明显高于D组和B组患者($P<0.05$)。

2.3 神经精神测试(MMSE)评分和POCD发生率比较 D组患者术后出现不同程度的MMSE评分下降, 尤其以术后第1天明显($26.5\text{分}\pm 2.7\text{分}$ vs $23.4\text{分}\pm 5.4\text{分}$, $P<0.05$)。其他各组患者术前术后MMSE评分未见明显改变($P>0.05$)。在POCD的发生率方面, 组间比较可见D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组($P<0.05$)。而C组患者POCD发生率方面虽然低于A组和B组, 但未见统计学差异($P>0.05$)。组内比较方面, 4组患者术后第1天和第3天POCD发生率方面无明显统计学差异($P>0.05$)(表3)。

2.4 促炎因子和抗炎因子水平比较 TNF- α 和IL-6方面, 组内比较可见4组患者术后1 d均出现不同程度明显上升($P<0.05$), 而ABC三组患

应用要点

乌司他丁和右美托咪啶作为临床上常用的药物, 其联合治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

■名词解释

POCD: 术后出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为POCD.

表 1 各组术中及术后一般情况比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 /t值	P值
平均年龄(岁)	71.9 ± 8.2	72.4 ± 7.3	73.8 ± 7.5	73.9 ± 8.4	1.047	0.306
性别(男/女)	20/21	19/22	18/23	20/20	2.443	0.118
体质量指数(kg/m ²)	22.5 ± 2.4	23.0 ± 3.4	22.7 ± 2.7	22.5 ± 3.1	1.745	0.186
美国麻醉师协会分级(I/II)	13/28	10/31	14/27	12/29	1.047	0.306
受教育年限(年)	7.3 ± 2.6	7.5 ± 3.4	7.1 ± 3.5	7.3 ± 3.4	2.094	0.147
出血量(mL)	74.2 ± 15.4	78.3 ± 8.2	70.3 ± 15.1	83.0 ± 10.2	1.188	0.276
尿量(mL)	455.2 ± 110.2	478.3 ± 99.3	462.3 ± 121.2	488.9 ± 105.2	1.386	0.239
晶体量(mL)	1102 ± 240	1221 ± 220	1135 ± 292	1114 ± 255	2.178	0.139
胶体量(mL)	750 ± 332	705 ± 289	692 ± 301	742 ± 293	2.376	0.123

表 2 各组患者手术麻醉药物用量比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 值	P值
丙泊酚(mg)	622.2 ± 151.5 ^{ac}	878.8 ± 371.5	607.1 ± 172.7 ^{ac}	932.2 ± 256.8	6.480	0.011
维库溴铵(mg)	14.2 ± 3.2	14.3 ± 2.3	13.6 ± 1.1	14.9 ± 2.2	2.805	0.094
舒芬太尼(μg)	147.1 ± 42.6	164.9 ± 35.2	155.5 ± 52.9	171.8 ± 33.2	2.295	0.129
瑞芬太尼(mg)	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.040	0.153
手术时间(min)	226.3 ± 55.4	271.8 ± 61.2	257.3 ± 74.1	239.5 ± 51.3	1.020	0.312
恢复自主呼吸(min)	11.2 ± 1.2	13.3 ± 5.3	12.3 ± 1.2	12.9 ± 3.2	1.785	0.182
睁眼时间(min)	7.1 ± 2.6 ^{ac}	2.9 ± 1.2	6.0 ± 2.9 ^{ac}	2.8 ± 1.2	5.592	0.018
拔出气管导管(min)	1.9 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.275	0.259

^aP<0.05 vs B组; ^cP<0.05 vs D组.

表 3 各组患者神经精神测试评分和POCD发生率比较 (n = 41)

分组	MMSE术前评分(分)	MMSE术后评分(分)		POCD发生率[n(%)]	
		1 d	3 d	1 d	3 d
A组	26.6 ± 2.5	25.9 ± 3.9	26.7 ± 3.8	7(17.1) ^a	4(9.8) ^a
B组	25.5 ± 3.7	26.1 ± 6.4	26.9 ± 4.5	5(12.2) ^a	3(7.3) ^a
C组	26.5 ± 3.3	26.2 ± 2.9	26.5 ± 6.6	3(7.3) ^a	2(4.9) ^a
D组	26.8 ± 2.6	23.2 ± 5.4 ^c	25.9 ± 5.5	13(31.7)	9(22.0)

^aP<0.05 vs D组; ^cP<0.05 vs 术前. POCD: 术后认知功能障碍.

者术后3 d出现明显回落($P<0.05$); 组间比较可见D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平明显高于其他三组, 而C组患者促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平回落明显, 其中术后3 d IL-6水平明显低于B组. 抗炎因子(TGF- β 和IL-4)方面, 组内比较可见ABC组患者术后1 d均出现不同程度下降, 而在术后3 d出现不同程度上升, 但变化未见明显统计学差异($P>0.05$), 但D组患者可见术后抗炎因子(TGF- β 和IL-4)较术前明显下降($P<0.05$), 未出

现上升趋势; 组间比较可见ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- β 水平明显高于D组($P<0.05$), 而C组患者术后3 d IL-4水平明显高于B组患者($P<0.05$)(表4).

2.5 相关性分析 通过Pearson和Spearman相关性分析, 比较不同促炎因子和抗炎因子术前术后差异($\Delta 1$ = 术后1 d-术前; $\Delta 2$ = 术后3 d-术前; $\Delta 3$ = 术后3 d-术后1 d). 右美托咪啶($r = -0.445$, $P<0.05$)和乌司他丁($r = -0.426$, $P<0.05$)干预治疗与POCD呈负相关, 而联合治疗后相关性更加

表 4 两组患者促炎因子和抗炎因子水平比较 ($n = 41$, pg/mL)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 值	P值
TNF- α						
术前1 d	128.7 \pm 35.6	130.4 \pm 44.1	138.7 \pm 59.2	135.8 \pm 39.3	1.936	0.164
术后1 d	149.3 \pm 44.5 ^{ce}	155.5 \pm 35.9 ^{ce}	152.3 \pm 50.7 ^{ce}	169.6 \pm 44.8 ^e	4.672	0.031
术后3 d	105.0 \pm 22.5 ^{ceg}	115.2 \pm 19.4 ^{ceg}	95.3 \pm 26.4 ^{acceg}	155.1 \pm 31.8 ^e	6.040	0.014
IL-6						
术前1 d	473.7 \pm 117.4	454.2 \pm 78.2	432.7 \pm 132.1	464.2 \pm 115.8	1.024	0.312
术后1 d	532.2 \pm 99.1 ^{ce}	554.2 \pm 89.8 ^{ce}	514.7 \pm 80.1 ^{ce}	622.2 \pm 132.2 ^e	6.840	0.009
术后3 d	487.9 \pm 78.2 ^{cg}	500.5 \pm 55.4 ^{ceg}	455.1 \pm 93.5 ^{acceg}	600.1 \pm 101.5 ^e	6.384	0.012
TGF- β						
术前1 d	38.1 \pm 5.9	40.1 \pm 6.4	37.6 \pm 8.2	39.3 \pm 8.4	1.480	0.224
术后1 d	35.1 \pm 11.2 ^c	39.5 \pm 12.5 ^c	35.4 \pm 10.2 ^c	20.5 \pm 12.1 ^e	5.472	0.019
术后3 d	43.0 \pm 9.7 ^c	40.5 \pm 9.0 ^c	40.1 \pm 5.5 ^c	22.0 \pm 9.9 ^e	5.016	0.025
IL-4						
术前1 d	62.5 \pm 9.2	63.8 \pm 7.7	62.9 \pm 12.2	60.0 \pm 13.5	2.392	0.122
术后1 d	55.5 \pm 14.3	53.8 \pm 16.3	55.1 \pm 8.6	49.2 \pm 8.5 ^e	5.590	0.018
术后3 d	62.5 \pm 9.2 ^c	56.8 \pm 7.7 ^c	69.9 \pm 5.9 ^{acceg}	40.0 \pm 11.4 ^e	7.826	0.005

^a $P < 0.05$ vs B组; ^b $P < 0.05$ vs D组; ^c $P < 0.05$ vs 术前; ^d $P < 0.05$ vs 术后1 d. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; TGF- β : 转化生长因子 β .

明显($r = -0.721$, $P < 0.05$). 右美托咪啶($r = -0.339$, $P < 0.05$)、乌司他丁($r = -0.354$, $P < 0.05$)以及联合治疗($r = -0.558$, $P < 0.05$)干预与TNF- α $\Delta 3$ 呈负相关(表5).

3 讨论

老年患者术后精神改变是临床上研究的热点问题. POCD的发病原因以及发病机制至今仍不明确, 而手术麻醉一直被认为是POCD的重要危险因素之一. 早在1955年Bedford^[6]回顾性分析了1193例老年手术患者术后精神改变情况, 结果发现约有10%的患者出现过POCD的表现. 大多数患者症状较轻, 表现为无法正常书写、正确读书以及记忆力下降等. 全麻药物的脑毒性是POCD的病因之一^[7]. 大量的动物实验发现临床常用的麻醉药可以导致不同程度的脑细胞凋亡和坏死, 从而引起神经退行性病变, 而这种损伤与药物的剂量、使用时间密切相关^[8]. 同时, 麻醉可能影响神经细胞内的钙稳态, 麻醉剂可以通过在内质网过度激活三磷酸肌醇受体等影响钙离子释放, 进而导致神经细胞的凋亡与坏死. 麻醉药物还可以影响胆碱能受体的活化, 进而影响不同神经递质的释放与传递, 造成神经功能的紊乱^[9]. 本研究A组患者在诱导麻醉前使

用了小剂量镇静药物右美托咪啶, 明显降低了改组患者术后POCD的发生率. 这可能是由于右美托咪啶与麻醉药物协同作用, 加强了麻醉效果, 使改组患者术中麻醉药物丙泊酚用量明显低于其他组. 术前应用乌司他丁抗炎干预治疗, 结果发现虽然乌司他丁干预并不能减少麻醉药物的使用率, 但是可见减少术后POCD的发生率, 并且这种保护作用在和右美托咪啶联合应用时效果最明显. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁干预治疗与POCD发生呈负相关.

手术创伤和麻醉介导的机体炎症反应可以引起全身急性期反应, 进而引发患者的外周和中枢炎症因子水平改变以及行为学和心理学的病理改变. 本研究发现术后1 d各组患者促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平均有不同程度的上升, 而抗炎因子(TGF- β 和IL-4)不同程度下降. 这可能是由于麻醉可以增加中枢系统炎症的敏感性, 表现为各种促炎因子的表达增加, 神经元活性下降或功能紊乱, 最终导致神经元退化, 记忆力下降等. 而麻醉后体内促炎/抗炎系统平衡严重失调是POCD发生的潜在机制之一^[10-13]. 比如赵敏等^[14]学者回顾性分析老年直肠癌患者POCD发生率与围手术期外周血炎症因子改变情况, 发现术后IL-2

同行评价

本文对比不同药物对老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的影响, 具有一定的临床意义. 文章思路较清晰, 结构合理, 数据基本可靠, 具有一定的创新性.

表 5 相关性分析

项目	POCD	右美托咪啶	乌司他丁	右美托咪啶+乌司他丁
TNF-αΔ1	0.008	-0.008	-0.012	-0.020
TNF-αΔ2	-0.102	-0.112	-0.163	-0.188
TNF-αΔ3	0.006	-0.339 ¹	-0.354 ¹	-0.558 ¹
IL-6Δ1	-0.004	-0.010	-0.011	-0.018
IL-6Δ2	-0.101	-0.001	-0.002	-0.005
IL-6Δ3	0.005	-0.110	-0.098	-0.185
TGF-βΔ1	0.002	0.002	0.002	0.005
TGF-βΔ2	0.003	0.085	0.045	0.101
TGF-βΔ3	-0.001	0.099	0.078	0.132
IL-4Δ1	0.005	0.002	0.002	0.003
IL-4Δ2	-0.002	0.056	0.087	0.121
IL-4Δ3	0.005	0.054	0.101	0.131
右美托咪啶	-0.445 ¹	-	-	-
乌司他丁	-0.426 ¹	-	-	-
右美托咪啶+乌司他丁	-0.721 ¹	-	-	-

¹P<0.05. Δ1 = 术后1 d-术前; Δ2 = 术后3 d-术前; Δ3 = 术后3 d-术后1 d. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子β; POCD: 术后认知功能障碍.

和IL-10水平与POCD发生密切相关. 本研究是对上述研究的补充. 右美托咪啶和乌司他丁均有一定程度的抗炎作用, 能有效降低循环中的IL-6和TNF-α等炎症因子, 拮抗氧自由基和细胞毒性蛋白酶等, 还能结合细菌毒素, 进而减轻组织器官受到的全身炎症反应引起的损伤^[15]. 本研究发现右美托咪啶和乌司他丁干预后患者术后3 d促炎因子(TNF-α和IL-6)回落明显, 抗炎因子(TGF-β和IL-4)也有不同程度的上升, 同时两者联合干预的效果最强. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁与TNF-αΔ3呈负相关. 这提示右美托咪啶和乌司他丁可以明显降低老年直肠癌患者术后促炎因子TNF-α的水平.

本研究以术后1 d和3 d为时间节点观察POCD的发生情况, 由于各种原因限制, 尚缺乏右美托咪啶联合乌司他丁对于老年患者术后更长时间的POCD的研究数据分析, 需要后续进一步大规模临床试验研究.

总之, 本研究发现乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一.

4 参考文献

1 唐霓, 张莹莹, 高云. 术前轻度抑郁症状对老年患

者术后认知功能障碍的影响. 重庆医学 2014; 43: 329-331

2 夏乐强, 王瑛, 陈文亚, 王琰. 老年患者术后认知功能障碍与2型糖尿病及糖化血红蛋白水平的关系. 华西医学 2014; 29: 266-268

3 王景华, 张宏. 术后认知功能障碍炎症反应机制的研究进展. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2014; 9: 326-329

4 朱锋, 谢智凤. 舒芬太尼复合盐酸右美托咪啶对脊柱手术患者术后应激指标及疼痛状态的影响. 海南医学院学报 2014; 20: 135-137, 141

5 谭敬, 朱宇麟, 周荣胜, 张晓琪, 赵鸽, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生和能量代谢的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2014; 35: 89-93

6 Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet 1955; 269: 259-263 [PMID: 13243706 DOI: 10.1016/S0140-6736(55)92689-1]

7 方开云, 何祥, 朱焱, 尚杰, 宋开莲, 莫怀忠, 史静, 刘卫华. 三种评判标准对非心脏手术患者术后认知功能障碍评估的比较. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 564-567

8 邵娴, 张瑾, 邢玉英, 安丽, 崔富春, 吴君娜. 右美托咪啶对妇科腹腔镜手术患者全麻苏醒期的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 49-51

9 黄丽蓉, 何荷番. 不同剂量右美托咪啶预防老年腹腔热灌注化疗患者术后认知功能障碍的效果及机制. 中国老年学杂志 2014; 34: 5711-5712

10 郝学超, 闵苏. 术后认知功能障碍神经炎症机制研究进展. 国际麻醉学与复苏杂志 2014; 35: 47-51

11 夏瑾玮, 钟远, 张中伟, 杨庆良. 老年糖尿病患者的术后认知功能障碍与围术期炎症反应的临床研究. 中华老年心脑血管病杂志 2013; 15: 687-691

12 Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative

- inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1635-1642 [PMID: 26640530]
- 13 曹咏梅, 陈静, 李萍, 黄娟丽, 张璇. 老年糖尿病患者术后认知功能障碍与围术期炎症反应的关系及危险因素. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2647-2649
- 14 赵敏, 张毅, 赵力, 王忠慧. 老年直肠癌患者轻度低温下IL-2、IL-10变化与术后早期认知功能相关性的研究. *昆明医科大学学报* 2013; 34: 96-101
- 15 陈力, 徐世元, 李传翔, 宋伏虎, 王怡. 乌司他丁对老年人胃肠道大手术围术期心脏功能的影响. *南方医科大学学报* 2014; 34: 117-120

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习

朱晓雯, 潘光栋, 刘 强, 卢五昌

■背景资料

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是少见而严重的出血性疾病,表现与血友病甲类似,但发病机制及处理有所不同,必须及时鉴别诊断。本文报道2例外科手术后严重的腹腔内术野出血,再次手术探查未发现血管性出血,进一步检查确诊AH。对于外科手术后术野异常出血的患者,必须警惕此病可能。

朱晓雯, 柳州市人民医院重症医学科 广西壮族自治区柳州市 545006

潘光栋, 刘强, 卢五昌, 柳州市人民医院肝胆胰外科 广西壮族自治区柳州市 545006

朱晓雯, 主治医师, 主要从事外科重症疾病及术后监护的研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, Nos. 桂科青0728120, 桂科自0832276; 柳州市应用技术与开发基金资助项目, No. 2008031424。

作者贡献分布: 收集资料并完成写作由朱晓雯完成; 潘光栋负责诊治、资料收集和文章格式校对; 刘强与卢五昌负责诊治、查找文献。

通讯作者: 潘光栋, 主任医师, 545006。广西壮族自治区柳州市城中区文昌路8号, 柳州市人民医院肝胆胰外科。
pgd hx@126.com
电话: 0772-2662012

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Acquired hemophilia A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature

Xiao-Wen Zhu, Guang-Dong Pan, Qiang Liu, Wu-Chang Lu

Xiao-Wen Zhu, Intensive Care Unit, People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Guang-Dong Pan, Qiang Liu, Wu-Chang Lu, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang

Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nos. 0728120, 0832276; Applied Technology Research and Development Foundation of Liuzhou City, No. 2008031424.

Correspondence to: Guang-Dong Pan, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Liuzhou City, 8 Wenchang Road, Chengzhong District, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pgd hx@126.com

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Acquired hemophilia (AH) is an uncommon severe autoimmune disease caused by the deficiency of clotting factor VIII due to the presence of autoimmune response antibody. Most of AH cases are secondary, with bleeding manifestations similar to those of hemophilia A. Here we report two cases of young patients with HA developing after surgery for congenital choledochal cysts. We also performed a literature review to summarize the pathogenesis, mechanism, clinical features, diagnosis and treatment of this condition.

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

Key Words: Acquired hemophilia A; Surgery operation; Therapeutic effect

Zhu XW, Pan GD, Liu Q, Lu WC. Acquired hemophilia

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2762-2766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2762.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2762>

摘要

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是一种少见而严重的自身免疫性出血性疾病。好发于中老年患者, 往往因产生自身抗凝血因子Ⅷ的抗体而引起八因子缺乏。其出血表现与血友病甲(hemophilia A, HA)相似, AH多数继发于或伴发内科疾病。本文报道2例继发于先天性胆总管囊肿术后的AH年轻患者, 并结合文献, 就其发病原因、发病机制、临床表现、诊断和治疗进行复习讨论, 以提高对其认识。

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

关键词: 获得性八因子缺乏症; 外科手术; 疗效

核心提示: 获得性八因子缺乏继发或伴发于内科疾病, 包括免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠等, 鲜见继发于外科手术后的报道。本文报道2例均为术后出血经常规外科止血效果欠佳而确诊, 疾病诊断均为先天性胆总管囊肿。术后表现为创面渗血且量大的患者应该警惕血液疾病可能, 进一步排除。

朱晓雯, 潘光栋, 刘强, 卢五昌. 先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2762-2766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2762.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2762>

0 引言

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是一种少见而严重的自身免疫性出血性疾病^[1]。好发于中老年患者, 往往因产生自身抗凝血因子Ⅷ的抗体而引起八因子缺乏。其出血表现与血友病甲(hemophilia A, HA)相似, 但其流行病学、发病机制、临床特征及治疗方法与HA完全不同, 极易因误诊而延误病情^[2]。文献报道的AH多数继发于或伴发内科疾病^[2-12]。本文报道柳州市人民医院近年遇到的2例AH继发于外科手术, 结合文献分析其起病特点及诊治教训。

1 病例报告

病例1: 男性, 25岁, 因“持续性右上腹痛1 wk”于2016-01-20入院。查体: 体温38.9℃, 脉搏82次/min, 呼吸20次/min, 血压132/80 mmHg。全身皮肤、巩膜明显黄染。右上腹局部膨隆, 压痛、反跳痛, 胆囊区压痛, 墨菲氏征阴性, 肝脾肋下未及, 肝肾区无叩痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿。白细胞(white blood cell, WBC)15.54×10⁹/L, 红细胞数5.33×10¹²/L; 血红蛋白159.0 g/L; 血小板数152×10⁹/L; 淋巴细胞百分率7.9%; 中性粒细胞百分率91.4%; 肝功能: 总胆红素106.6 μmol/L, 直接胆红素69.1 μmol/L, 总蛋白71.7g/L, 白蛋白43.7 g/L, 球蛋白28.0 g/L; 谷丙转氨酶169 U/L; 谷草转氨酶90 U/L; γ-谷氨酰转氨酶454.3 U/L, 总胆汁酸242.6 μmol/L; 血糖6.64 mmol/L; 总胆固醇1.91 mmol/L; 甘油三酯0.28 mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇1.00 mmol/L; 低密度脂蛋白胆固醇0.78 mmol/L; 5-核苷酸酶21 U/L。超敏C反应蛋白99.34 mg/L。尿淀粉酶1057 U。CA19-9 9633.95单位/L。凝血功能正常。影像学检查发现胆总管囊性扩张(图1A, B)。血培养无细菌生长。诊断: 胆总管囊肿并胆管炎。给予抗感染、退黄、支持、对症治疗1 wk后, 体温下降, 复查血常规、超敏C反应蛋白、淀粉酶基本正常。总胆红素159.0 μmol/L, 直接胆红素108.7 μmol/L, 间接胆红素50.3 μmol/L, 总蛋白60.2 g/L, 白蛋白29.8 g/L, 球蛋白30.4 g/L; 谷丙转氨酶108 U/L; 谷草转氨酶94 U/L; γ-谷氨酰转氨酶176.2 U/L; 总胆汁酸83.6 μmol/L。胆道炎症控制后行胆总管囊肿切除、肝管空肠Roux-en-Y吻合, 术程顺利, 术中出血400 mL。术后第2天起出现腹腔引流液红色, 逐渐增多。家属拒绝再次手术探查止血, 经输血、改善凝血功能、支持治疗, 出血未停止。术后第5天再次手术探查, 发现腹腔大量陈旧性血块, 清除积血后发现术野广泛渗血, 给予纱布填塞止血。术后多次复查活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均明显延长, 从59.7-180.0 s。凝血因子Ⅷ活性4.3%-64.8%, IX: c 79%, XI: c 110%, vWF 61%。经输注冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、新鲜血浆等, 再次纱布填塞, 出血未

■ 研究前沿

AH的发病机制较为清楚, 临床实践中重要的是早期发现, 治疗上除了传统治疗, 近年来强调糖皮质激素的大量、长程使用, 激素疗效差者可以联合应用重组活化Ⅶ因子和小剂量利妥昔单抗。

■ 相关报道

AH少见, 文献报道AH多见于内科疾病且多为个案报道, 但其表现为严重的出血, 若不及时处理, 预后不佳。近年来陆续有伴发于外科手术后的八因子缺乏症, 包括微创手术后的严重异常出血病例。

创新盘点

AH患者体内产生抗八因子的自身抗体而影响凝血。文献报道多为内科疾病继发或伴发。本文报道2例均为继发性先天性胆总管囊肿术后, 先天性胆总管囊肿可能与自身免疫有关, 提示临床医生对于与自身免疫有关的疾病, 患者接受外科手术后出现异常的出血时, 必须警惕此病的可能。

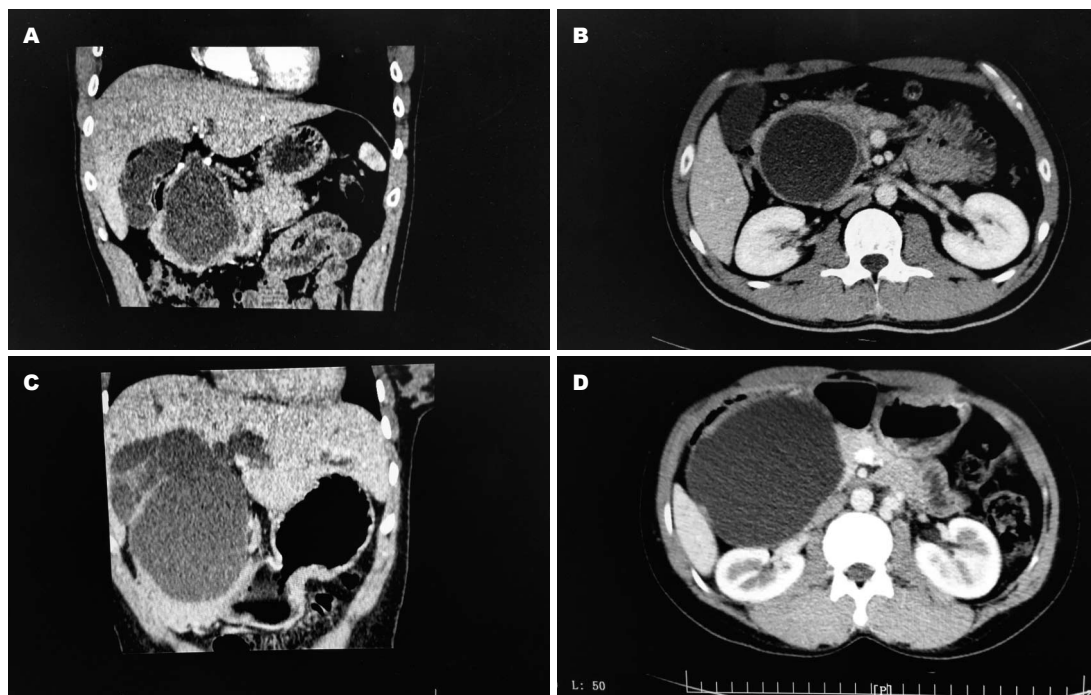


图1 患者腹部CT扫描。A, B: 病例1腹部CT扫描; C, D: 病例2腹部CT扫描。A: 明显扩张的胆总管和胆囊; B: 扩张的胆总管胰腺段; C: 极度扩张的胆总管及胆囊; D: 极度扩张的胆总管胰腺段。

能停止, 抢救无效死亡。

病例2: 男性, 39岁, 因“反复右上腹痛7 d”于2010-07-16入院。疼痛向右侧肩背部放射, 无畏寒、发热。查体: 体温36.7℃, 脉搏80次/min, 血压118/76 mmHg。全身皮肤、黏膜轻度黄染。腹平软, 右上腹轻压痛, 墨菲氏征阴性。辅助检查: 血常规WBC $10.62 \times 10^9/L$; 红细胞计数 $4.68 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白测定143.0 g/L; 血小板计数 $477 \times 10^9/L$; 淋巴细胞百分率15.1%; 中性粒细胞百分率73.7%。总胆红素60.5 $\mu\text{mol/L}$; 直接胆红素49.0 $\mu\text{mol/L}$; 间接胆红素11.5 $\mu\text{mol/L}$; 总蛋白68.2 g/L; 白蛋白40.9 g/L; 球蛋白27.3 g/L; 谷丙转氨酶51 U/L; 谷草转氨酶62 U/L; γ -谷氨酰转氨酶371.9 U/L; 总胆汁酸30.2 $\mu\text{mol/L}$ 。尿淀粉酶1153 U。凝血功能正常。上腹CT检查显示胆囊炎、胆囊结石、胆总管囊肿(图1C, D)。诊断: 胆总管囊肿、胆囊结石、急性胆囊炎。给予抗感染、退黄、支持、对症治疗, 3 d后行胆总管囊肿切除、肝管空肠Roux-en-Y吻合术, 术程顺利, 术中出血1800 mL。术后第1天, 腹腔引流液色红、量多, 复查血常规显示血红蛋白进行性下降, 考虑腹腔内出血, 给予紧急剖腹探查发现腹腔内陈旧性积血约2000 mL, 创面渗血。予以纱布填塞止血。术后复查凝血功能APTT进

行性延长, 明显异常。考虑活动性血友病, 查VIII因子活性7.0。证实诊断, 即予大量激素、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、新鲜血浆等治疗, 腹腔引流逐渐减少、复查APTT逐渐恢复。3 wk后出血停止, 予以激素减量至停用。住院40 d, 痊愈出院。

2 讨论

2.1 病因及发病 AH又称获得性血友病甲(acquired hemophilia A, AHA), 是由于机体形成针对凝血因子VIII的自身抗体而导致凝血异常的一类疾病, 临床少见, 发病率为(1-4)/100万, 但90%的患者会出现致命性的出血, 病死率达8%-22%^[13]。但是, 近年的报道呈增多趋势, 可能与人们对其认识提高而发现有关^[8]。所以有作者认为并非罕见, 可见于各年龄段, 临床表现异质性强, 儿童患者症状较轻。

常见于AHA相关的基础疾病或临床情况包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠等, 另有50%的AHA无确切病因。文献报道与AHA相关的结缔组织病包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、多发性肌炎、ANCA相关血管炎、巨细胞动脉炎等, 且多为个案报道^[5-7]。国内最大宗报道是单中心22例^[8]。临床报道AHA可见于任何年龄, 但最多见于60-80岁

老年人^[13]。本组2例患者均为年轻男性, 无基础内科疾病, 家族中也无先天性血友病病史。因反复胆道感染、黄疸住院手术治疗, 术前常规检查未见异常。术中出血较多, 术后出血表现为引流量多, 经常规输注新鲜血浆、止血等无效。再次手术发现无确切血管性出血才考虑血液性疾病。该2例患者均为先天性胆总管囊肿, 并无自身免疫性疾病。先天性疾病是否与AHA的发病有关, 有待证实。术后发现的AHA, 近年也有文献报道^[14-16], 应该引起注意, 与合并内科疾病的八因子缺乏症不同, 术后患者受到术后出血并发症的影响, 容易混淆诊断, 往往手术医生首先考虑与手术有关的并发症。APTT明显延迟是提示获得性血友病的重要指标。因此, 对于术后引流量多且色红, 经积极输血、改善凝血功能等治疗无改善, 再次手术探查未发现血管性出血的, 高度警惕此症可能, 必须进一步检查, 争取尽早治疗, 以求良好预后。本组病例1, 因为对此病认识不足, 未能早期诊断, 耽误了最佳治疗时机, 教训深刻。

2.2 治疗及预后 AH的出血发生率很高, 一旦确诊, 需要立即治疗。作为手术患者, 最好请血液科专家协助治疗, 补充FVIII时要足量使用, 尤其是抗体滴度低的患者, 同时尽早使用糖皮质激素类药物清除抗体, 清除抗体是治愈本症的根本方法。目前最常用的清除抗体的免疫抑制治疗方案是单用皮质类固醇或者联合应用环磷酰胺, 疗程足够长。有文献报道, 予以大剂量强的松冲击治疗, 至少持续6 wk, 冲击治疗, 可使1/3的患者体内自身抗体清除^[17]。疗效不佳者, 可以使用新型制剂如利妥昔单抗, 可以达到84%的有效率^[18]。对于术后患者, 还要注意免疫抑制剂对伤口愈合的影响以及可能导致消化道出血并发症, 特别是吻合口的愈合受到影响而出现吻合口漏, 注意畅通引流、延迟引流管拔除, 保护胃肠道黏膜。本组例2患者, 使用甲强龙过程中, 术后15 d出现胆漏, 经加强引流, 激素停用16 d后吻合口愈合, 拔除引流管。

使用凝血酶原复合物、新鲜血浆等, 可以促进旁路凝血, 有一定的止血效果, 但要注意引起血栓的风险。按照体质量使用, 有效后及时减量, 不可突然停用。

总之, AH是临床少见的一组疾病, 与HA

有着不同的遗传学及临床特点, 临床医生需要对该类疾病有足够的认识, 做到及时诊断及正确治疗。术后出现者要尽早与手术并发症鉴别诊断, 及时监测FVIII的活性及血清抗体的滴度。

3 参考文献

- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005; 80: 55-63 [PMID: 16138334]
- 孙彩虹, 杜锋蔚, 韦菊英. 获得性八因子缺乏症5例诊治分析. *中华急诊医学杂志* 2015; 24: 103-105
- 薄兰君, 付建非, 顾风英. 获得性血友病1例报告. *中国实用内科杂志* 2001; 21: 376-376
- 李益清, 尹松梅, 聂大年, 王秀菊, 谢双峰, 马丽萍, 吴裕丹. 获得性血友病甲2例报告并文献复习. *新医学* 2008; 39: 665-667
- 郑东辉, 张白玉, 戴列, 吴系美, 莫颖倩. 自身免疫性疾病合并获得性血友病A四例临床分析并文献复习. *中华风湿病杂志* 2009; 13: 719-720
- 冯云路, 郑文洁, 李剑, 张文, 赵岩. 结缔组织病相关获得性血友病甲4例报告并文献复习. *北京医学* 2010; 32: 83-85
- 邓海鸥, 翁建宇, 杜欣. 获得性血友病A六例报告. *中华血液学杂志* 2011; 32: 210-211
- 杨春晨, 余自强, 张威, 曹丽娟, 苏健, 沙萍萍, 白露, 王兆钺, 阮长耿. 单中心22例获得性血友病的回顾性临床研究. *中华血液学杂志* 2015; 36: 107-111
- Notarnicola A, Pesce V, Scaraggi A, Maccagnano G, Vicenti G, Moretti B. Total hip replacement in a patient with acquired haemophilia A: a case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 436-439 [PMID: 21508830]
- Hosoya Y, Matsumura M, Madoiwa S, Zuiki T, Matsumoto S, Nunomiya S, Lefor A, Sata N, Yasuda Y. Acquired hemophilia A caused by factor VIII inhibitors: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 670-674 [PMID: 22890583]
- Forsyth AL, Giangrande P, Hay CR, Kenet G, Kessler CM, Knöbl PN, Llinás A, Santagostino E, Young G. Difficult clinical challenges in haemophilia: international experiential perspectives. *Haemophilia* 2012; 18 Suppl 5: 39-45 [PMID: 22757683]
- Barbara DW, McKenzie KM, Parikh SA, Ashrani AA, Pruthi RK, Burkhart HM, Suri RM, Mauermann WJ. Successful Perioperative Management of Severe Bleeding From Undiagnosed Acquired Factor VIII Inhibitors. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 731-734 [PMID: 24462516 DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.015]
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-255 [PMID: 18463353 DOI: 10.1182/blood-2008-03-143586]
- 杨芳欣, 张海涛. 胃低分化腺癌继发获得性血友病甲1例. *陕西肿瘤医学* 2003; 11: 16-17
- Hollmig ST, Perry AG, Cook J. Acquired hemophilia: a potentially life-threatening etiology of persistent bleeding after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1056-1058 [PMID: 25111435]

应用要点

AH少见但严重, 与血友病甲的治疗不同, 鉴别诊断很重要。临床实践中, 外科手术术后异常出血的患者, 特别是与自身免疫相关的疾病患者, 注意血液病的排查。

■同行评价

本文介绍了一种少见的能引起严重出血的疾病AH, 从发生原因、临床特点、及治疗方面做了详细的描述, 指导外科医生对于术后腹腔内出血的患者及早做出正确的诊断, 有一定的临床意义。

- 16 Plog U. [A 79-year-old patient with severe bleeding after colon surgery and normal global coagulation parameters]. *Internist (Berl)* 2013; 54: 1510-1512 [PMID: 24240605]
- 17 Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl

1: 226-235 [PMID: 21781259 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04309.x]

- 18 赵澜, 徐杨, 赵晔, 张旭辉, 仇惠英, 王兆钺, 吴德沛, 孙爱宁. 小剂量利妥昔单抗联合重组活化VII因子治疗获得性血友病A一例. *中华内科杂志* 2012; 51: 727-728

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

●消息●

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| <p>2016-01-21/23
 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://gicasym.org/</p> <p>2016-02-20/24
 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apasl2016.org/</p> <p>2016-03-04/05
 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://aemg.unige.ch/</p> <p>2016-03-09/11
 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.aihcc.com/</p> <p>2016-03-10/12
 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
 会议地点: 瑞士
 联系方式: http://www.ncgicc.com/</p> <p>2016-03-16/19
 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.sages.org/</p> <p>2016-04-13/17
 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.easl.eu/</p> <p>2016-04-16/20
 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aacr.com.cn/</p> <p>2016-04-30/05-04
 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ascrs.org/</p> <p>2016-05-21/24
 2016年美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ddw.org/</p> <p>2016-05-25/28
 第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
 会议地点: 希腊
 联系方式: http://www.espghancongress.org/</p> | <p>2016-06-03/07
 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://am.asco.org/</p> <p>2016-06-09/12
 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.io-central.org/</p> <p>2016-06-14/17
 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
 会议地点: 捷克
 联系方式: http://www.esgar.org/</p> <p>2016-06-15/18
 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: http://eaes.info/</p> <p>2016-09-14/17
 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.caro-acro.ca/</p> <p>2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: http://www.isucrs.org/</p> <p>2016-10-05/08
 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.aihcc.com</p> <p>2016-10-07/11
 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
 会议地点: 丹麦
 联系方式: http://www.esmo.org/</p> <p>2016-10-15/19
 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.ueg.eu/</p> <p>2016-11-02/05
 2016年亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apdw2016.org/</p> <p>2016-11-14/16
 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aicr-congress.com/</p> |
|---|--|

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

程明亮 教授 博士生导师
贵州医科大学附属医院感染科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

杜雅莉 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

范跃祖 教授 主任医师
同济大学附属同济医院大外科/外科教研室

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

卢根娣 教授
上海长征医院

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

蒋小华 副教授 副主任医师
同济大学附属东方医院胃肠外科

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属第一医院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王晓娣 主任医师
中日友好医院消化内科

魏继福 研究员
江苏省人民医院

文碧秀 教授
中山大学附属第一医院放射治疗科

吴杰 主任医师
武汉市中心医院消化科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

袁红霞 研究员
天津中医药大学

展玉涛 主任医师
首都医科大学附属北京同仁医院消化科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张燕 主任医师
四川大学华西医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

周本杰 主任药师
南方医科大学珠江医院药学部

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科



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



ISSN 1009-3079



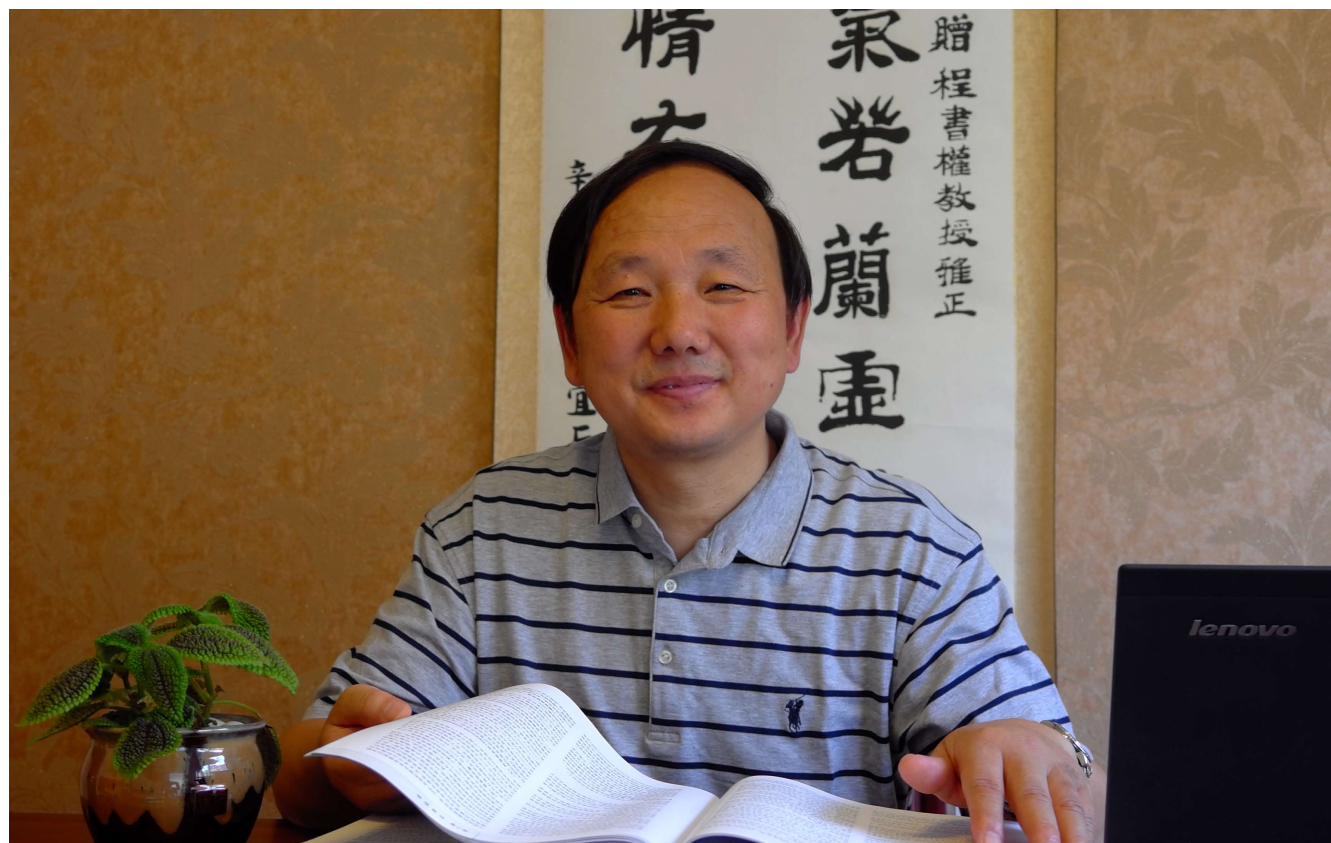
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 28 日 第 24 卷 第 18 期 (Volume 24 Number 18)



18/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
丁学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副教授
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任技师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师

庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副教授
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李妹副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员

吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任医师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵建建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢璐芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目 次

2016年6月28日 第24卷 第18期 (总第530期)

述评

- 2767 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用

周林, 张伟

- 2778 乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展

龚作炯

- 2785 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗

程书权

- 2799 恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景

顾生旺, 吴德平, 李荣清

- 2811 DEAD box家族蛋白与大肠癌

沈翠翠, 黄培

临床研究

- 2817 生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义

刘中元, 张冲, 张黎

文献综述

- 2823 胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗

熊清泉, 王道荣, 梁勇

- 2830 转化治疗在晚期胃癌中的应用

竹永宝, 赵爱光

- 2838 循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用

杨莹, 王峻峰, 李鹏

- 2844 炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷

- 2850 KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响

张惠锋, 王昆华

- 2856 谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题

李庆, 雷招宝

研究快报

- 2862 蟾毒灵调控TGFβ1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾

- 2869 小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕

- 2875 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波

临床经验

- 2881 氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽

- 2886 腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素

曾益林, 倪永锐

- 2892 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红

- 2898 舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用

陈锦, 王新国, 黄利华

- 2903 奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用

钱霄君, 陈巍, 黄黎明

- 2908 中国人肠系膜脂膜炎的临床特点分析344例

程相阵, 张秀英

- 2913 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响

高健, 王祖金, 张建波

- 2918 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲

- 2923 中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用

徐小青, 浦俭斌, 曹勤

病例报告

- 2927 以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例

高仕霖, 张连峰

附 录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志 谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2784 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2868 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2891 《世界华人消化杂志》正文要求
2897 《世界华人消化杂志》栏目设置
2902 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2907 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2917 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2930 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 程书权, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院(桂林市传染病医院, 桂林医学院第三附属医院)肝病科。从事临床工作35年, 对各种传染性疾病的诊断、治疗具有较为丰富的经验。擅长各型病毒性肝炎, 尤其慢性乙型肝炎、丙型肝炎及其并发症、合并症, 乙型肝炎合并结核病、药物性肝病, 营养代谢性肝病, 复杂黄疸等的临床研究。已发表研究论文300余篇, 其中北大核心期刊100余篇。获国家发明专利2项, 省、部级科研成果1等奖1项, 2、3等奖各2项, 市级科技成果奖10余项。主编出版《现代病毒性肝炎防治》、《实用药源性疾病诊断治疗学》、《临床疾病心理学》等著作7部。担任《临床肝胆病杂志》等10种专业期刊编委或特邀审稿人。兼任全国人工肝专家委员会委员、全国肝胆疾病咨询专家、自治区传染病学会常委、桂林市传染病与肝病专业委员会主任委员等多项职务。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2016-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 18 June 28, 2016

EDITORIAL

- 2767 Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells
Zhou L, Zhang W
- 2778 Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment
Gong ZJ
- 2785 Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B
Cheng SQ
- 2799 Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects
Gu SW, Wu DP, Li RQ
- 2811 Role of DEAD box family in colorectal cancer
Shen CC, Huang P

CLINICAL RESEARCH

- 2817 Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms
Liu ZY, Zhang C, Zhang L

REVIEW

- 2823 Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy
Xiong QQ, Wang DR, Liang Y
- 2830 Application of conversion therapy in advanced gastric cancer
Zhu YB, Zhao AG
- 2838 Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer
Yang Y, Wang JF, Li P
- 2844 Factors affecting adherence to treatment in inflammatory bowel disease
Khan RSU, Liu XL, Niu JK, Miao YL
- 2850 Effect of *KRAS* mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer
Zhang HF, Wang KH
- 2856 Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions
Li Q, Lei ZB

RAPID COMMUNICATION

- 2862 Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells via TGF
- β
- 1/smad signaling pathways

Wang SY, Lin J, Xing LK, Chen T

- 2869 Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice

Wang LL, Li SQ, Lu HJ, Ma XQ, Hou SL, Pan YY, Ye QY, Sun XX

- 2875 Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats

Zhang JH, Wang XN, Jiang N, Zhou SL, Feng YX, Liu ZP, Xu Y, Zhou HB

CLINICAL PRACTICE

- 2881 Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis

Wang YM, Wang DC, Shen RJ, Lu HH, Zhang XL

- 2886 Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis

Zeng YL, Ni YR

- 2892 Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Liu B, Zhang GS, Yang MR, Liu Y, Wang HL, Gao SH

- 2898 Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis

Chen J, Wang XG, Huang LH

- 2903 Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery

Qian XJ, Chen W, Huang LM

- 2908 Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases

Cheng XZ, Zhang XY

- 2913 Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival

Gao J, Wang ZJ, Zhang JB

- 2918 Correlation of oral
- Helicobacter pylori*
- infection with gastric
- Helicobacter pylori*
- infection: Implications for eradication

Lou XJ, Shen LN, Chen J, Li L

- 2923 Diagnostic value of neutrophil infiltration in
- Helicobacter pylori*
- infection

Xu XQ, Pu JB, Cao Q

CASE REPORT

- 2927 Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome

Gao SL, Zhang LF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 18 June 28, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 28, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用

周林, 张伟

周林, 张伟, 解放军第八十八医院消化内科 山东省泰安市 271000

张伟, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402337.

作者贡献分布: 周林主要负责该述评的写作及相关参考文献的收集; 张伟对该述评进行审校并提出了宝贵的修改意见, 协助完成最终的稿件.

通讯作者: 张伟, 副教授, 副主任医师, 271000, 山东省泰安市 环山路217号, 解放军第八十八医院消化内科.
chunl188@sohu.com
电话: 0538-8839217

收稿日期: 2016-03-05
修回日期: 2016-03-23
接受日期: 2016-03-29
在线出版日期: 2016-06-28

Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells

Lin Zhou, Wei Zhang

Lin Zhou, Wei Zhang, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, Tai'an 271000, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402337.

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, 217 Huanshan Road, Tai'an 271000, Shandong Province, China. chunl188@sohu.com

Received: 2016-03-05
Revised: 2016-03-23
Accepted: 2016-03-29
Published online: 2016-06-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a key cause of gastric cancer, and gastric cancer stem cells play an important role in the development of gastric cancer. Therefore in this paper, we try to explore the relationship between *H. pylori* infection and stem cells in gastric cancer. *H. pylori* infection promotes the generation of gastric cancer stem cells through the epithelial-mesenchymal transition (EMT). In addition, *H. pylori* participates in the processes of the formation and progression of gastric cancer stem cells by affecting related signal pathways, such as Wnt/ β -catenin, Hh/SHH, Notch, FGF/BMP. On this basis, we discuss the challenges and future directions in the research of *H. pylori* infection and gastric cancer stem cells.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer stem cells; Epithelial-mesenchymal transition; Signal pathway

Zhou L, Zhang W. Role of *Helicobacter pylori* infection in generation of gastric cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2767-2777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2767.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2767>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是胃癌的关键性诱因, 而胃癌干细胞的形成在胃癌的发生发展中发挥重要作用, 因此两者必然关系密切. 本文分别概述了*H. pylori*

背景资料

近年来, 胃癌干细胞在胃癌中的作用已经越来越明确, 其研究已深入到机制层面, 而幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌致癌的主要因素, 因此, 胃癌干细胞与*H. pylori*的相互作用成为研究胃癌发生机制的新突破口.

同行评议者

徐阿曼, 教授, 博士生导师, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

■ 研发前沿

明确胃癌干细胞的分离纯化方法, 获取纯度较高的胃癌干细胞, 进而探索其与*H. pylori*感染的相互关系, 是目前乃至今后的研究热点。

感染和胃癌干细胞与胃癌的关系, 并进一步阐明*H. pylori*感染一方面通过上皮-间质转化产生胃癌干细胞, 另一方面通过影响Wnt/ β -catenin、Hh/SHH、Notch、FGF/BMP等肿瘤干细胞信号通路来参与胃癌干细胞的形成和进展。在此基础上, 我们提出*H. pylori*感染与胃癌干细胞研究领域内面临的挑战以及将来可能的进展方向。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 胃癌干细胞; 上皮-间质转化; 信号通路

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染通过上皮-间质转化产生胃癌干细胞, 并且通过影响Wnt/ β -catenin、Hh/SHH、Notch、FGF/BMP等信号通路来参与胃癌干细胞的形成和进展。研究二者之间的关系有望为胃癌发生机制的研究指明新的方向。

周林, 张伟. 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2767-2777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2767.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2767>

0 引言

目前学术界已普遍认定感染, 尤其慢性感染, 是肿瘤发生发展的关键性驱动因素。国际癌症研究协会已经确定了11种生物感染作为强致癌因子, 包括EB病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、卡波西氏肉瘤病毒、16型和18型人乳头状瘤病毒、艾滋病毒、人类T淋巴细胞病毒、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、华支睾吸虫、单纯疱疹病毒2型、和Merkel细胞多瘤病毒^[1]。*H. pylori*是一种螺旋形的革兰氏阴性菌, 主要定植在人的胃部, 是慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的主要诱因。流行病学研究发现, 全世界一半以上人群都有*H. pylori*感染, 其中大多数感染者没有任何临床表现, 但是约1%感染者最终会发展成胃癌^[2,3]。目前已有基础和临床研究表明*H. pylori*感染可导致胃癌形成, 但是他如何诱发胃癌的分子机制仍知之甚少^[4]。

近年的研究认为, 胃癌组织中有一小部分(0.01%-1.00%)与干细胞相似具有自我更新、无限增殖和多向分化等潜能的特殊肿瘤细

胞, 即肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC), 其在一定条件下可促进癌细胞生长, 导致术后复发和转移。胃癌干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)的形成是胃癌发生和进展的关键步骤^[5], 因此, *H. pylori*在GCSC形成中发挥的作用成为研究*H. pylori*诱发胃癌发生机制的重要突破口。本文将重点阐述*H. pylori*导致GCSC形成的研究进展, 并讨论未来研究面临的挑战和机遇。

1 *H. pylori*感染与胃癌

*H. pylori*呈螺旋形, 具有鞭毛结构, 其分泌的黏附素和尿素酶等毒力因子可以克服各种不利定居因素长期寄生在胃黏膜表面。*H. pylori*主要有四种毒力因子: 细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated antigen A, CagA)、cag致病岛(cag-pathogenicity island, cagPAI)、细胞空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)和外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs)。cagPAI是*H. pylori*基因组中一个40000碱基的区域, 编码大约30个基因, 包括IV型分泌系统(type four secretion system, TFSS), 负责运送CagA蛋白和肽聚糖进入宿主细胞, 对发病必不可少^[6,7]。*H. pylori* CagA蛋白是由cagPAI中的cagA基因编码, 分子量在120-145 kDa左右, 诱导宿主多种细胞信号通路改变^[8]。VacA是一个分子量为88 kDa的菌体蛋白毒素, 他可以通过蛋白水解形成P33和P55两种亚基, 造成宿主细胞空泡化和凋亡, 并抑制细胞增殖^[9]。OMPs包括Hop(*H. pylori*外膜蛋白)和Hor(Hop相关蛋白)两组共33个蛋白, 其功能主要是增强胃黏膜炎症和使细菌黏附于上皮细胞^[10]。研究^[3,11]表明感染cagPAI和cagA阳性的*H. pylori*菌株的人群胃癌发生率显著增加。

*H. pylori*感染是胃癌的强致癌因素, 其基本机制包括胃黏膜慢性炎症刺激、肿瘤抑癌基因的遗传学和表观遗传学改变、致癌信号通路的激活和GCSC的形成。最近数十年慢性炎症被认为是肿瘤的标志之一^[12,13], 免疫细胞的异常激活和炎性细胞因子过度产生促进胃癌的发生发展^[14-17]。*H. pylori*可以直接导致DNA双链断裂^[18], 并且能通过刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生或通过增加胞苷脱氨酶的活性间接导致DNA损伤^[19-21]。甲基化

以及肿瘤抑癌基因的相继下调是*H. pylori*相关胃癌重要的表观遗传学调控机制^[22]。*H. pylori*可引起胃上皮细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 并产生潜在的CSC^[23,24]。*H. pylori*感染还刺激了一些致癌信号通路, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的活化可以抵抗*H. pylori*诱发的胃上皮细胞凋亡^[25,26]。

2 胃癌干细胞概述

肿瘤干细胞理论认为胃癌的发生与干细胞的突变有关, 这些干细胞从胚胎发育开始保持在一个未分化的状态, 或是起源于成熟细胞的去分化, 成熟细胞的去分化可以使细胞回到具有增生和更新潜能的胚胎细胞类型。GCSC是胃癌发生、发展、浸润、转移及复发的重要因素, 对其进行研究, 寻找和鉴定特异性的GCSC分子标志物, 并且明确其分子调控机制, 为研究胃癌的发生和发展机制开辟了新途径。

2.1 胃癌干细胞的起源 GCSC的起源目前尚不清楚, 普遍认为可能来源于胃干细胞(gastric stem cells, GSC)或骨髓干细胞(bone marrow stem cells, BMSC)。

GSC定位于腺体峡部区域, 各种前体细胞由此向上或向下双向迁移分化, 最终形成成熟的有功能的胃黏膜细胞。由于胃肠道上皮细胞更新速度较快, 几天之内就会脱落, 所以上皮细胞的突变一般不足以形成恶变, 而干细胞寿命较长, 更容易累积突变, 正因为如此, 人们普遍认为这是由于干细胞突变导致恶性肿瘤发生^[27]。众多研究^[28-30]证实GSC发生突变时可导致胃癌形成, 进一步支持了胃癌起源于GSC的观点。

Houghton等^[31]提出了GCSC起源的另一种可能即BMSC。研究^[32,33]表明, BMSC是最有多向分化潜能的干细胞, 他们的分化主要依赖于局部微环境。Houghton课题组^[31]和Varon课题组^[34]的研究表明, 胃部*H. pylori*感染导致的慢性炎症可招募BMSC迁移至胃黏膜, 通过分泌因子和细胞应答, 分化为胃的各种上皮细胞修复损伤的胃黏膜, 但是这些分化的细胞并不正常, 他们生长、分支、聚集、变形、扭曲, 并且生长速度开始增加, 进而形成早期胃癌。

2.2 胃癌干细胞的表面标志物 现阶段GCSC缺乏特异性标志物, 分离纯化GCSC的技术尚不是十分理想, 因此, 利用肿瘤细胞表面的特异

性标志物来分离纯化GCSC 也就成为目前研究的热点和方向。目前发现的可能用于分离GCSC的潜在标志物众多, 其中仅CD44及上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)比较确定, 其他的分子标志物特异性不高, 而且有些标志物的研究中甚至存在相互矛盾的结论, 这都提示我们在将来的研究中要更加有效地寻找分离GCSC的方法, 进一步统一GCSC的标志物, 从而更好地研究GCSC的生物学特性, 为胃癌预防和治疗提供新的方法。

CD44是当前学术界研究比较多的细胞表面标志物, 又称Hermes抗原、人类白细胞黏附分子(human cellular adhesive p85 molecule, H-CAM)、淋巴细胞归巢受体和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)III型受体(ECMR-III)等, 是位于细胞表面的一类跨膜糖蛋白, 是透明质酸的受体, 也可与其他配体作用, 如骨桥蛋白、胶原和基质金属蛋白。CD44作为细胞表面的组分与细胞外间质相互作用, 在多种实体肿瘤干细胞表达。现认为他是多种CSC的标志物, 如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和肝癌等^[35-38]。2009年, Takaishi等^[39]首次提出细胞表面标志物CD44可用于识别GCSC。CD44(+)胃癌细胞在体外培养时可以形成集落, 接种到免疫缺陷鼠的胃和皮肤后可形成肿瘤, 且具有分化的能力; 而CD44(-)肿瘤细胞经培养无法产生CD44(+)肿瘤细胞, 用siRNA敲除CD44后, 体外培养细胞集落形成减少, 动物模型上的肿瘤体积也随之减小。CD44(+)肿瘤细胞对放化疗有明显的抵抗性。而其他一些CSC标志物则未显示出明显的体内外的致瘤作用。而Han等^[40]在从原代的胃癌组织中分离GCSC时采用EpCAM和CD44作为表面标志物, 发现EpCAM(+)/CD44(+)细胞亚群占肿瘤细胞总数的4.5%。在免疫缺陷小鼠中, 仅EpCAM(+)/CD44(+)的细胞能够形成肿瘤细胞, 而EpCAM(-)/CD44(-)、EpCAM(+)/CD44(-)及EpCAM(-)/CD44(+)的胃癌细胞均不能成瘤。异种植的EpCAM(+)/CD44(+)胃癌肿瘤细胞保持了分化表型, 再现了原始胃肿瘤组织的形态和表型的异质性, 而且EpCAM(+)/CD44(+)细胞对抗肿瘤药物的抵抗要高于其他亚群。

2.3 胃癌干细胞的分子调控机制 信号通路在调控干细胞增殖、分化中具有重要作用。研究表明, 肿瘤干细胞与正常干细胞具有共用的调

■ 相关报道

近年来关于胃癌干细胞与*H. pylori*感染的研究精华多被本述评引用在内, 这些成果极大丰富了胃癌发生机制的研究。

■ 创新盘点

目前, 专门关于 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞相互作用的研究并不多, 本述评对这些零散的研究做出了高度概括、凝练和总结, 使读者对该领域有基本的了解和认识。另外, 本文还对该领域的研究现状及所面临的困境做出了阐释, 对年轻研究人员具有一定的指导性意义。

节自我更新、增殖分化的信号通路, 其中包括 Wnt/ β -catenin、Hedgehog(HH)、Notch、FGF/BMP 等信号通路, 当某些关键基因发生突变导致通路紊乱或过度激活, 都可能导致肿瘤发生^[41]。GCSC 的形成和发展同样与这些信号通路密切相关, 本文将在 3.2 部分重点阐述。

3 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞

H. pylori 感染通过基因突变和蛋白质表达改变诱导并促进胃癌的发展进程, 是胃癌最重要的独立致癌因子, 而 GCSC 在胃癌的发生过程中扮演重要的角色, 那么这二者之间存在怎样的相互关系呢? 研究^[42-44]发现, *H. pylori* 直接通过局部炎症反应间接刺激导致 GCSC 表面标志物 CD44 及其变体 CD44v9 的表达, 从而提示胃癌的产生和发展中 *H. pylori* 相关 CD44(+) 的 GCSC 可能参与其中。另一方面, 前述的多项研究发现 *H. pylori* 诱发的炎症引起干细胞从骨髓向胃部迁移, 之后发展成早期胃癌^[31,34,45]。这些研究均表明 *H. pylori* 感染导致的 GCSC 形成与进展在胃癌的初始发生中发挥至关重要的作用。

3.1 *H. pylori* 感染通过 EMT 产生胃癌干细胞
EMT 是指上皮细胞失去细胞极性和细胞间连接的过程, 此过程细胞形态和结构发生改变并获得间质细胞的特征, 如成纤维细胞样细胞的形态, 细胞迁移能力和侵袭能力的增强, 具体表现为上皮细胞标志物 E-cadherin 等的减少和间叶细胞标志物 Fibronectin 和 Vimentin 等的增多。EMT 发生在多种生物进程中, 如原肠胚形成、伤口愈合, 和肿瘤进展, 尤其是发生转移。多项研究表明, EMT 不仅与肿瘤转移相关, 并且参与干性细胞的形成^[46-48]。2008 年 Mani 等^[46]在 *Cell* 杂志发表的文章首次揭示了 EMT 与干细胞的关系, 他们在永生化乳腺上皮细胞(human mammary epithelial cell, HMLE)中诱导 EMT 发生, 结果发现其在获得间质细胞特性的同时干细胞标志物表达增加, 这些细胞的球形集落形成能力显著提升。另外, 直接从 HMLE 细胞中分离出来的乳腺上皮干细胞和 EMT 诱导的干样细胞表达相似的间质细胞及干样细胞的标志物。接下来的研究证实了在肿瘤中同样存在这样类似的联系^[47,48]。

2012 年, 在此前的研究基础上, Xue 等^[49]通过长春新碱(vincristine, VCR)短暂预处理的方法诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生 EMT 而存活,

再经高通量实验分离出这些未被 VCR 杀死的胃癌细胞即胃癌干细胞候选细胞, 将其移植入 NOD/SCID 鼠体内, 证实其具有较高的致瘤性, 成功分离出了胃癌干细胞样细胞, 为胃癌干细胞的分离纯化提供了新的思路, 也初步揭示了胃癌干细胞与 EMT 之间的关系。而之前已有研究^[50,51]证实 *H. pylori* 通过 CagA 上调间质细胞标志物并下调上皮细胞标志物的表达来诱导 EMT 的发生, 其中 miR-200 和 ZEB1 发挥重要作用。另外, 在 *H. pylori* 和 CagA 的影响下, 不仅间质标志物表达上调, GCSC 标志物 CD44 同样上调, 并且这些细胞表现出肿瘤干细胞的干性^[23]。

3.2 *H. pylori* 感染与胃癌干细胞相关信号通路
H. pylori 定居于胃部引起局部黏膜持续性炎症反应, 促使肿瘤起始相关信号因子如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、活化蛋白-1、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、信号传导和转录激活子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、Wnt/ β -catenin 及环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2) 的激活, 其中的 PI3K、JAK/STAT、Wnt/ β -catenin 等初始信号通路分子是肿瘤微环境的重要调控因子。以上通路主要作用于肿瘤发展的早期阶段, GCSC 十分依赖自我更新, 因此, 初始信号通路对 GCSC 的存活意义重大。肿瘤发生之后, *H. pylori* 感染部位可促进肿瘤发育, 其中的基质细胞将变为肿瘤微环境及转移前微环境的组成因子, 促进肿瘤的生长转移。因此, *H. pylori* 感染与 GCSC 之间存在协同作用, 共同促进胃肿瘤的发生和生长。下文将从 GCSC 的相关信号通路与 *H. pylori* 之间的相互作用来阐明 *H. pylori* 感染在 GCSC 形成与进展中的作用(图 1)。

3.2.1 Wnt/ β -catenin 通路: Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发生和胚胎发育发挥重要作用^[52]。Wnts 是由一类通过 Frizzled 家族受体转导信号的分泌型糖蛋白组成。经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路从 AXIN/GSK3B 降解复合物中释放 β -catenin, 聚集的 β -catenin 导致维持干细胞干性和诱导细胞增殖的靶基因转录激活; 而非经典的 Wnt 信号通路则是激活各种控制组织极性、细胞黏附和运动的胞内级联通路(RhoA、JNK、PKC、NFAT 和 NLK)^[53,54]。具体来说, 无论是经典的 β -catenin/T 细胞因子(T cell factor, Tcf)信号通路还是由 JNK、PKC、Ca²⁺ 或 Rho

应用要点

抑制*H. pylori*感染与胃癌干细胞的相互作用有望成为控制胃癌发生和进展的新策略。

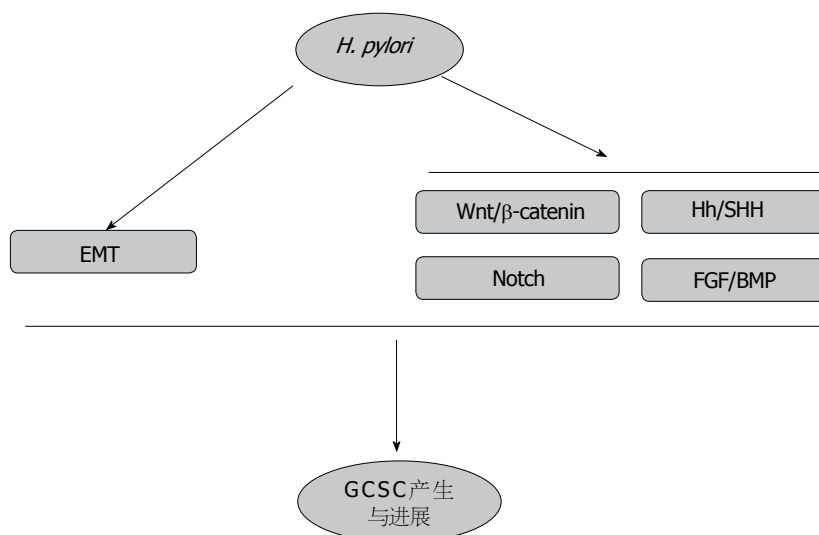


图1 *H. pylori*感染与胃癌干细胞相互关系图. GCSC: 胃癌干细胞; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; EMT: 上皮-间质转化.

介导的非经典级联反应均参与了多能间质干细胞的增殖和分化的调控^[55]. Wnt信号分子, 特别是Wnt8A和Wnt8B, 可能通过协同激活 β -catenin/Tcf信号来对胚胎性肿瘤和胚胎干细胞发挥重要作用^[56]. Wnt2和Wnt5A通常在胃癌中表达上调^[57], 而人胃黏膜中Wnt10B的上调可通过激活 β -catenin/Tcf信号通路来形成胃癌^[58]. Oshima等^[59]在K19-Wnt1转基因小鼠模型中已证实Wnt信号通路在维持胃体峡部区域祖细胞的未分化状态中具有重要作用, 实验中观察到该信号的异常激活可使祖细胞数目显著增多. 后续研究发现一种具有慢循环特征的CD44(+)干细胞样亚群细胞持续定植于小鼠胃腔柱状上皮连接处, 当同时激活前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)时, CD44(+)干细胞样细胞的数量显著增加, 促使胃癌形成^[60]. 另外, 可溶性Wnt拮抗剂在胃癌的发生中具有抑制作用. Mao等^[61]证实Wnt/ β -catenin信号会加速GCSC的体内外增殖, 而盐霉素可以抑制GCSC中的Wnt1信号而抑制胃癌生长. 这些研究结果均表明Wnt/ β -catenin通路在GCSC的形成、自我更新等过程中扮演重要的角色.

*H. pylori*感染与Wnt/ β -catenin通路同样关系密切^[62]. 由TNF- α 和*H. pylori*诱导的Wnt10A上调也是通过激活Wnt/ β -catenin/Tcf信号通路来生成胃癌^[58]. 值得注意的是, *H. pylori*感染诱导白介素-6(interleukin, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的表达, 他们又分别上调WNT5A和Wnt10b, 最终激活经典及非经典的Wnt通路^[58]. 近期研究^[24]表明CagA

通过直接抑制GSK-3的活性诱导胃癌EMT, 从而参与GCSC的形成. 总的来说, 上述研究均表明*H. pylori*感染和GCSC相关的Wnt/ β -catenin/Tcf信号通路相互作用, 从而参与胃癌形成.

3.2.2 Hh/SHH通路: *HH*基因是一种分节极性基因, 因突变的果蝇胚胎呈多毛团状, 酷似受惊刺猬而得名. 哺乳动物中存在三个Hedgehog的同源基因: Sonic Hedgehog(*SHH*)、Indian Hedgehog(*IHH*)和Desert Hedgehog(*DHH*), 分别编码Shh、Ihh和Dhh蛋白, 他们都对多个器官系统发展起至关重要的作用. Hh信号通路是哺乳动物胃肠道正常发育的关键通路^[63]. 此外, 这些蛋白质调控干细胞的产生, 并且能驱动包括胃恶性肿瘤在内的各种肿瘤的扩散^[63,64]. Hh信号在食道癌、胃癌、胰腺癌和其他恶性肿瘤中被异常激活^[65,66]. 在慢性炎症过程中, Hh信号被证实可稳态上调细胞增殖, 同时阻止细胞凋亡, 最终引起肿瘤发生^[66,67]. Song课题组^[68]初步鉴定出悬浮细胞球为CSC富集, 其*Ptch1*(patched 1)和*Gli1*(glioma-associated oncogene 1)(SHH通路的靶基因)明显升高, 在SHH通路的特异抑制剂环巴胺和5E1的作用下, 悬浮细胞球的自我更新能力和抗化疗能力明显下降, 由此认为SHH途径是维护人GCSC样细胞的必要条件. 后期Yoon等^[69]的研究进一步证实了Hh/SHH通路对于维持GCSC的干性及其相关表型极其重要. 与前述所提的信号传导通路相比, Hh/SHH也构成干细胞信号网络^[67], 他在慢性*H. pylori*感染时被激活^[53], 从而调控肿瘤干细胞与*H. pylori*相关胃癌相互作用的进展过程.

同行评价

本文阐述*H. pylori*在胃癌干细胞形成过程中所起的作用, 对胃癌干细胞及进一步研究具有重要的参考价值。

具体来说, SHH是参与胃底腺体稳态的成形成素, 调控壁细胞的成熟和分化^[70]。在*H. pylori*慢性感染过程中SHH参与了胃黏膜修复过程。另一方面, 在萎缩性胃炎中, SHH信号由于壁细胞系的损耗而减弱^[71]。由于黏膜损伤, 异常SHH信号可以帮助修复受损上皮细胞。此外, 我们经常观察到SHH、IHH、PTCH1、GLI1的表达以及*HHIP1*基因启动子的甲基化在食管和胃的恶性肿瘤中的下调^[72-75]。SHH表达的缺失和*CDX2*基因的异常表达与肠上皮化生的类型有关, 可能与胃癌发生相关^[76]。SHH缺失发生在恶性改变之前的黏膜早期改变过程中^[77]。重要的是, 由*H. pylori*感染引起的胃黏膜SHH表达抑制在根除*H. pylori*感染后明显恢复^[78,79]。Donnelly等^[80]证实Hh/SHH通路是*H. pylori*感染诱导的BM-MSCs向胃部迁移并发展为GCSC过程中尤为重要的一条信号通路。因此, SHH信号可能在上消化道肿瘤中发挥重要作用, 其与*H. pylori*、肿瘤及干细胞相互作用, 引起肿瘤发生。

3.2.3 Notch通路: Notch信号通路由Notch家族受体和他们的跨膜型配体构成。Notch信号的产生是通过相邻细胞的Notch配体与受体相互作用, 由胞内段释放入胞质, 并进入细胞核与CSL或NF- κ B转录因子相互作用。相邻细胞可以通过Notch受体与配体的结合传递Notch信号, 从而扩大并固化细胞间的分子差异, 最终决定细胞命运, 影响器官形成和形态发生。Notch信号是相邻细胞之间通讯进而调控细胞增殖、分化和凋亡的重要通路。Notch信号在胃癌中上调, 通过抑制上皮分化来维持细胞干性^[81]。尤其是Notch在慢性*H. pylori*感染时被激活^[53]。此外, 同源Notch 1属于Notch家族跨膜受体, 其在细胞分化中扮演重要角色。Notch 1在肿瘤形成中发挥重要作用, 他既可致癌, 亦可抑癌。Notch 1的表达失调可能与胃癌的发生和发展有重大关联, 是胃恶性肿瘤的新型预后标志物^[82,83]。最新的一项研究^[84]表明Notch信号调控LGR5(+)GSC的功能, 其异常激活可能导致GSC发展为GCSC并发生胃癌。另外, COX-2在胃癌组织中表达升高, 可作为胃癌预后判断的独立因子, 与胃癌患者生存率降低密切相关^[85]。Notch 信号通路的激活促进胃癌进展部分是通过COX-2的作用^[86,87]。COX-2抑制剂塞来昔布可通过降低*H. pylori*感染胃组织中的趋化因子

受体2的表达抑制具有GCSC特性的CD133⁺细胞转移^[88]。纵观上述数据, 与*H. pylori*和GCSC均相关的Notch信号对胃癌的发展与预后有着非常重要的意义。

3.2.4 FGF/BMP通路: 除了Wnt和Notch信号通路之外, FGFs也一并构成干细胞的信号网络, 他在包括肿瘤形成等多种生物进程中起到关键性作用^[67,89]。FGFs及其受体可诱发潜在的原癌基因激活而引起和促进肿瘤发生^[90]。当FGF配体结合于FGF受体, 随后受体同源二聚化和自身磷酸化, FGF信号通路被激活, 并被转导至PKC, NFAT RAS-ERK及PI3K-Akt信号级联^[91]。重要的是, FGF/FGFR通路与胃肠道肿瘤关系密切^[92]。胃癌中*FGFR2*基因扩增或错义突变^[93]。在印戒胃癌中FGFR和BMP4的过表达尤为突出, 这种FGF和BMP信号通路的活化在弥漫型胃癌中可能有助于SHH信号的下调^[94]。值得注意的是, *H. pylori*细胞毒素相关蛋白CagA通过FRS2/FRS3-SHP2-GRB2蛋白复合物到RAS-ERK和PI3K-Akt信号级联反应诱导SHP2功能障碍, 影响FGF信号转导^[53,95]。由于FGF信号通路在慢性*H. pylori*感染中也被激活^[53], 因此这个通路与干细胞信号网络相关, *H. pylori*可能在胃肿瘤形成中发挥更多的作用。

骨成型蛋白质BMPs隶属于TGF β 总科, 并且作为调节扩张和分化之间平衡的调节因子在干细胞和祖细胞生物学中扮演着重要的角色。骨成型蛋白质促进干细胞分化, 从而从干细胞室移出。BMP/TGF β 信号通路在慢性*H. pylori*感染中亦被激活^[52], 对癌变过程起关键作用^[66]。值得注意的是, BMP信号利用R-SMAD蛋白质作为信号传导中介而激活靶基因^[96]。*H. pylori*感染导致炎症细胞的浸润, 扰乱胃上皮成形成素的表达。人们发现, 炎症细胞分泌BMP2和BMP4以激活上皮细胞的BMP-IHH信号环路。有趣的是, 人们在对胃的前体细胞隔室(峡部)中发现了一个BMP通路的激活^[97], 而BMP2和BMP4活动也与弥漫型胃癌密切相关。

4 *H. pylori*与胃癌干细胞研究的机遇与挑战

*H. pylori*感染是胃癌发生的关键性因素, 然而其机制仍不清楚。CSC理论发展迅速, GCSC的存在和意义被广泛认可, 新型GCSC标志物逐渐发现, 为*H. pylori*感染导致胃癌的研究提

供了一个全新的方向,同时也为胃癌的治疗带来了巨大的机遇。然而,我们关于*H. pylori*和GCSC的研究仍有不足,需要在以下几个方面进行更多的研究:(1)目前GCSC的分离和培养获取的仍然是不纯的干细胞,其在体外分化导致不能进行长期培养^[5],这也导致无法将*H. pylori*和GCSC在体外长期共培养以开展实验。未来随着GCSC标志物明确,获取单一的GCSC,有助于*H. pylori*感染和GCSC的研究;(2)EMT是产生GCSC的一个重要途径,是否抑制EMT的发生就能控制胃癌的发生和进展?(3)EMT和GCSC均与胃癌细胞耐药密切相关^[98-100],是否参与其中?几者之间有何联系?(4)*H. pylori*根除预防胃癌已在很多临床研究中开展,但仍不能完全消除*H. pylori*相关胃癌^[101]。究其原因是*H. pylori*根除前已启动体内相关致癌信号通路(如Wnt/ β -catenin、HH、Notch、FGF/BMP等),能否切断*H. pylori*与GCSC相关通路的联系成为*H. pylori*相关胃癌预防的一个重要课题。

5 结论

*H. pylori*感染引发炎症,而细菌与宿主细胞的相互作用在这种局部微环境的相互作用也影响GSC或BMSC的分化,这可能导致GCSC的形成。另外,*H. pylori*感染可通过EMT和Wnt/ β -catenin、HH、Notch、FGF/BMP等信号通路影响GCSC的产生从而参与胃癌的形成和发展。因此,着眼于*H. pylori*引起GCSC的形成和变化将是研究胃癌分子机制及起源的一个重要途径,也将为胃癌预防和治疗提供新的方法。

6 参考文献

- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322 [PMID: 19350698]
- De Falco M, Lucariello A, Iaquinto S, Esposito V, Guerra G, De Luca A. Molecular Mechanisms of *Helicobacter pylori* Pathogenesis. *J Cell Physiol* 2015; 230: 1702-1707 [PMID: 25639461 DOI: 10.1002/jcp.24933]
- Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130: 188-206; quiz 212-213 [PMID: 16401482 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.032]
- Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
- Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Stefanovic V, Hattori T. Gastric cancer stem cells: therapeutic targets. *Gastric Cancer* 2014; 17: 13-25 [PMID: 23563919 DOI: 10.1007/s10120-013-0254-x]
- Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14559-14564 [PMID: 10588744 DOI: 10.1073/pnas.96.25.14559]
- Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, Athman R, Mémet S, Huerre MR, Coyle AJ, DiStefano PS, Sansonetti PJ, Labigne A, Bertin J, Philpott DJ, Ferrero RL. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004; 5: 1166-1174 [PMID: 15489856 DOI: 10.1038/ni1131]
- Hatakeyama M. Linking epithelial polarity and carcinogenesis by multitasking *Helicobacter pylori* virulence factor CagA. *Oncogene* 2008; 27: 7047-7054 [PMID: 19029944 DOI: 10.1038/onc.2008.353]
- Radin JN, González-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79: 2535-2543 [PMID: 21482684 DOI: 10.1128/IAI.01370-10]
- Odenbreit S, Swoboda K, Barwig I, Ruhl S, Borén T, Koletzko S, Haas R. Outer membrane protein expression profile in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Infect Immun* 2009; 77: 3782-3790 [PMID: 19546190 DOI: 10.1128/IAI.00364-09]
- Peek RM, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208: 233-248 [PMID: 16362989]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-e503 [PMID: 25281468 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3]
- Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1 β induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.011]
- Oguma K, Oshima H, Aoki M, Uchio R, Naka K, Nakamura S, Hirao A, Saya H, Taketo MM, Oshima M. Activated macrophages promote Wnt signalling through tumour necrosis factor- α in gastric tumour cells. *EMBO J* 2008; 27: 1671-1681 [PMID: 18511911 DOI: 10.1038/emboj.2008.105]
- Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, Oguma K, Van Rooijen N, Ishikawa TO, Oshima M. Prostaglandin E2 signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors. *Gastroenterology* 2011; 140: 596-607.e7 [PMID: 21070778 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.007]

- 17 Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, Shi Y, Mao XH, Chen W, Pang KC, Liu XF, Liu T, Zhang JY, Zeng H, Liu KY, Guo G, Tong WD, Shi Y, Tang B, Li N, Yu S, Luo P, Zhang WJ, Lu DS, Yu PW, Zou QM. CD8(+) T cells that produce interleukin-17 regulate myeloid-derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 951-962.e8 [PMID: 22710190 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.010]
- 18 Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, Hartung ML, Hottiger MO, Stucki M, Kalali B, Gerhard M, Sartori AA, Lopes M, Müller A. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14944-14949 [PMID: 21896770 DOI: 10.1073/pnas.1100959108]
- 19 Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1111-1115 [PMID: 10836997 DOI: 10.1093/carcin/21.6.1111]
- 20 Katsurahara M, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Inoue H, Fujita N, Tanaka K, Horiki N, Gabazza EC, Takei Y. Reactive nitrogen species mediate DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2009; 14: 552-558 [PMID: 19889073 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00719.x]
- 21 Shimizu T, Marusawa H, Matsumoto Y, Inuzuka T, Ikeda A, Fujii Y, Minamiguchi S, Miyamoto S, Kou T, Sakai Y, Crabtree JE, Chiba T. Accumulation of somatic mutations in TP53 in gastric epithelium with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 407-417.e3 [PMID: 24786892 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.036]
- 22 Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1271-1282 [PMID: 22936446]
- 23 Bessède E, Staedel C, Acuña Amador LA, Nguyen PH, Chambonnier L, Hatakeyama M, Belleannée G, Mégraud F, Varon C. *Helicobacter pylori* generates cells with cancer stem cell properties via epithelial-mesenchymal transition-like changes. *Oncogene* 2014; 33: 4123-4131 [PMID: 24096479 DOI: 10.1038/onc.2013.380]
- 24 Lee DG, Kim HS, Lee YS, Kim S, Cha SY, Ota I, Kim NH, Cha YH, Yang DH, Lee Y, Park GJ, Yook JI, Lee YC. *Helicobacter pylori* CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. *Nat Commun* 2014; 5: 4423 [PMID: 25055241 DOI: 10.1038/ncomms5423]
- 25 Chaturvedi R, Asim M, Piazzuelo MB, Yan F, Barry DP, Sierra JC, Delgado AG, Hill S, Casero RA, Bravo LE, Dominguez RL, Correa P, Polk DB, Washington MK, Rose KL, Schey KL, Morgan DR, Peek RM, Wilson KT. Activation of EGFR and ERBB2 by *Helicobacter pylori* results in survival of gastric epithelial cells with DNA damage. *Gastroenterology* 2014; 146: 1739-51.e14 [PMID: 24530706 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.005]
- 26 Yan F, Cao H, Chaturvedi R, Krishna U, Hobbs SS, Dempsey PJ, Peek RM, Cover TL, Washington MK, Wilson KT, Polk DB. Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from *Helicobacter pylori*-induced apoptosis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1297-1307, e1-e3 [PMID: 19250983 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.059]
- 27 McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ, Taylor RW, Lee CY, Preston SL, Lovell M, Hunt T, Elia G, Oukrif D, Harrison R, Novelli MR, Mitchell I, Stoker DL, Turnbull DM, Jankowski JA, Wright NA. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 500-510 [PMID: 18242216 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.035]
- 28 Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, Sato T, Stange DE, Begthel H, van den Born M, Danenberg E, van den Brink S, Korving J, Abo A, Peters PJ, Wright N, Poulsom R, Clevers H. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 25-36 [PMID: 20085740 DOI: 10.1016/j.stem.2009.11.013]
- 29 Hayakawa Y, Jin G, Wang H, Chen X, Westphalen CB, Asfaha S, Renz BW, Ariyama H, Dubeykovskaya ZA, Takemoto Y, Lee Y, Muley A, Tailor Y, Chen D, Muthupalani S, Fox JG, Shulkes A, Worthley DL, Takaishi S, Wang TC. CCK2R identifies and regulates gastric antral stem cell states and carcinogenesis. *Gut* 2015; 64: 544-553 [PMID: 24951258 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307190]
- 30 Li Q, Jia Z, Wang L, Kong X, Li Q, Guo K, Tan D, Le X, Wei D, Huang S, Mishra L, Xie K. Disruption of Klf4 in villin-positive gastric progenitor cells promotes formation and progression of tumors of the antrum in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 531-542 [PMID: 22155367 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.034]
- 31 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571 [PMID: 15567866 DOI: 10.1126/science.1099513]
- 32 Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC. Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007; 17: 191-203 [PMID: 16762563 DOI: 10.1016/j.semcancer.2007.07.001]
- 33 Xu G, Shen J, Ou Yang X, Sasahara M, Su X. Cancer stem cells: the 'heartbeat' of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48: 781-797 [PMID: 23184096 DOI: 10.1007/s00535-012-0712-y]
- 34 Varon C, Dubus P, Mazurier F, Asencio C, Chambonnier L, Ferrand J, Giese A, Senant-Dugot N, Carlotti M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 281-291 [PMID: 22062361 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.036]
- 35 Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X, Jin H, Cahuzac N, Mehrpour M, Lu Y, Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6751-6760 [PMID: 18980968 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034]
- 36 Palapattu GS, Wu C, Silvers CR, Martin HB,

- Williams K, Salamone L, Bushnell T, Huang LS, Yang Q, Huang J. Selective expression of CD44, a putative prostate cancer stem cell marker, in neuroendocrine tumor cells of human prostate cancer. *Prostate* 2009; 69: 787-798 [PMID: 19189306 DOI: 10.1002/pros.20928]
- 37 Zhu Z, Hao X, Yan M, Yao M, Ge C, Gu J, Li J. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2067-2078 [PMID: 19711346 DOI: 10.1002/ijc.24868]
- 38 Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R10 [PMID: 18241344 DOI: 10.1186/bcr1855]
- 39 Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27: 1006-1020 [PMID: 19415765 DOI: 10.1002/stem.30]
- 40 Han ME, Jeon TY, Hwang SH, Lee YS, Kim HJ, Shim HE, Yoon S, Baek SY, Kim BS, Kang CD, Oh SO. Cancer spheres from gastric cancer patients provide an ideal model system for cancer stem cell research. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3589-3605 [PMID: 21448722 DOI: 10.1007/s00018-011-0672-z]
- 41 Han ME, Oh SO. Gastric stem cells and gastric cancer stem cells. *Anat Cell Biol* 2013; 46: 8-18 [PMID: 23560232 DOI: 10.5115/acb.2013.46.1.8]
- 42 Fan X, Long A, Goggins M, Fan X, Keeling PW, Kelleher D. Expression of CD44 and its variants on gastric epithelial cells of patients with *Helicobacter pylori* colonisation. *Gut* 1996; 38: 507-512 [PMID: 8707078]
- 43 Peng AB, Shi W, Hu SH, Zhao Q. [Expression of CD44v6 in gastric cancer and its correlation with *Helicobacter pylori* infection]. *Ai Zheng* 2003; 22: 1184-1187 [PMID: 14613649]
- 44 Bertaux-Skeirik N, Feng R, Schumacher MA, Li J, Mahe MM, Engevik AC, Javier JE, Peek RM, Ottemann K, Orian-Rousseau V, Boivin GP, Helmrath MA, Zavros Y. CD44 plays a functional role in *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell proliferation. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1004663 [PMID: 25658601 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004663]
- 45 Li HC, Stoicov C, Rogers AB, Houghton J. Stem cells and cancer: evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 363-371 [PMID: 16489634 DOI: 10.3748/wjg.v12.i3.363]
- 46 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 47 Shuang ZY, Wu WC, Xu J, Lin G, Liu YC, Lao XM, Zheng L, Li S. Transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition generates ALDH-positive cells with stem cell properties in cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2014; 354: 320-328 [PMID: 25194504 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.08.030]
- 48 Raimondi C, Gianni W, Cortesi E, Gazzaniga P. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: revisiting minimal residual disease. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 496-508 [PMID: 20384575 DOI: 10.2174/156800910791517154]
- 49 Xue Z, Yan H, Li J, Liang S, Cai X, Chen X, Wu Q, Gao L, Wu K, Nie Y, Fan D. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line. *J Cell Biochem* 2012; 113: 302-312 [PMID: 21913215 DOI: 10.1002/jcb.23356]
- 50 Baud J, Varon C, Chabas S, Chambonnier L, Darfeuille F, Staedel C. *Helicobacter pylori* initiates a mesenchymal transition through ZEB1 in gastric epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e60315 [PMID: 23565224 DOI: 10.1371/journal.pone.0060315]
- 51 Yin Y, Grabowska AM, Clarke PA, Whelband E, Robinson K, Argent RH, Tobias A, Kumari R, Atherton JC, Watson SA. *Helicobacter pylori* potentiates epithelial: mesenchymal transition in gastric cancer: links to soluble HB-EGF, gastrin and matrix metalloproteinase-7. *Gut* 2010; 59: 1037-1045 [PMID: 20584780 DOI: 10.1136/gut.2009.199794]
- 52 Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006; 127: 469-480 [PMID: 17081971 DOI: 10.1016/j.cell.2006.10.018]
- 53 Katoh M. Dysregulation of stem cell signaling network due to germline mutation, SNP, *Helicobacter pylori* infection, epigenetic change and genetic alteration in gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 832-839 [PMID: 17568183]
- 54 Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 387-398 [PMID: 18432252 DOI: 10.1038/nrc2389]
- 55 Ling L, Nurcombe V, Cool SM. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells. *Gene* 2009; 433: 1-7 [PMID: 19135507 DOI: 10.1016/j.gene.2008.12.008]
- 56 Saitoh T, Mine T, Katoh M. Expression and regulation of WNT8A and WNT8B mRNAs in human tumor cell lines: up-regulation of WNT8B mRNA by beta-estradiol in MCF-7 cells, and down-regulation of WNT8A and WNT8B mRNAs by retinoic acid in NT2 cells. *Int J Oncol* 2002; 20: 999-1003 [PMID: 11956596]
- 57 Katoh M. Frequent up-regulation of WNT2 in primary gastric cancer and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 1003-1007 [PMID: 11605001 DOI: 10.3892/ijo.19.5.1003]
- 58 Saitoh T, Kirikoshi H, Mine T, Katoh M. Proto-oncogene WNT10B is up-regulated by tumor necrosis factor alpha in human gastric cancer cell line MKN45. *Int J Oncol* 2001; 19: 1187-1192 [PMID: 11713588 DOI: 10.3892/ijo.19.6.1187]
- 59 Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology* 2006; 131: 1086-1095 [PMID: 17030179 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.014]

- 60 Ishimoto T, Oshima H, Oshima M, Kai K, Torii R, Masuko T, Baba H, Saya H, Nagano O. CD44+ slow-cycling tumor cell expansion is triggered by cooperative actions of Wnt and prostaglandin E2 in gastric tumorigenesis. *Cancer Sci* 2010; 101: 673-678 [PMID: 20028388 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01430.x]
- 61 Mao J, Fan S, Ma W, Fan P, Wang B, Zhang J, Wang H, Tang B, Zhang Q, Yu X, Wang L, Song B, Li L. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1039 [PMID: 24481453 DOI: 10.1038/cddis.2013.515]
- 62 Song X, Xin N, Wang W, Zhao C. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori in gastric carcinogenesis. *Oncotarget* 2015; 6: 35579-35588 [PMID: 26417932 DOI: 10.18632/oncotarget.5758]
- 63 Lees C, Howie S, Sartor RB, Satsangi J. The hedgehog signalling pathway in the gastrointestinal tract: implications for development, homeostasis, and disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 1696-1710 [PMID: 16285967 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.010]
- 64 Waschek JA, Dicicco-Bloom E, Nicot A, Lelievre V. Hedgehog signaling: new targets for GPCRs coupled to cAMP and protein kinase A. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1070: 120-128 [PMID: 16888153 DOI: 10.1196/annals.1317.089]
- 65 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation. *Curr Mol Med* 2009; 9: 873-886 [PMID: 19860666 DOI: 10.2174/156652409789105570]
- 66 Gonnissen A, Isebaert S, Haustermans K. Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: beyond Smoothed. *Oncotarget* 2015; 6: 13899-13913 [PMID: 26053182 DOI: 10.18632/oncotarget.4224]
- 67 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 1019-1023 [PMID: 17089004]
- 68 Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, Shi S, Zeng Q, Pei X, Chen L. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *PLoS One* 2011; 6: e17687 [PMID: 21394208 DOI: 10.1371/journal.pone.0017687]
- 69 Yoon C, Park do J, Schmidt B, Thomas NJ, Lee HJ, Kim TS, Janjigian YY, Cohen DJ, Yoon SS. CD44 expression denotes a subpopulation of gastric cancer cells in which Hedgehog signaling promotes chemotherapy resistance. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3974-3988 [PMID: 24947926 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0011]
- 70 Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion* 2009; 79: 259-262 [PMID: 19420943 DOI: 10.1159/000213241]
- 71 Stepan V, Ramamoorthy S, Nitsche H, Zavros Y, Merchant JL, Todisco A. Regulation and function of the sonic hedgehog signal transduction pathway in isolated gastric parietal cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 15700-15708 [PMID: 15691835 DOI: 10.1074/jbc.M413037200]
- 72 Ma X, Sheng T, Zhang Y, Zhang X, He J, Huang S, Chen K, Sultz J, Adegboyega PA, Zhang H, Xie J. Hedgehog signaling is activated in subsets of esophageal cancers. *Int J Cancer* 2006; 118: 139-148 [PMID: 16003737 DOI: 10.1002/ijc.21295]
- 73 Ma X, Chen K, Huang S, Zhang X, Adegboyega PA, Evers BM, Zhang H, Xie J. Frequent activation of the hedgehog pathway in advanced gastric adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1698-1705 [PMID: 15905200 DOI: 10.1093/carcin/bgi130]
- 74 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 75 Martin ST, Sato N, Dhara S, Chang R, Hustinx SR, Abe T, Maitra A, Goggins M. Aberrant methylation of the Human Hedgehog interacting protein (HHIP) gene in pancreatic neoplasms. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 728-733 [PMID: 15970691]
- 76 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Ishihara R, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Kumamoto M, Hinoi T, Merchant JL. Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer exhibits sonic hedgehog loss and aberrant CDX2 expression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 4: 71-80 [PMID: 17209848 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.00028.x]
- 77 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Kumamoto M, Merchant JL. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 581-587 [PMID: 15743355 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41001.x]
- 78 Nishizawa T, Suzuki H, Masaoka T, Minegishi Y, Iwasaki E, Hibi T. Helicobacter pylori eradication restored sonic hedgehog expression in the stomach. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 697-700 [PMID: 17591044]
- 79 Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Early Helicobacter pylori eradication restores sonic hedgehog expression in the gastric mucosa of Mongolian gerbils. *Digestion* 2009; 79: 99-108 [PMID: 19295210 DOI: 10.1159/000209219]
- 80 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
- 81 Katoh M, Katoh M. Notch signaling in gastrointestinal tract (review). *Int J Oncol* 2007; 30: 247-251 [PMID: 17143535 DOI: 10.3892/ijo.30.1.247]
- 82 Li DW, Wu Q, Peng ZH, Yang ZR, Wang Y. [Expression and significance of Notch1 and PTEN in gastric cancer]. *Ai Zheng* 2007; 26: 1183-1187 [PMID: 17991315]
- 83 Zhang H, Wang X, Xu J, Sun Y. Notch1 activation is a poor prognostic factor in patients with gastric

- cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2283-2290 [PMID: 24642622 DOI: 10.1038/bjc.2014.135]
- 84 Demitrack ES, Gifford GB, Keeley TM, Carulli AJ, VanDussen KL, Thomas D, Giordano TJ, Liu Z, Kopan R, Samuelson LC. Notch signaling regulates gastric antral LGR5 stem cell function. *EMBO J* 2015; 34: 2522-2536 [PMID: 26271103 DOI: 10.15252/embj.201490583]
 - 85 Thiel A, Mrena J, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 387-395 [PMID: 22002749 DOI: 10.1007/s10555-011-9312-1]
 - 86 Yeh TS, Wu CW, Hsu KW, Liao WJ, Yang MC, Li AF, Wang AM, Kuo ML, Chi CW. The activated Notch1 signal pathway is associated with gastric cancer progression through cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69: 5039-5048 [PMID: 19491270 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4021]
 - 87 Tseng YC, Tsai YH, Tseng MJ, Hsu KW, Yang MC, Huang KH, Li AF, Chi CW, Hsieh RH, Ku HH, Yeh TS. Notch2-induced COX-2 expression enhancing gastric cancer progression. *Mol Carcinog* 2012; 51: 939-951 [PMID: 21976141 DOI: 10.1002/mc.20865]
 - 88 Futagami S, Hamamoto T, Shimpuku M, Nagoya H, Kawagoe T, Horie A, Shindo T, Gudis K, Sakamoto C. Celecoxib inhibits CD133-positive cell migration via reduction of CCR2 in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Digestion* 2010; 81: 193-203 [PMID: 20090335 DOI: 10.1159/000252790]
 - 89 Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev* 2014; 34: 280-300 [PMID: 23696246 DOI: 10.1002/med.21288]
 - 90 Tiong KH, Mah LY, Leong CO. Functional roles of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling in human cancers. *Apoptosis* 2013; 18: 1447-1468 [PMID: 23900974 DOI: 10.1007/s10495-013-0886-7]
 - 91 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]
 - 92 Cohen MM. Molecular dimensions of gastrointestinal tumors: some thoughts for digestion. *Am J Med Genet A* 2003; 122A: 303-314 [PMID: 14518068 DOI: 10.1002/ajmg.a.20473]
 - 93 Katoh M. Cancer genomics and genetics of FGFR2 (Review). *Int J Oncol* 2008; 33: 233-237 [PMID: 18636142 DOI: 10.3892/ijo_00000001]
 - 94 Katoh M, Terada M. Overexpression of bone morphogenic protein (BMP)-4 mRNA in gastric cancer cell lines of poorly differentiated type. *J Gastroenterol* 1996; 31: 137-139 [PMID: 8808444]
 - 95 Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 835-843 [PMID: 16367902]
 - 96 Blitz IL, Cho KW. Finding partners: how BMPs select their targets. *Dev Dyn* 2009; 238: 1321-1331 [PMID: 19441058 DOI: 10.1002/dvdy.21984]
 - 97 Bleuming SA, Kodach LL, Garcia Leon MJ, Richel DJ, Peppelenbosch MP, Reitsma PH, Hardwick JC, van den Brink GR. Altered bone morphogenetic protein signalling in the *Helicobacter pylori*-infected stomach. *J Pathol* 2006; 209: 190-197 [PMID: 16550632 DOI: 10.1002/path.1976]
 - 98 Tan TZ, Miow QH, Miki Y, Noda T, Mori S, Huang RY, Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transition spectrum quantification and its efficacy in deciphering survival and drug responses of cancer patients. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 1279-1293 [PMID: 25214461 DOI: 10.15252/emmm.201404208]
 - 99 Xu M, Gong A, Yang H, George SK, Jiao Z, Huang H, Jiang X, Zhang Y. Sonic hedgehog-glioma associated oncogene homolog 1 signaling enhances drug resistance in CD44(+)/Musashi-1(+) gastric cancer stem cells. *Cancer Lett* 2015; 369: 124-133 [PMID: 26276718 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.08.005]
 - 100 Yang Z, Guo L, Liu D, Sun L, Chen H, Deng Q, Liu Y, Yu M, Ma Y, Guo N, Shi M. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop. *Oncotarget* 2015; 6: 5072-5087 [PMID: 25669984 DOI: 10.18632/oncotarget.3241]
 - 101 Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展

龚作炯

■背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝癌细胞癌的最主要原因。近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。

龚作炯, 武汉大学人民医院感染科 湖北省武汉市 430060

龚作炯, 教授, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的防治研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371789.

作者贡献分布: 本文由龚作炯独立完成。

通讯作者: 龚作炯, 教授, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院感染科。zjgong@163.com
电话: 027-8041911-88385

收稿日期: 2016-03-01

修回日期: 2016-03-10

接受日期: 2016-03-13

在线出版日期: 2016-06-28

Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment

Zuo-Jiong Gong

Zuo-Jiong Gong, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371789.

Correspondence to: Zuo-Jiong Gong, Professor, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. zjgong@163.com

Received: 2016-03-01

Revised: 2016-03-10

Accepted: 2016-03-13

Published online: 2016-06-28

■同行评议者

卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

Abstract

In recent years, many studies have confirmed that epigenetics and acetylation-dependent regulation play important roles in the pathogenesis of chronic hepatitis and primary hepatocellular carcinoma. This paper systematically introduces the roles and possible mechanisms of acetylation and its related signal pathways in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection, which may provide a potential novel strategy for the therapy of chronic HBV infection.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acetylation; Hepatitis B virus; Chronic infection; Antiviral therapy; Immunologic modulation

Gong ZJ. Roles of acetylation-dependent regulation in pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection: Potential application as targets for antiviral treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2778-2784
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2778>

摘要

近年来, 许多研究证实, 表观遗传学及乙酰化调控在慢性肝炎、原发性肝癌的发病机制中都发挥了重要作用。本文较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在乙型肝炎病毒 (hepatitis virus B, HBV) 慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙酰化; 乙型肝炎病毒; 慢性感染; 抗病毒治疗; 免疫调控

核心提示: 研究证实乙酰化调控在乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制. 本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

龚作炯. 乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中的作用及其作为抗病毒治疗靶位的潜在应用进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2778-2784 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2778>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染是我国最常见的病毒性肝炎类型, 也是导致肝硬化、原发性肝细胞癌的最主要原因. 据世界卫生组织报道, 全球约有20亿人曾经感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染者, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[1]. 因此, 慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点. 积极探索HBV感染的慢性化机制及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点. 近来, 研究证实乙酰化调控在HBV慢性化感染过程中发挥重要作用, 与HBV共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制. 本综述将较系统地介绍乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

1 HBV持续化感染与免疫

根据感染者对HBV免疫状态, HBV复制情况以及感染者肝细胞的损害情况, 慢性病毒性乙型肝炎自然史可被分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动期和再活动期. 免疫耐受期患者血清HBV病毒载量高, 血清HBeAg阳性, 无明显

肝脏损害; 免疫清除期患者血清转氨酶持续或间断升高, 发生HBV清除, 可导致肝功能失代偿、肝纤维化或肝硬化的发生, 最终可致HBeAg发生血清学转换而进入非活动期; 非活动期患者血清HBV阴性, 转氨酶正常, HBeAb阳性; 少数患者可因HBV发生变异, 而导致HBV活动性复制, 转氨酶再次持续或间断升高, 而进入再活动期^[2].

1.1 HBV的免疫清除 在感染人体之后, HBV是被清除还是呈持续感染状态取决于被感染者的年龄以及免疫状态. 研究^[3]显示, HBV慢性感染多发生于受母婴传播或水平传播而感染的儿童以及免疫功能不全的成人. 对于大多数成年人来说, HBV感染多呈隐匿性, 缺乏明显的临床症状, 往往于体检之时才发现曾感染过HBV. 由于缺乏大规模的急性感染者的研究资料, HBV在人体内被清除的具体的机制尚不明确. 但现有研究资料表明, 固有免疫和适应性免疫均参与了HBV的清除.

NK细胞、NKT细胞以及Kupffer细胞等固有免疫细胞被认为与HBV的清除密切相关. NK细胞广泛存在于肝脏组织中, 其主要通过溶解被病毒感染的细胞, 诱导靶细胞凋亡以及分泌细胞因子[干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白介素(interleukin, IL)-10等]来发挥抗病毒作用^[4]. NKT细胞是一类兼具NK细胞及T细胞特性的T细胞^[5], 研究^[6]证实, 在HBV转基因小鼠中, NKT细胞能够通过分泌IFN- γ 而抑制HBV复制. 在注射乙型肝炎疫苗之后, 对疫苗有反应者体内NK细胞及NKT细胞水平明显上升, 而对疫苗无反应者没有相应的表现, 也证实NK细胞和NKT细胞与HBV免疫相关^[7]. Kupffer细胞主要位于肝血窦内, 是肝组织中数量最多的固有免疫细胞^[8]. 研究^[9]显示, HBV转基因小鼠感染疟原虫后可致Kupffer细胞激活并分泌炎症因子, 致HBV和疟原虫被同时清除. 除此之外, Kupffer细胞还可与树突状细胞作为抗原提呈细胞参与HBV的获得性免疫.

HBV的获得性免疫由许多复杂的免疫细胞群体构成, 包括抗原提呈细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞以及B细胞等. 在感染HBV后, 成功清除了HBV的患者体内存在多种针

■ 研究前沿

慢性乙型肝炎的防治一直以来是我国公共卫生事业的工作重点. 积极探索HBV感染的慢性化机制, 及其潜在的抗病毒治疗靶位是该领域的研究热点及难点, 可为HBV慢性化感染提供了新的潜在干预治疗思路.

■ 相关报道

近期研究报道, 与共价闭合环状DNA分子(covalently closed circular, cccDNA)结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。另外, HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制。

对HBV的CD4⁺T细胞, 而慢性HBV感染者CD4⁺T细胞反应明显降低, 提示CD4⁺T细胞在清除HBV过程中发挥重要作用^[10]。虽然提前清除CD4⁺T细胞后可导致HBV的慢性化感染, 但是CD4⁺T细胞并不直接发挥抗病毒作用, 而是通过辅助其他细胞发挥抗病毒作用, 如CD8⁺T细胞等^[10]。CD8⁺T细胞在HBV的清除过程中起关键作用。Thimme等^[11]分别阻断CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞后, 观察了黑猩猩对HBV的反应性, 证实CD8⁺T细胞在清除HBV的过程中发挥主要作用, 其可通过裂解细胞以及分泌细胞因子两种方式清除病毒。B细胞介导的体液免疫对清除病毒以及预防HBV感染至关重要, 成功清除HBV的患者体内, CD4⁺T细胞可辅助B细胞产生HBsAb、HBeAb以及HBcAb^[12]。

1.2 HBV感染的慢性化机制 HBV感染慢性化的确切机制尚不明确, 许多因素被认为与HBV的持续性感染相关, 主要包括宿主因素和病毒因素两个方面。宿主对HBV免疫状态的异常与HBV的持续感染密切相关。研究^[13]显示, 免疫耐受期患者体内NK细胞的数量较免疫清除期患者明显升高, 提示免疫耐受期患者NK细胞对HBV缺乏反应能力。而慢性乙型肝炎患者体内树突状细胞激活T细胞以及产生IL-12的能力也被证实是降低的^[14]。除此之外, 慢性乙型肝炎患者体内HBV特异性的CD4⁺T细胞以及CD8⁺T细胞的反应性也被证实是降低的^[15,16]。尽管CD8⁺T细胞拥有较低的反应性, 但是同样被证实能够导致肝脏的炎症反应, 只是不能有效清除HBV^[15]。CD4⁺CD25⁺Treg在体外主要通过细胞-细胞接触依赖的方式抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞功能^[17], 我们之前的研究^[18]结果显示, 普通慢性乙型肝炎患者Treg的比率水平明显高于健康人, 提示CD4⁺CD25⁺Treg也参与了HBV的慢性化。

病毒本身的因素也参与了HBV的慢性化。研究显示, HBeAg可以诱导HBeAg和HBcAg特异性Th1 CD4⁺T细胞的凋亡, 而导致HBV的持续性感染^[19]。HBV X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)也可以通过调节核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)等信号通路而调节免疫反应而参与HBV的慢性化^[20]。另外, cccDNA作为HBV的转录模板, 在维持HBV的持续性感染过程中发挥着重要作用^[21]。

2 HBV持续性感染与抗病毒治疗

纵观慢性病毒性乙型肝炎自然史, 可发现进入免疫清除期后, HBV的复制与慢性乙型肝炎病情的进展密切相关, 因此抗病毒治疗成为了控制病情进展, 改善疾病预后的一个非常重要的措施。目前应用于临床的抗HBV药物可分为IFN-α与核苷类似物两类, 前者包括普通IFN和聚乙二醇IFN, 后者包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定以及替诺福韦酯等^[22]。

尽管应用于抗HBV的药物有干扰素和核苷类似物两大类, 但是目前抗病毒治疗始终不能彻底清除HBV, 而且抗病毒药物还有各自的弊端。虽然IFN-α能够高效抑制HBV的复制并且维持病毒学应答, 但是其只对少部分患者有效; 而核苷类似物虽然也能够高效抑制HBV复制, 但是容易导致HBV的变异而产生耐药, 而且缺乏明确的停药标准, 贸然停药可能会导致病毒反弹, 加速病情的发展。

3 乙酰化调控

组蛋白的乙酰化调节由组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同完成^[23]。正常情况下组蛋白带正电, 与带负电荷的DNA紧密结合。HATs可将乙酰辅酶A上的一个乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸残基的ε-氨基上^[24], 中和组蛋白上的部分正电荷, 使紧密结合的DNA-组蛋白结构出现松散, 有利于转录因子转入发挥转录效应。HDACs则具有相反的作用。总的说来, 组蛋白的超乙酰化与基因转录的高活性有关, 而组蛋白的去乙酰化与基因转录的抑制有关^[25-27]。虽然被命名为组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶, 但是HATs和HDACs的作用靶点并不仅限于组蛋白。有超过60种转录因子及其他蛋白被证实能够被乙酰化修饰, 其作用涉及到了DNA修复和复制、物质代谢、细胞骨架、细胞凋亡、蛋白折叠、细胞信号转导等^[28,29]。

4 HDACs、HATs及抑制剂

HDACs共18个成员包括两大家族, 可分为四类。第I类包括HDAC1、2、3和8, 与酵母转录因子Rpd3同系。第II类包括HDAC4、5、6、7、9和10, 与酵母Hda1同系。第III类包

括SIRT1-SIRT7, 是酵母sirt2蛋白的同系物。而HDAC11由于同时具有Rpd3及Hda1的保守结构, 因此被定义为第IV类^[30]。与HDACs相比, HATs的分类目前还不十分清楚。由于HATs在结构和功能上的多样性^[31], 不像HDACs那样容易被分类。HATs大致可以被分为两类: A类HATs和B类HATs。A类HATs可进一步分为GNAT, MYST, P300/CBP, basal/general转录因子和核受体共刺激因子五个家族^[32]。

根据结构的不同, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂可分为四类, 即羟肟酸盐类(hydroxamates), 苯酰胺类(benzamides), 短链脂肪酸类(short-chain fatty acids)和环多肽类(cyclic peptides)^[33]。与HDAC抑制剂相比, HAT抑制剂相对匮乏, 目前报道的HAT抑制剂主要有天然产物和人工合成物两类, 前者包括漆树酸、姜黄素、山竹醇等, 后者包括PU139、PU141、CTK7A等^[34]。

5 乙酰化调控与免疫

越来越多的研究证实, 乙酰化修饰从各个方面参与了免疫系统的调节。在固有免疫方面, Baek等^[35]研究发现, 从单核细胞分化至巨噬细胞的过程中, HDAC5的表达量增加。而HDAC抑制剂被证实能够调节Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)及其所介导的炎症因子的表达^[36,37]。IRF家族成员主要参与介导TLR信号途径被激活后I型IFN的产生^[38], HDAC抑制剂被证实可以调节人树突细胞中IRF7的表达以及IRF3和IRF8的核移位^[39,40]。IRF7 DNA结合区的第92位赖氨酸可以被乙酰化而导致其结合DNA的能力受损^[41]。除对TLR信号途径具有调节作用外, 乙酰化调控还参与了对IFN信号通路的调节。研究证实, 与配体结合后, I型IFN受体可被乙酰化, 并导致后续的干扰素刺激基因因子的募集和乙酰化^[42]。乙酰化调控对IFN诱导的基因表达以及机体的抗病毒反应至关重要^[43]。

在适应性免疫方面, 乙酰化调控同样发挥着作用。DC的主要作用是摄取抗原并提呈给T细胞而激活后者, HDAC抑制剂可通过调节树突状细胞的功能而调节免疫功能^[44]。HDAC抑制剂还可以使炎症基因位点去乙酰化导致炎症因子的释放而促进CD4⁺T细胞的早期激

活^[45]。最近研究^[46]显示, HDAC抑制剂可以增加Treg细胞的数量并增强其免疫抑制作用。HDAC1和HDAC2被证实在B细胞的分化、增殖以及对炎症因子的反应过程中发挥重要作用^[47]。

6 乙酰化调控与病毒感染

由于乙酰化调控的免疫调节作用, 其在病毒感染过程中的作用也逐渐为人们所关注, 尤其是他在HIV持续感染过程中所发挥的作用。潜伏性感染在HIV的持续感染过程中十分重要, HDAC可以通过直接调节HIV基因整合位点的乙酰化以及间接调节非组蛋白的乙酰化来介导HIV的潜伏性感染^[48]。许多体内、外实验均证实, HDAC抑制剂可以使潜伏感染的HIV病毒重新出现复制, 这为减少或消除潜伏感染细胞, 彻底清除HIV病毒提供了可能^[49]。cccDNA是在HBV的复制过程中, 病毒DNA进入宿主细胞核, 在DNA聚合酶的作用下, 两条链的缺口均被补齐, 形成超螺旋的共价、闭合、环状DNA分子, 他在HBV的持续性感染、抗病毒治疗后HBV的反弹以及HBV的耐药过程中发挥重要作用^[50]。研究^[51]显示, 与cccDNA结合的组蛋白H3/H4的乙酰化状态可调节HBV的复制, HDAC抑制剂可增加组蛋白H3/H4的乙酰化水平而促进HBV的复制。HBx被证实可以通过调节cccDNA微染色体的乙酰化而调节HBV的复制^[52]。

7 结论

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因, 从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程, 乙酰化调控均参与其中, 但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确。因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用, 为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制, 寻求新的治疗策略提供理论基础。

8 参考文献

- 1 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 1-18
- 2 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under

■创新盘点

本综述较系统地介绍了乙酰化调控及相关信号通路在HBV慢性化感染过程中的作用及可能机制, 可为致力于HBV慢性化感染机制及其干预治疗研究的学者提供新的思路。

应用要点

HBV的持续复制以及其与机体之间的相互作用是导致HBV相关性肝炎、肝硬化、肝癌的最根本原因,从HBV的慢性感染到肝癌的形成这个过程,乙酰化调控均参与其中,但是乙酰化调控具体发挥什么样的作用以及其作用机制目前尚不明确.因此深入探讨乙酰化调控在HBV慢性化感染发生过程中的作用,为进一步了解HBV慢性化感染的发病机制,寻求新的治疗策略提供理论基础.

- 3 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 4 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/ni1582]
- 5 Seaman WE. Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1204-1217 [PMID: 10857779 DOI: 10.1002/1529-0131(200006)43]
- 6 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-930 [PMID: 11015434 DOI: 10.1084/jem.192.7.921]
- 7 Albarran B, Goncalves L, Salmen S, Borges L, Fields H, Soyano A, Montes H, Berrueta L. Profiles of NK, NKT cell activation and cytokine production following vaccination against hepatitis B. *APMIS* 2005; 113: 526-535 [PMID: 16086823 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm_191.x]
- 8 Parker GA, Picut CA. Liver immunobiology. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 52-62 [PMID: 15805056 DOI: 10.1080/01926230590522365]
- 9 Pasquetto V, Guidotti LG, Kakimi K, Tsuji M, Chisari FV. Host-virus interactions during malaria infection in hepatitis B virus transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 192: 529-536 [PMID: 10952722 DOI: 10.1084/jem.192.4.529]
- 10 Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 77-85 [PMID: 23013042 DOI: 10.1042/CS20120169]
- 11 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76 [PMID: 12477811 DOI: 10.1128/JVI.77.1.68-76.2003]
- 12 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23 [PMID: 17130898 DOI: 10.1038/sj.icb.7100009]
- 13 Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, Hansen B, Niesters HG, Schalm SW, Janssen HL. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2006; 78: 561-568 [PMID: 16555293 DOI: 10.1002/jmv.20576]
- 14 Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109: 487-495 [PMID: 12871214 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01699.x]
- 15 Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, Ayres A, Kent SJ, Sasadeusz J, Lewin SR. Reduced hepatitis B virus (HBV)-specific CD4+ T-cell treatment. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 100-107 [PMID: 19207972 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x]
- 16 Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertolotti A. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 191: 1269-1280 [PMID: 10770795 DOI: 10.1084/jem.191.8.1269]
- 17 Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10398-10403 [PMID: 15235129 DOI: 10.1073/pnas.0403342101]
- 18 Hong J, Gong ZJ. Human plasmacytoid dendritic cells from patients with chronic hepatitis B virus infection induce the generation of a higher proportion of CD4(+) and CD25(+) regulatory T cells compared with healthy patients. *Hepatol Res* 2008; 38: 362-373 [PMID: 18021229 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00279.x]
- 19 Milich DR, Chen MK, Hughes JL, Jones JE. The secreted hepatitis B precore antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence. *J Immunol* 1998; 160: 2013-2021 [PMID: 9469465]
- 20 Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol* 2001; 36: 651-660 [PMID: 11686474 DOI: 10.1007/s005350170027]
- 21 Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- 22 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 23 Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005; 40: 1-13 [PMID: 15642405 DOI: 10.1016/j.ejmech.2004.10.001]
- 24 Spange S, Wagner T, Heinzel T, Krämer OH. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 185-198 [PMID: 18804549 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.08.027]
- 25 Wade PA. Transcriptional control at regulatory checkpoints by histone deacetylases: molecular connections between cancer and chromatin. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 693-698 [PMID: 11257101 DOI: 10.1093/hmg/10.7.693]
- 26 Forsberg EC, Bresnick EH. Histone acetylation beyond promoters: long-range acetylation patterns in the chromatin world. *Bioessays* 2001; 23: 820-830 [PMID: 11536294 DOI: 10.1002/bies.1117]
- 27 Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 responses in human immunodeficiency virus type 1-HBV-coinfected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy. *J Virol* 2005; 79: 3038-3051 [PMID: 15709024 DOI: 10.1128/JVI.79.5.3038-3051.2005]

- acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891-6903 [PMID: 10958685 DOI: 10.1128/MC.B.20.18.6891-6903.2000]
- 28 Yang XJ, Grégoire S. Metabolism, cytoskeleton and cellular signalling in the grip of protein Nepsilon - and O-acetylation. *EMBO Rep* 2007; 8: 556-562 [PMID: 17545996 DOI: 10.1038/sj.embor.7400977]
- 29 Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 435-459 [PMID: 10839822 DOI: 10.1128/MMBR.64.2.435-459.2000]
- 30 de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/bj20021321]
- 31 Yang XJ. The diverse superfamily of lysine acetyltransferases and their roles in leukemia and other diseases. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: 959-976 [PMID: 14960713 DOI: 10.1093/nar/gkh252]
- 32 Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 155-161 [PMID: 11250138 DOI: 10.1016/S0959-437X(00)00173-8]
- 33 Walkinshaw DR, Yang XJ. Histone deacetylase inhibitors as novel anticancer therapeutics. *Curr Oncol* 2008; 15: 237-243 [PMID: 19008999]
- 34 Gajer JM, Furdas SD, Gründer A, Gothwal M, Heinicke U, Keller K, Colland F, Fulda S, Pahl HL, Fichtner I, Sippl W, Jung M. Histone acetyltransferase inhibitors block neuroblastoma cell growth in vivo. *Oncogenesis* 2015; 4: e137 [PMID: 25664930 DOI: 10.1038/oncsis.2014.51]
- 35 Baek YS, Haas S, Hackstein H, Bein G, Hernandez-Santana M, Lehrach H, Sauer S, Seitz H. Identification of novel transcriptional regulators involved in macrophage differentiation and activation in U937 cells. *BMC Immunol* 2009; 10: 18 [PMID: 19341462 DOI: 10.1186/1471-2172-10-18]
- 36 Halili MA, Andrews MR, Labzin LI, Schroder K, Matthias G, Cao C, Lovelace E, Reid RC, Le GT, Hume DA, Irvine KM, Matthias P, Fairlie DP, Sweet MJ. Differential effects of selective HDAC inhibitors on macrophage inflammatory responses to the Toll-like receptor 4 agonist LPS. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 1103-1114 [PMID: 20200406 DOI: 10.1189/jlb.0509363]
- 37 Aung HT, Schroder K, Himes SR, Brion K, van Zuylen W, Trieu A, Suzuki H, Hayashizaki Y, Hume DA, Sweet MJ, Ravasi T. LPS regulates proinflammatory gene expression in macrophages by altering histone deacetylase expression. *FASEB J* 2006; 20: 1315-1327 [PMID: 16816106 DOI: 10.1096/fj.05-5360com]
- 38 Sweeney SE, Corr M, Kimbler TB. Role of interferon regulatory factor 7 in serum-transfer arthritis: regulation of interferon- β production. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1046-1056 [PMID: 22076939 DOI: 10.1002/art.33454]
- 39 Salvi V, Bosio D, Mitola S, Andreoli L, Tincani A, Sozzani S. Trichostatin A blocks type I interferon production by activated plasmacytoid dendritic cells. *Immunobiology* 2010; 215: 756-761 [PMID: 20573419 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.05.023]
- 40 Nencioni A, Beck J, Werth D, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, Brossart P. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3933-3941 [PMID: 17606727 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2903]
- 41 Caillaud A, Prakash A, Smith E, Masumi A, Hovanessian AG, Levy DE, Marié I. Acetylation of interferon regulatory factor-7 by p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor (PCAF) impairs its DNA binding. *J Biol Chem* 2002; 277: 49417-49421 [PMID: 12374802 DOI: 10.1074/jbc.M207484200]
- 42 Tang X, Gao JS, Guan YJ, McLane KE, Yuan ZL, Ramratnam B, Chin YE. Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell* 2007; 131: 93-105 [PMID: 17923090 DOI: 10.1016/j.cell.2007.07.034]
- 43 Chang HM, Paulson M, Holko M, Rice CM, Williams BR, Marié I, Levy DE. Induction of interferon-stimulated gene expression and antiviral responses require protein deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9578-9583 [PMID: 15210966 DOI: 10.1073/pnas.0400567101]
- 44 Frikeche J, Peric Z, Brissot E, Grégoire M, Gaugler B, Mohty M. Impact of HDAC inhibitors on dendritic cell functions. *Exp Hematol* 2012; 40: 783-791 [PMID: 22728031 DOI: 10.1016/j.exphem.2012.06.008]
- 45 Akimova T, Beier UH, Liu Y, Wang L, Hancock WW. Histone/protein deacetylases and T-cell immune responses. *Blood* 2012; 119: 2443-2451 [PMID: 22246031 DOI: 10.1182/blood-2011-10-292003]
- 46 Tao R, de Zoeten EF, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett PM, Li B, Turka LA, Olson EN, Greene MI, Wells AD, Hancock WW. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007; 13: 1299-1307 [PMID: 17922010 DOI: 10.1038/nm1652]
- 47 Yamaguchi T, Cubizolles F, Zhang Y, Reichert N, Kohler H, Seiser C, Matthias P. Histone deacetylases 1 and 2 act in concert to promote the G1-to-S progression. *Genes Dev* 2010; 24: 455-469 [PMID: 20194438 DOI: 10.1101/gad.552310]
- 48 Shirakawa K, Chavez L, Hakre S, Calvanese V, Verdin E. Reactivation of latent HIV by histone deacetylase inhibitors. *Trends Microbiol* 2013; 21: 277-285 [PMID: 23517573 DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.005]
- 49 Wightman F, Ellenberg P, Churchill M, Lewin SR. HDAC inhibitors in HIV. *Immunol Cell Biol* 2012; 90: 47-54 [PMID: 22083528 DOI: 10.1038/icb.2011.95]
- 50 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-308 [PMID: 15710212 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.015]
- 51 Pollicino T, Belloni L, Raffa G, Pediconi N, Squadrito G, Raimondo G, Levrero M. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones. *Gastroenterology* 2006; 130: 823-837 [PMID: 16530522 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.001]

同行评价

本文结合我国防治乙型肝炎工作大局,紧密结合临床实践,针对乙酰化治疗的方案进行了严谨深入的分析探讨。本文水平较高,论点正确,中心突出,具有防治乙型肝炎的一些新观点、新疗法。

52 Luo L, Chen S, Gong Q, Luo N, Lei Y, Guo J, He S. Hepatitis B virus X protein modulates remodelling of minichromosomes related to

hepatitis B virus replication in HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2013; 31: 197-204 [PMID: 23128981 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1165]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗

程书权

程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

程书权, 教授, 主任医师, 主要从事传染性疾病的临床治疗及研究与教学工作.

基金项目: 桂林市科技局立项基金资助项目, No. 20110119-6.

作者贡献分布: 本文由程书权独立完成.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科.
csq126@sina.com
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-28

Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B

Shu-Quan Cheng

Shu-Quan Cheng, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No. 20110119-6.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyin Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis bacillus (TB) are leading causes of infectious diseases in China, leading to a range of life-threatening diseases including chronic hepatitis B (CHB), cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and pulmonary tuberculosis (PTB). Due to the high prevalence of infection and increased number of cases, coinfection of HCC and PTB is becoming a new hot area. Differences between coinfection and single infection include the disease process, injuries, medication selection, curative effects, drug-resistance and side effects. In particular, the adverse effects of clinical prognosis, etiological treatment, anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) have become a new challenge for therapy. This review aims to summarize the incidence of infections, clinical observations, adversely effects and existing problems of treatment, the development of antituberculous and anti-HBV therapy and hepatitis protection. Additionally, a suggestion for improving therapeutic efficacy has been proposed as well.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Tuberculosis; Infection; Anti-tuberculosis therapy; Nucleoside (acid) analogues; Drug-induced liver injury

Cheng SQ. Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2785-2798
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/>

背景资料

由于我国分属乙型肝炎和结核病的高发地域, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和结核杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 的合并感染正逐渐成为临床常见且棘手的传染性疾病. 由于合并感染的患者涉及呼吸、血液两种不同的传播途径, 可被收治于传染科和结核病院两个疾控单元, 结核的治疗失败率被严重低估. 合并感染者应用经典的抗结核疗法 (antituberculosis therapy, ATT) 不仅增加抗结核药物所致肝损伤 (anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI) 的发生几率, 且存在诱发致命性肝衰竭风险.

同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

■ 研发前沿

国外已有慢性肝病患者结核病管理的指南, 而我国尚未引起足够重视, 仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核病管理指南》, 使临床管理与治疗有章可循。提高对合并感染的认识和关注力度, 对HBV活动者抗癆前注重核苷(酸)类似物(nucleotide analogs, NAs)的抗HBV治疗, 遴选不含吡嗪酰胺、异烟肼、利福平三者联合的抗癆方案, 治疗中注重监测和护肝措施的落实, 可大为减少ATLI风险, 增加抗癆成功率。

i18/2785.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

华人消化杂志 2016; 24(18): 2785-2798 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2785.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染迄今依然是分别居于我国法定病毒性传染病和细菌性传染病榜首的重大疾患。由此导致的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)以及肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)对人类健康威胁巨大。随着HBV和MTB感染的持续流行及慢性化病例的不断增多, CHB合并PTB正逐渐成为新的社会问题。合并感染后其疾病过程、机体伤害、治疗药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 尤其对临床预后、病原治疗、抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)等方面的负性影响, 正成为临床新的棘手难题。本文就二者合并感染的发病情况及其临床发现、不良后果、目前诊疗中存在的问题及合并感染的抗癆治疗、抗HBV与护肝治疗特点进行了总结。并结合国内目前的诊疗现状, 就如何提高合并感染的治疗效果提出进一步建议。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 肺结核; 合并感染; 抗癆治疗; 核苷(酸)类似物; 药物性肝损伤

核心提示: 我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)合并感染率达12.2%-30.8%。在合并出现慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)和肺结核病(pulmonary tuberculosis)的进程中, 其疾病过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 易于演变为肝衰竭、肝硬化(liver cirrhosis)、肝癌(hepatocellular carcinoma)甚至诱发耐多药结核的出现等。合并感染增加抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury)和HBV再激活的出现频率。

0 引言

目前, 我国作为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的高发病与高流行地区^[1-3], 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)合并结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染已成为传染病防控和临床治疗的一个新的重要问题^[4,5]。由于HBV感染具有慢性、潜隐、不易清除的特性, 患者即使肝功能持续正常, 肝脏依然可能存在不同程度的炎症损害^[6], 向肝硬化(liver cirrhosis, LC)甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展; 而MTB感染亦具有缓慢、持续、易于复发且大多数抗癆药物具有较为明显或潜在的肝脏毒性之弊端, 使得二者合并感染后其病理生理过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染^[7]。如临床表现多样、临床病程迁延、临床预后变差、对抗病毒、抗结核药物的耐受速率加快, 易于演变为肝衰竭、LC、HCC/肺癌甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)的出现等, 成为临床的棘手难题^[8,9]。因此, 对CHB合并PTB患者提前进行评估和恰当干预, 合理化解抗HBV与抗癆、损肝与护肝等矛盾, 其重要性不言而喻。目前, 二者合并感染虽已逐渐引起临床关注^[4,8,10], 但迄今国外仅见丙型肝炎(hepatitis C virus, HCV)合并PTB的少数报道^[11], 而国内文献罕有肝活检对比分析^[12-15]。故二者合并感染的诊断、治疗与防控宜引起更多关注, 需要卫生管理、预防、临床、检验等多部门、多学科共同重视, 齐抓共管, 各方联动。

1 HBV合并MTB的发病情况

HBV感染目前已被视为主要的全球健康负担之一, 据估计当今世界约有20亿人曾感染过HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染者^[2]。5年内, 近30%的患者会发展为LC, 近23%的患者会发生肝功能失代偿。世界上患病率较高(>7%)的地区包括东南亚、非洲、太平洋群岛、中东部分地区和亚马逊流域, 患病率中等(2%-7%)的地区包括南欧、俄国、中美和南美地区, 患

程书权. 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗. 世界

病率较低(<2%)的地区主要是美国、西欧、澳大利亚及日本^[16]。我国以前属HBV感染的高发地域,自1992将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理以来,2006年感染率降为7.18%,而2014年在1-4岁儿童降低为0.32%,15-29岁为4.38%。虽然正逐渐接近中等患病率水平,但慢性HBV感染者依然有9300万,其中2000万CHB患者^[17]。迄今,结核病依然是严重威胁与危害人类健康的主要细菌性传染病,是全球关注的另一个重大公共卫生和社会问题。据WHO报告显示,2014年全球约有960万新发PTB病例,其中包括约540万男性、320万女性以及100万的儿童,150万人因患结核病而死亡,其中89万男性、48万女性和14万儿童,MDR-TB患者估计有48万人,其中约有9.7%为广泛耐药结核^[18]。中国作为被WHO列为结核病高负担、高危险性国家之一,其发患者数占全球的14.3%,仅次于印度位居世界第2位^[3]。据CDC结核病预防控制中心统计,全国已有5.5亿人感染过结核菌,占总人口的45%,发病数量一直稳居各种细菌性传染病之首,而全国PTB患者发现率仅30%左右^[19],提示有2/3以上被遗漏。目前的患病率达122/10万,每年新发传染性患者150万,约有13万人因此致命^[20]。

目前HBV感染合并PTB的发病率各家报道不一,可能与统计对象、患者年龄及主诉疾患及参考的HBV血清标志物项目的差异性有关。最低为印度北部的2.96%^[21],英国为3.7%-16.8%^[22,23],加拿大则为13%^[24],巴西统计为14.6%-25.6%^[25,26]。Pando等^[27]报告阿根廷的感染率为19.8%,Sun等^[28]统计台湾大学胸科医院的261例PTB抗痨患者,32例(12.2%)合并了肝炎病毒感染,其中HBV感染5.7%。毛英等^[29]对新疆地区1710结核患者分析,发现HBV感染率为22.98%。刘邦英等^[30]统计彭州市合并感染率为15.74%。张静^[31]对3所医院511例PTB患者的检测发现,合并HBV感染率为15.4%。而1996-1999年统计386例住院的PTB患者合并感染率达30.8%^[32]。我们新近统计桂林市第三人民医院2007-2015年住院治疗的PTB患者共15421例,其中合并感染635例,占4.21%,但占同期CHB住院患者(4555例)的13.9%,提示二者合并感染的形势依然严峻。

2 合并感染的发现

CHB和PTB目前国内外均有相应严谨的诊疗

规范或指南,依照现代的医疗水平,即使在县、区级基层医院拥有的影像学、生化学、免疫学、细菌学和常规检验等设备已足可对二者进行诊断,临床发现与确诊并非难事,如诊断PTB临床很少需要做肺活检。但对CHB上述方法虽可明确有HBV感染,对大多数肝功能正常的轻型CHB患者,按照2015版《慢性乙型肝炎防治指南》的规定,非肝活检难以界定机体的免疫状态是否处在可用药清除HBV的时机。过度或过早用药易诱发HBV耐药或应答不佳使治疗失败^[33]。因此,肝活检对二者的合并感染诊断价值亦较为重要,尤其在肝功能、影像学未提示肝脏炎症达到2级以上的抗HBV适应证的情况下。我们曾经的研究^[34]发现,对CHB等已知肝病,肝活检不仅可以进一步明确肝脏炎症程度和纤维化分级,还有助于发现微小HCC和其他罕见或潜隐性的“第二肝病”。伍林柏等^[34]亦经活检发现,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平正常者9.3%出现了显著的肝纤维化,2.6%的原因不明性肝病为隐匿HBV感染,3例还因此发现了未被临床考虑的其他肝病。对肝功能异常者的病因确定更有着B超、CT、核磁共振成像等手段不可替代的价值,即便如单纯肺结核这样的疑难病例^[35]。有研究者认为,单纯PTB患者做肝活检不仅能够发现肺结核、肝脏寄生虫及其他隐匿性肝病,细致评价肝脏炎症和纤维化情况,利于评估肝脏潜力及发生肝毒性几率和易感者。但MTB患者往往呼吸功能变差,对肝活检的摒气配合困难,有时使得临床医师进退维谷,临床开展困难。近年肝脏瞬时弹性成像系统(liver transient elastography system, LTES)的问世较好地解决了这一难题。LTES快速、无创,不受操作人员影响,可重复性好,能够随时了解肝脏炎症、纤维化和脂肪肝状况。我们曾对照30例CHB患者做肝活检与LTES比对,一致率为90%,对二者的合并感染者有望替代肝活检应用。

3 HBV与MTB合并感染的不良后果

HBV合并PTB感染之所以近年被重点关注,不仅在于其较高的发病率,更缘于合并感染后各自病原体对原有疾病演变、预后、治疗效果及不良反应甚至病原体耐药变异等诸多方面产生的异常不良影响^[36-39]。Araújo-Mariz等^[40]在HBV感染的抗-HBc阳性患者中应用Logistic回归分析显示,男性性别、年龄≥40岁是诱发

■创新盘点

本文从临床视角对乙型肝炎合并肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的国内外发病率比较、合并感染的发现与甄别、合并感染的不良后果、合并感染后的PTB复发与HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)、目前合并感染患者诊疗中存在的问题、合并感染后的病因治疗与药物遴选、护肝治疗价值等进行了细致梳理,最后提出了提高合并感染者治疗效果的一些建议。内容丰富,条理清晰,具有较好的可读性和实用性。

应用要点

目前乙型肝炎合并PTB的临床报告日趋增多,但多数流于简单描述,缺乏深入探讨。由于合并感染患者应用抗HBV和抗痨药物的疗程较长,用药过程中易于出现肝脏不良反应使治疗中断或结核复发,诱发病原体耐药,相对于二者之一的单纯感染治疗和病程均具有极大的不确定性和重病风险。本文提出对HBV复制患者予先期或同期联合应用NAs抗HBV的观点,有一定的深入研究必要。

活动性结核发病的独立危险因素。Hussain等^[21]于2007-2010年前瞻性横断面调查印度北部农村传染病合并感染状况时发现,合并HBV感染的结核病患者抗结核化疗(antituberculosis therapy, ATT)引起肝毒性的风险程度大为增加,并作为一个独立的危险因素存在。美国一项多中心的前瞻性研究^[41]结果显示,感染引起的炎症反应可增加患者对药物性肝损伤的易感性,异烟肼(INH, H)单用或与其他ATT联用导致抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)的发生率最高。国内郑宜翔等^[42]荟萃分析1966-2013年国内外193篇文献,共3338例,其中HBeAg(+)组313例, HBeAg(-)组772例,对照组2253例,研究的结局指标均为发生肝损害。表明HBV感染者较非HBV感染者在抗痨治疗时出现肝损害的危险性高5.8倍, HBeAg(-)的CHB患者抗痨时发生肝损害的危险性高4.4倍, HBeAg(+)患者在抗痨时肝损害发生的危险比阴性者高2.1倍,其抗痨治疗时发生肝损害的危险高于非CHB患者的11.1倍。Thulstrup等^[43]通过对22675例LC患者的队列研究发现,患者结核病的发病率较普通人群增加14倍, LC合并PTB患者4 wk的病死率为27.3%, 1年可达47.7%, 成为PTB发病的又一独立危险因素,且LC合并结核病患者多数预后不良^[44,45],而LC患者MTB的感染率较普通人群高出15倍^[43]。Peng等^[46]调查9339例结核病患者发生HBV和HCV的合并感染风险情况发现,感染MTB后增加患CHB的风险1.91倍,丙型肝炎风险增加2.56倍, LC的风险亦同步增加^[44]。另据Lim等^[47]研究发现, LC患者长期或大剂量应用INH和利福平(RFP, R)治疗,尤其是含有二者的组合,可大大增加HCC的发生风险。

合并感染还可增加肝结核的发病几率、诱发严重的肝功能衰竭^[37]; 肝炎的抗病毒治疗可诱使MTB复发^[38]; LC或HCC发生后亦可诱发潜伏的MTB活动^[48]; 对MTB抑制效果好的抗痨药物多数具有较大的肝毒性^[8-10,49]; 结核化疗的长期、联合方案本身会导致较高比例的肝脏不良反应,因此被迫中断治疗引起结核病复发与耐药往往是化疗失败的主要因素^[8,49]。Bushnell等^[22]统计9512例结核病患者发现,合并HBV感染的PTB死亡率为21%, 单纯PTB为9%, HBV感染使PTB患者的死亡率大为增加。我们既往的研究^[6,50]发现, HBV感染作为一种

长期缓慢的持续过程,即使肝功能完全正常者,肝细胞亦已潜存程度不同的病理损害。如果常规应用含有HRZ(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺)等肝毒性强的ATT化疗组合,势必与HBV形成对肝细胞“里应外合”的叠加作用^[8,49],增加ATLI的发生几率和肝衰竭风险。

HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)为近年临床关注的又一热点问题^[51-53]。所谓HBVR是指既往感染过HBV已达临床治愈产生抗-HBs或保持HBV DNA长期阴转者,因其他基础疾病或治疗如患恶性肿瘤、严重免疫抑制、感染、长期应用激素、细胞毒性药物、抗排异反应药物等期间,重新出现HBV复制,表现为HBV DNA升高和肝功能异常,称为HBV再激活^[52,53]。合并HBV感染的PTB患者的HBVR多在ATT期间出现^[54],亦可发生于抗痨治疗过程中或总疗程结束之后。一旦罹发即意味着化疗的中断、延迟或失败,甚至可能导致MTB播散或诱发肝衰竭而造成严重临床后果^[55]。目前对于肿瘤化疗、器官移植及应用免疫抑制剂治疗者,只要检测到HBsAg或抗-HBc阳性,无论HBV DNA是否复制,均给予核苷(酸)类似物(nucleoside analogues, NAs)做预防性治疗^[56]。但对于PTB合并非活动性HBV携带者是否可以如此,国内外诊疗指南中尚未作出明确推荐。囿于目前ATT药物与HBV之间相互作用的关系尚未完全明确,现有二者合并感染者应用NAs预防性抗HBV的临床研究均基于HBV DNA升高者,缺乏HBV DNA阴性的非活动性HBV感染者合并PTB是否需要抗HBV的相关报道。据孙建民^[57]观察,34例PTB合并非活动性HBV携带者,抗痨前HBV DNA均阴性,采用2HREZ/4HR(E为乙胺丁醇)方案化疗期间,32.4%出现HBVR, HBV DNA转阳。尽管一些患者的HBVR经治疗后MTB活动可得到控制,但肝功能异常及HBV DNA升高,常使抗痨治疗受挫。近年多数研究显示,合并感染者抗痨期间因HBVR而中断治疗或影响疗效者超过70%,而未发生HBVR的患者中仅30%发生上述情况。因此,合并感染者预防HBVR的发生十分必要^[56]。目前抗痨致HBVR的机制尚未完全清楚^[58],一般认为其发生过程首先是抗痨药物引起免疫系统改变,尤其是抑制性T淋巴细胞的功能受抑,使HBV复制增强,感染HBV肝细胞数目增加,表现为HBV DNA复阳或水

同符评价

本文所涉及的研究较为重要,有一定的意义。

平上升、血清HBeAg释放;尔后在停用抗癆药物时,随着T淋巴细胞介导的免疫功能恢复,免疫细胞攻击受HBV感染的肝细胞,导致肝细胞的快速损伤,临床表现为肝炎发作甚至急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)。HBVR还导致HCC的发生和各种终末期肝病如消化道出血、肝性脑病和肝-肾综合征等,严重威胁患者的生命^[59,60]。故抗癆过程中宜密切监测,一旦发生HBVR迹象,需及时选择强效抗HBV药物恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)等^[61]以迅速降低HBV DNA水平,减轻随之继发的肝功能损害,增加有效抗癆治疗的机会。

4 目前合并感染患者诊疗中存在的问题

由于病原学和流行过程以及防控目的的不同,我国传染病防治单元在专业设置上一直将CHB和结核病这两种重要传染病分列为两个不同的专业范畴,其中PTB只能在国家特别指定的专业防控机构即结防所或胸科医院收治,而CHB则要在传染病专科医院或有资质的综合医院肝病科收治。因二者的发病分据于病毒性和细菌性传染病之首,加之合并感染后治愈更为不易,在我国迄今已形成了庞大的合并感染群体^[7,12-15,29-32]。由于二者合并感染发生后的首诊与治疗复杂性大为增加,先抗癆抑或先控制HBV?这其实需要结核和肝病两个专科的医师充分交流权衡后酌情慎重选择。我国结核病管理与化疗有一套完整的监控与检查督导体系,即医务人员直接面视下督导化疗(directly observed treatment shortcouese, DOTS)。在农村抗癆药物多数由县、乡级基层结防人员发放给患者免费服用。由于对合并感染后抗癆治疗的复杂性认识不足,往往忽视肝功能处于正常的轻型CHB的存在,直接采用肝毒性大的HRZ方案等一线组合,加之服药后监管、复查与指导的缺位,患者发生肝损害后的早期消化道症状被忽略为单纯的胃肠刺激反应,待出现显著的肝功能异常后才被动采取中断给药等处理措施。由于治疗前缺乏评估、治疗过程中缺乏监控、出现ATLI反应后缺乏及时发现与沟通处理,许多患者在两个不同的专业治疗机构之间往复辗转,即失去了对治疗总体上的统一性和协调性的合理把握,又进一步增加了治疗的难度和风险,在失去治疗时效性的同时还增加了社会感染几率和临床控制难度。另外,DOTS

策略随着90年代末期打工潮的兴起,流动人口由经济欠发达地区向珠三角、长三角等井喷式的涌进,使这种面视督导服药的落实受到极大的影响,良性运行了20余年的查、管、治一体化结防控制模式显得捉襟见肘,近年居高不下的PTB发病率诠释了这一状况。

CHB和PTB均可归入难治性疾病范畴,相较普通感染,尤其CHB,目前的医疗手段仅能够长期监测或服药使患者病情保持稳定,尚难以在治愈上一蹴而就。而PTB相对而言反成为有限疗程下的可治愈性疾病,因此我们设想对合并感染者如能将监管关口前移,竭力在保持CHB稳定的状态下完成PTB疗程使之顺利治愈,在抗癆过程中使ATLI减少到不影响抗结核疗程与预后的地步,则显得尤为重要且以目前的医疗水平亦不难做到。遗憾的是位居一线的抗癆药物除E外,H、R、Z三种抗MTB作用好者均有相当大的肝毒性,其在无肝脏炎症、LC等基础肝脏疾病的单纯PTB抗癆过程中的发生率本已高达10%-40%^[62],在合并HBV、HCV、HIV这类慢性潜隐性病毒感染后,肝功能本已处于亚临床或明显受损的状态下,再予以上述抗癆组合6-12 mo较长时间使用,势必会有加重或诱发严重肝损害之虞^[63,64]。如何权衡二者之间的利弊,充分把握最佳的治疗时机与药物,使得一种感染先获得顺利痊愈而又保持另一感染的稳定,不趁机助纣为虐,迄今仍是一棘手难题,尚乏明晰的捷径可达。

迄今我国有关合并感染者的研究明显滞后,几乎所有的国内文献报道^[15]均停留在对二者治疗不良反应的单一报告和简单描述上,很少有对抗结核治疗前肝脏病理学情况的揭示,对不同肝脏病理状态的合并感染者抗HBV治疗干预后复用ATT的肝损害和疗效情况亦不得而知,在抗癆治疗前预先进行抗HBV干预者与未进行干预者的依从性与预后对比亦乏涉猎。同时,国内仍没有充足的资料和研究说明CHB与PTB合并感染与HBV单纯感染时应用抗HBV药物治疗后疗效的异同,在抗癆过程中进行抗HBV干预是否可能使患者对ATT的耐受性和安全性增加尚待权威研究验证,抗癆与抗HBV的时机把握以及最佳切入点亦欠明瞭。关于抗HBV药物的疗程、是否早期联合NAs、NAs的停药时机等等问题目前争议较大。

5 合并感染者的抗痨治疗

PTB的特点是呼吸系统传播、扩散快、影响面广、易感人群多、感染源不易被早期甄别与隔离,患者每次咳嗽或喷嚏可在空气中形成10万个飞沫,每一飞沫可携带上百条MTB。据WHO推算,1例未经治疗的排菌期的PTB患者1年内可传染10-15例健康者^[65]。PTB常常并非孤立存在,全身除毛发、指甲等角化部位外,其他脏器均有可能罹发,而判断机体被感染部位情况和受累器官的功能改变对抗痨方案的制定和药物遴选颇为重要。目前我国对初治PTB的治疗普遍采WHO推荐的短程化疗方案2S(E)HRZ/4HR,将HRZE等作为抗结核治疗的一线联合用药,即ATT。治疗的基本原则依然为早期、联合、适量、规律、全程。由于MTB对ATT治疗反应慢、易耐药,需要多种长期联合,未达疗程的治疗中断后复用疗效会降低甚至耐受,使抗痨作用反弹或出现耐药株,进而选择出MDR-TB或超级耐药株的出现。其中除S(链霉素)、E外,H、R、Z均有一定肝脏毒性,甚至在用药过程中因罹发ATLI为主要不良反应^[39,41,62,63],其发生率达8%-30%,被迫停药率达32%,尤其是在强化治疗期。各种抗痨药物引起的ATLI频率不同:Z、R、丙硫异烟胺(prothionamid, Pto)、氨硫脲和对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)的频率较高;H的ATLI频率相对较低;利福霉素类中的RFP与利福喷丁(Rifapentine, RFT)肝毒性接近,利福布丁肝毒性最小^[66];E和氟喹诺酮类药物极少引起ATLI;S、卡那霉素、卷曲霉素、紫霉素和环丝氨酸等基本不发生ATLI。目前ATLI等不良反应依然是导致抗痨治疗终止或中断的主要原因,在CHB基础上甚至会出现致命的肝坏死或急性肝衰竭ALF^[67]。由于需要联合用药,3-4种抗痨药物同时应用更容易发生肝损伤,患者往往被迫停用抗痨药物而造成MTB耐药性增加和治疗失败,严重者可因此而致命^[68]。一般认为,一线抗痨药物所致ATLI发生率最高,占有所有抗痨药物不良反应之首,二、三线抗痨药物肝毒性较小,但疗效弱,易诱发耐药,应用后需延长疗程,增加疗程的不确定性,患者的依从性变差。而治疗MDR-TB需要选用4-5种一、二线药物应用18-24 mo,发生ATLI的可能性明显增加^[69]。据Sharma等^[70]荟萃分析10项研究10717例PTB患者联合用药的肝毒性发现,

RFP联合PZA与联合INH相比,有更多的ATLI不良事件发生,3次/wk给药相对于每日给药,患者依从性、肝毒性和治愈率更好。RFT+INH较RFP+INH肝毒性小。使用利奈唑胺、贝达喹啉等新药治疗合并感染或MDR-TB,亦应注意ATLI的发生可能^[71,72]。

HBV标志物阳性患者ATLI的发生率约50%,其中血清HBV DNA阳性者可高达78.5%-95.0%。因此对合并感染者,在一定程度上限制了ATT方案的使用。据秦道新等^[73]报道,68例合并感染者随机分为A、B两组,分别采用标准抗结核治疗方案[2S(E)HRZ/4HR]和含左氧氟沙星(V)方案(2HZE, V/7HE, V)治疗,两组退组率分别为38.9%和11.9%,2 mo末痰菌阴转率和X线胸片病灶显著吸收率分别为63.6%、86.7%;54.5%、73.3%,2组ATLI发生率分别为58.3%、15.6%。显示两方案对合并感染者疗效无差异,但含V组退组率和肝损发生率较低,患者易耐受,安全性更好,患者医疗费用相对较低。V+E替换R的方案退组率低,ATLI的发生率和使用静脉护肝药物的比例也明显较低。氟喹诺酮类药物长期应用安全性好,因此可作为目前的过渡性治疗药物。国内观察60例应用对氨基水杨酸异烟肼(D)+V+S+E(2DVSE/7DV)方案初治二者合并感染^[12],对照组应用2HRZE/7HR,疗程均为9 mo,两组痰菌阴转率分别为96.4%和92.6%,病灶吸收率为96.4%和96.3%,停药2年后复查,痰菌复阳率为3.5%和3.7%,均无统计学差异,但ATLI率分别为14.3%和66.7%。认为DVSE方案对合并感染者更为安全可靠。北京胸科医院总结1714例应用含Pto和/或PAS的ATLI发生情况的回顾性分析显示^[74],患者治疗中共发生ATLI 129例,发生率7.5%。多发生于用药后1-2 mo,以2-4 wk多见,发生ATLI时无明显临床症状。进一步分析在不同抗痨组合中,Pto+PAS+Z方案的ATLI发生率最高(20.7%),Pto+Z方案为(9.8%),认为含Pto和/或PAS等二线药物时亦不可避免ATLI的发生,尤其是女性及Pto+PAS+Z联合者。定期检测肝功能可减少无症状ATLI的发生,减少住院率,提高患者抗痨治疗的依从性。Keshavjee等^[75]发现,MDR-TB患者在抗痨治疗中ATLI的发生率为16.5%(91/568),出现的中位时间为196 d,ATLI后停用1种或多种ATT,并未明显降低疗效。Idilman等^[76]曾报道了1例19岁女性

PTB, 应用标准ATT后出现高度黄疸和意识障碍, 诊断为ATLI性ALF, 经肝移植成功存活. 于移植后改用“非肝毒性抗痨药物(E、环丝氨酸各0.75/d; S、环丙沙星各1.0/d四联)”和低剂量免疫抑制剂他克莫司和强的松龙进行维持治疗, 移植肝肝功能正常, 已经存活42 mo. Jindani等^[77]观察采取不同服用方法对1355例PTB患者应用ATT标准的6 mo短程方案, 发现同3次/wk给药治疗方案相比, 每日口服给药抗痨治疗可增加ATLI的发生风险, 因之被迫中断治疗者和复发率明显增加. 另据国内总结一组128例合并感染的患者^[78], 采用数字表法随机分为3组: 标准ATT组44例, 使用2HREZ/7HRE方案治疗; 左氧氟沙星(levofloxacin, LFX)组, 42例使用9HL₂E方案, 强化期加用LFX; 标准ATT联合拉米夫定(lamivudine, LAM)组42例. 结果疗程结束时3组HBV DNA分别为6.3、6.1、3.1拷贝/mL, ATLI率分别为72.7%、21.4%、11.9%, 痰菌阴转率分别为53.8%、81.1%、90.0%, X线胸片病灶显著吸收率38.5%、62.2%、70.0%. 均显示出统计学意义, LFX组亦优于ATT组. 含LFX低肝毒性药物方案效果亦优于ATT. 提示抗HBV治疗可与抗痨呈现协同效果, 控制HBV可间接起到护肝作用. 亦有观点认为, 合并感染者ATT期间出现的ATLI肝功能异常与抗痨药物导致HBVR有关^[54,79], 而HBVR后可导致肝细胞大量坏死, 进一步引起肝功能损害, 甚至诱发ALF, 形成恶性循环, 因而针对HBV的病因治疗即具有保肝作用.

对于因ATLI中断治疗后重新给抗痨药物者, 宜遵循以下原则^[80,81]: (1)当ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)降至2倍ULN以下时, 才可以考虑开始; (2)RFP肝毒性较小且杀菌作用更强大, 故重新给药应先从小剂量开始, 而非先给INH, RFP可与EMB同时给药, 亦可单独应用; (3)重新给药宜从小剂量用起, 逐渐递加至治疗量, 如INH和RFP分别从50 mg/次和150 mg/次开始, 然后每3-4 d分别加量50-100 mg和150 mg, 直至达到推荐治疗剂量; (4)应避免再次使用PZA; (5)如复现肝功能异常, 先停用最后所加药物; (6)基线ALT水平偏高的肝病患者, 应待ALT降至基线水平时再酌情重新给药, 给药方式同前. 另外, 合并感染的患者大多机体抵抗力较低, 需注意了解有无伴发其他基础疾病, 尤其注意特

殊情况如无反应性结核, 肺外结核, 或合并肺癌、支气管扩张, 免疫功能缺陷如合并HIV、免疫抑制剂应用期间、自身免疫性肝炎及青年女性患者服药期间的意外怀孕、合并酒精性LC^[10]等. 注意甄别与处理肺部感染, 提高机体的免疫能力.

6 合并感染者的抗HBV治疗

目前可供选择的抗HBV药物有干扰素和NAs两大类, 干扰素需要注射给药且不良反应明显, 在合并感染时应用受限. NAs目前上市的有LAM, 阿德福韦酯(Adefovir dipivrixil, ADV), 替比夫定(Telbivudine, TBV), ETV, TDF等5种, 国内均有益于合并感染的治疗尝试^[7,57,73,82,83]. 在药物选择方面, 需注意掌握切入时机, 原则上凡是HBV DNA升高者均应先抗HBV. 针对不同患者的病情和经济状况以及NAs的作用特点灵活遴选, 如LAM最易出现HBV耐药目前已不作为首选; ETV抗HBV作用强、不易出现耐药; TBV可提高免疫功能, 促进HBeAg血清转换, 可改善患者的肾功能, 但疗程中应注意耐药性的监测; ADV与另外几种药物之间无交叉耐药、有较好的协同作用; TDF虽然抑制HBV作用强但费用较高, 可作为其他4种NAs耐药后的替补等^[33]. 对合并感染者, NAs通过抑制HBV病毒复制, 减少肝细胞内HBV载量及其在肝细胞表面的表达, 稳定肝细胞功能及改善肝组织病理, 从而保护肝组织免受机体的免疫攻击, 增加结核病患者治疗的依从性, 提高结核病的治愈率. 现有的多项临床随机对照试验显示^[82], LAM对合并感染者抗痨后ATLI的干预效果并非一致, 且多数研究纳入的样本量较小, 检验效能较低. 惠石生等^[82]的一项纳入15个随机对照试验包含967例合并感染者的对照Meta分析结果显示, 应用LAM干预的观察组患者治疗后的ALT、AST、TBil值及HBV DNA载量均较对照组低, 差异明显. 未用LAM组肝损害的发生风险是使用组的9.3倍. 提示在抗痨期间同时予抗HBV药物有助改善患者肝功能的损害程度. 王三清等^[83]观察, 78例合并感染者随机分为对照组和联合治疗组各39例. 两组均采用2S(E)HRZ/4HR化疗和水飞蓟宾护肝治疗, 联合治疗组同时给予TBV抗病毒治疗. 结果显示, 联合治疗组ATLI的发生率仅为17.95%, 而对照组达46.15%, 且肝功能损害的程度较对照组亦明显减轻, 其中中断或终止

化疗及更改治疗方案的例数明显低于对照组, 认为抗癆同时予TBV抗HBV, 能显著降低HBV DNA水平和肝损害程度, 较单纯应用护肝药物治疗效果更显著。另据韦贞伟等^[79]观察, 109例合并感染者在抗癆同时接受ETV或LAM抗HBV, 另101例单独抗癆。结果联合组ATLI和中途被迫终止抗癆药的发生率各占2.8%, 单独抗癆组则达57.4%和36.6%。ETV已被证实在HBV再激活期间可有效抑制病毒复制, 使患者的肝功能维持在良好的状态, 保证连续的抗结核治疗^[84]。另据白艳红^[85]观察ETV和LAM对合并感染患者的抗HBV疗效和肝功能影响显示, 80例随机均分为两组, 在应用2RZS(E)/4HR抗癆的基础上, 分别加用ETV和LAM治疗, 于用药后定期复查肝功能、HBV DNA等指标。果治疗期间, 两组患者均无中断退出病例。治疗后第1、3、6 mo, ETV组的肝功能改善率明显优于LAM; 治疗3 mo后, 前者的HBV DNA下降水平较LAM组明显为优。认为ETV治疗合并感染患者肝功能保护效果较好, 且不易发生耐药, 较LAM更有利于患者顺利完成抗癆治疗。

值得注意的是, 对MTB和HBV合并感染者, 不宜盲目参照单纯PTB或CHB防治指南要求制定抗癆方案或抗HBV措施。如单纯依照NAs的治疗适应证, 多数合并感染者仅HBV DNA异常, ALT达不到 ≥ 2 ULN水平^[82], 但一味等待势必加剧病情。因此目前对合并感染者临床倾向于在抗癆用药前先一步给予抗HBV作用强的NAs控制HBV DNA, 持续用药至8-12 wk后再联合应用ATT, 遴选药物时尽力避免含有INH、RFP和PZA的组合^[32,86-89], 密切观察肝功能的动态变化, 必要时配合应用水飞蓟宾葡甲胺等护肝药物^[90], 可明显提高ATT的有效性和耐受能力, 大幅减少治疗过程中的肝损害及MTB耐药的发生几率, 增强患者对治疗的信心及依从性。相对于CHB、PTB疗程较短, 多数初治病例仅需6-12 mo的抗癆时间。在PTB达临床治愈后再酌情调整CHB的治疗计划, 若肝功能和HBV DNA持续稳定于正常水平, 需观察乙型肝炎五项指标的应答情况, 按照指南要求确定停药时间, 对肝功能正常而HBV DNA持续阳性者, 可在密切观察肝功能变化的情况下停用抗HBV药物, 以免诱发HBV耐药。

7 合并感染者的保肝及综合治疗

ATLI是ATT最为常见而难以避免的不良反应,

可表现为一过性无症状的ALT升高, 也可呈急性肝炎表现, 部分患者甚至可能发生ALF。Hernández等^[91]统计176例抗癆治疗出现的不良反应中, 7.4%为ATLT, 其中32%演变为ALF。我国ATLI发生率达8%-30%, 合并感染者更易于发生ATLI, 轻者导致抗癆中断, 增加ATT耐药风险, 影响PTB治疗进程, 严重者可因之而致命, 故护肝治疗亦不可或缺。Sun等^[92]总结上海1426例结核病患者121例发生ATLI后对PTB抗癆效果的影响发现, ATLI组患者空洞闭合率和痰菌阴转率均明显低于肝功能正常组(84.6% vs 93%)、(85.4% vs 94%), 抗癆效果显著下降。ATLI是导致抗癆治疗中断、方案改变及耐药的重要因素, 进而直接影响治疗效果及病情转归, 已引起临床的特别关注。惜多数ATLI的临床、生化以及组织病理学特点很难与病毒性肝炎相鉴别^[93], 33.3%的患者还可能无任何临床症状, 其中包括某些有严重肝毒性反应的早期患者^[94]。Devarbhavi等^[95]总结269例ATLI的转归和死亡相关危险因素后发现, ATLI可发生在抗结核治疗过程中的任何时段, 但在抗结核治疗15 d内的发生率最高, 76.8%发生在抗癆治疗最初的2 mo内。ATLI患者90 d内的病死率高达22.7%, 合并黄疸、肝性脑病或腹水者分别为30.0%、69.6%和50.7%。多因素回归分析显示, 患者合并肝性脑病、低白蛋白、高胆红素和肌酐水平为死亡的预测因素。故应将ATLI的发现与控制 and 病原治疗放到同等重要的地位。目前尚缺乏预测ALF的敏感指标^[81], 临床除监测AST、ALT和TBil水平外, 服药史及凝血酶原时间和胆碱酯酶水平改变, 尤其国际标准化比率(凝血酶原时间/正常对照值) ≥ 1.5 有重要价值。

抗癆药物的肝毒性机制各不相同, 且确切机制迄今尚未完全明确, 已知药物的直接或间接肝损伤、特异质反应、不良反应和过敏反应等均可罹发, 临床用药宜酌情而定。目前临床可供选择的护肝药物种类繁多^[96,97]合并感染者原本已应用抗癆和抗HBV两类的多种药物, 此时如再加上护肝品种, 除费用负担外, 对患者的胃肠承受和机体代谢解毒能力及可能的药物相互作用等均为一个较大的挑战。临床发生ATLI的一般处理原则为^[83,97]: (1)对基线肝功能正常者, ALT升高3-5倍ULN时宜先停INH; (2)对基线肝功能异常者, ALT或AST水平升高

在<3倍ULN时, 宜怀疑为ATLI并调整ATT方案; (3)血清胆红素水平增高幅度超过2.5 mg/L时, 需停用原抗痨治疗; (4)CHB等及LC患者接受ATT前, 应先按Child-Pugh评分法评价肝功能. 依据ATLI的药物发生机制^[88,89]和WHO有关ATLI的损害程度^[97], 选择1-2种针对性强的护肝药物^[96]. 如^[92,96-101]双环醇、水飞蓟宾、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁或复方甘草酸苷, 合并胆红素升高者予熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸等. 据Chu等^[102]观察240例合并感染应用ATT的初治患者随机分成两组, 观察组予双环醇75 mg/d, 对照组应用葡醛内酯600 mg/d. 结果发现, 前者肝损伤的发病率和严重程度及需要中断服用ATT者的例数均明显优于对照组. 认为双环醇可有效安全地防止ATT患者发生潜在肝脏的损害的几率, 并有助于简化抗痨治疗用药. 建议在ATT治疗初期1-2 wk监测肝功能, 稳定后可每月复查1次, 一旦出现不适症状如尿黄、恶心等应及时复查肝功能, 以避免严重ATLI的发生. 也可应用还原型谷胱甘肽和甘草酸制剂等药物治疗, 多数ATLI患者3 wk内肝功能亦可恢复正常. 对护肝治疗有效者, 应根据病情逐渐减量, 维持治疗, 尔后缓慢停药, 以免肝功能反复或过大波动. 部分患者需因ATLI调整抗痨方案, 但目前尚缺乏对ATLI患者的随访及合理调整抗痨方案的大规模研究^[74]. 鉴于近年保肝药物治疗费用在PTB患者所占比例逐年上升, 大大增加了患者的经济负担, 已成为患者中断治疗的原因之一^[103]. 为此, 客观评价保肝药物的疗效和安全性及合理使用保肝药物需要引起重视. 另外, 有学者对国内外抗痨治疗时给予预防性应用保肝药的报道系统评价^[104], 纳入的85项研究中有77项在中国进行, 其余为印度、俄罗斯和乌克兰. 结果表明, 各研究采用的方法学质量较差, 多为小样本、无安慰剂对照和非盲法临床试验, 多为阳性结果, 存在发表偏倚, 缺少特定人群与一般人群的亚组分析, 也无法确定是否在某类人群中预防效果更好. 目前较一致的观点为, 对存在ATLI高危因素的患者, 建议在抗痨治疗同时适当给予保肝干预, 因此类人群对ATT治疗的耐受性较差, ATLI发生率达74.5%. 公认的高危因素包括高龄、营养不良、HIV感染、嗜酒、病毒性肝炎或HBV携带者、有肝病史和重症结核病患者等.

值得注意的是, 合并感染者除病原学治疗有其独特要求外, 合并应用的其他药物亦可增加原有疾病的复杂性^[105,106]. 如PTB患者多数因合并大量胸腔积液、MTB血行播散、严重毒血症症状等, 需要使用泼尼松等激素类药物, 发挥其抗炎、免疫抑制和对抗纤维蛋白沉着等药理作用, 以使患者中毒症状减轻、胸水吸收加快、胸膜黏连和增厚减少. 但激素的免疫抑制效应使免疫细胞活性降低, 机体对HBV的免疫应答削弱, 导致HBV复制活跃, 病情加重. Coutinho等^[105]研究发现, 应用激素等免疫抑制剂治疗期间, 超过50%的HBV标记阳性患者HBV可被激活, HBV DNA复制增加. 另外, de Castro等^[106]还发现, 合并感染者的ATT治疗过程中会引起患者免疫功能的变化, 激活机体对HBV的免疫反应, 从而引起肝功能损害, 甚至导致ALF.

8 提高合并感染者治疗效果的几点建议

鉴于目前二者合并感染的发病报道逐渐增加, 而临床尚缺乏切实得力的应对措施, 我们对提高患者治疗效果方面有如下建议: (1)更新模式, 转变观念: 当今便捷的交通和人口快速的流动性, 倒逼疾控系统由查、管、治一把抓的传统结防模式尽快转变为疾控督查、定点医院诊疗、基层卫生机构负责转诊和随访管理的“三位一体”模式, 三方携手助力, 各司其职, 才能够形成抗击结核病的合力, 很好地解决外来流动人口之中的防控盲区; (2)整合资源, 建立平台: 应由卫生主管部门牵头组织结核防控、呼吸内科、肝病、放射影像等多学科或边缘学科跨专业人员结盟, 集思广益、联合行动, 尽快建立合并感染患者的数据库, 做到资源共享, 尽早结束结防、呼吸、肝病医师单打独斗, 各自为战的低水平被动应付状态, 从合并感染的初治患者的遴选与发现这一源头起始, 认真做好建档管理, 选择抗痨方案前注意听取肝病、检验、影像等专业人员的综合意见, 针对不同患者情况, 制定科学合理的个体化治疗计划, 避免患者辗转于不同科室, 推诿扯皮的现象发生; (3)加强对合并感染者的基础与临床研究: 在防痨、疾控、传染病与肝病等部门、专业学会或协会组织下设立学术研究组, 组建专门的科研团队, 集中力量对HBV合并结核病的流行病学、发病机制、影

像学、临床与疾病预后、抗癆与抗HBV方案筛选、药物耐受与替代、并发症发生预测与处理等开展深入研究与探讨,形成共识后及时向医务人员普及宣传,使合并感染者的诊疗水平得到质的提高。改变目前这种低水平描述或简单重复,为职称晋升而写论文,把研究当敲门砖的功利性行为,使二者合并感染这一沉重话题尽快回归到公益性和权威性之中来;(4)重视合并感染者的临床治疗矛盾:ATT的肝损害与对MTB的抑制杀灭效果之间一直是困惑临床的一对治疗矛盾现象,一线ATT抗菌作用强,肝损害发生率高而快,二、三线药物肝毒性相对较小,但杀菌作用弱,治疗疗程要相应延长,其他不良反应多,患者依从性差,监护随访困难,且MTB易于耐药,影响疗效和预后,甚至疗程中可能使CHB和PTB二者均衍化为慢性迁延不愈的或多重耐药株的感染。因此,在目前还没有更佳控制手段出台的前提下,临床宜注意对合并感染者做好治疗前评估、治疗中监测,治疗疗程结束后随访,提高对化疗失败、中断停药可能性的认识,对疗程中的治疗变故胸中有数、沉着应对,妥善化解各种治疗困境与矛盾;(5)合并感染者抗HBV治疗疗程宜更灵活,不必完全照搬指南:初治PTB的ATT疗程多数不超过12 mo,相对于CHB临床较短,治愈可期,但其通过空气传播,扩散速度快,对人类健康威胁巨大。合并感染者多数CHB肝功能指标显示的肝脏炎症程度较轻,依据我国《慢性乙型肝炎防治指南》远未达到规定的抗病毒治疗标准。为便于控制PTB,临床多主张先于抗癆2-3 mo应用高基因耐药屏障、强HBV DNA抑制作用的药物如ETV、TDF等,使HBV DNA水平下降2个对数级以上并于整个抗癆疗程期间稳定于此水平,酌情配合护肝药物,确保肝毒性处于低弱状态,待顺利完成抗癆计划使PTB痊愈后,再依据HBV DNA、免疫应答和肝功能状态酌情确定是否延长NAs。因此,在二者合并感染,不必过于拘泥于CHB指南的要求。即使PTB获得痊愈,对二者的活动情况亦需长期或终生关注。治愈结核可大大减少MTB在人群通过呼吸道的传染,变二难为一难。

9 结论

对HBV合并MTB感染患者,HBV作为独立的负性因素,不仅加大抗MTB治疗的难度,且对

临床制定抗癆方案、遴选抗结核药物等提出了更高的要求^[7,14,15]。对此,国外已有慢性肝病合并结核病患者结核管理的指南^[17],而我国尚未引起足够重视,仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》^[107]中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核管理指南》,使临床管理与治疗有章可循。结核专业的临床医师在制定与落实抗癆方案过程中,要始终牢记ATLI这一严肃问题,及时监测与发现易感人群和早期迹象,在ATT过程中全程进行ATLI的督导排查,尤其不可忽视护肝措施的应用^[108],以免因肝脏问题中断治疗或反复调整抗癆方案,促发耐药菌出现甚至多药耐受。

10 参考文献

- 1 Yu R, Fan R, Hou J. Chronic hepatitis B virus infection: epidemiology, prevention, and treatment in China. *Front Med* 2014; 8: 135-144 [PMID: 24810645 DOI: 10.1007/s11684-014-0331-5]
- 2 Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351: h4263 [PMID: 26491030 DOI: 10.1136/bmj.h4263]
- 3 Wang WB, Zhang H, Petzold M, Zhao Q, Xu B, Zhao GM. Cost-effectiveness of the Health X Project for tuberculosis control in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 939-945 [PMID: 25199008 DOI: 10.5588/ijtld.13.0131]
- 4 Karalian MA. [The influence of chronic viral infections on tuberculosis]. *Georgian Med News* 2009; (168): 63-67 [PMID: 19359724]
- 5 Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1054-1060 [PMID: 19723392]
- 6 胡金华, 程书权, 唐振祥, 冼永超, 黄成军, 蔡毅峰, 张磊. 不同基因型HBV感染的慢性乙型肝炎患者临床与病理改变研究. *重庆医科大学学报* 2012; 37: 355-359
- 7 刘平香, 程书权. 乙型肝炎合并肺结核的若干研究进展. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 986-991
- 8 Liu YM, Cheng YJ, Li YL, Liu CE, Hsu WH. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Lung* 2014; 192: 205-210 [PMID: 24292367 DOI: 10.1007/s00408-013-9535-8]
- 9 Wang JY, Liu CH, Hu FC, Chang HC, Liu JL, Chen JM, Yu CJ, Lee LN, Kao JH, Yang PC. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *J Infect* 2011; 62: 448-455 [PMID: 21570123 DOI: 10.1016/j.jinf.2011.04.005]
- 10 Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and biochemical profile of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 8-13 [PMID: 25941429 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.01.003]
- 11 Saitou Y, Hatazi O, Aonuma H, Ogura S,

- Yamamoto N, Kobayashi T. Pulmonary tuberculoma in a patient with chronic hepatitis C: a clinical pitfall in the treatment strategy. *Intern Med* 2014; 53: 1669-1674 [PMID: 25088884]
- 12 彭东东, 王冬敏, 李鸿斌, 林健雄. 对氨基水杨酸异烟肼左氧氟沙星乙胺丁醇链霉素方案治疗初治肺结核并存慢性乙型肝炎临床观察. *中华临床医师杂志(电子版)* 2010; 4: 920-923
 - 13 许卫华, 车晓文, 姚桂芹, 林森, 朱菊人, 吕晓霞, 刘斌. 乙型肝炎病毒合并结核菌感染时的肝功能变化. *中华传染病杂志* 2002; 20: 116-117
 - 14 孙勤, 孙雯雯, 沙巍. 抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究. *中华传染病杂志* 2015; 33: 725-730
 - 15 刘平香, 程书权, 黄成军, 冼永超. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析. *中华传染病杂志* 2016; 34: 11-14
 - 16 Scott KC, Taylor EM, Mamo B, Herr ND, Cronkright PJ, Yun K, Altshuler M, Shetty S. Hepatitis B screening and prevalence among resettled refugees - United States, 2006-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 570-573 [PMID: 26042647]
 - 17 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. *Geneva: World Health Organization* 2015 Mar. [PMID: 26225396]
 - 18 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Switzerland: World Health Organization, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
 - 19 么鸿雁, 刘剑君, 张慧, 陆云霞. 中国2010年结核病疫情控制目标预测与对策. *中国公共卫生* 2009; 25: 521-522
 - 20 刘宇红, 杜建, 李亮. 结核病疫情现状及应对策略. *中华传染病杂志* 2015; 33: 321-322
 - 21 Hussain T, Kulshreshtha KK, Yadav VS, Katoch K. Human immunodeficiency virus and hepatitis B virus co-infections among tuberculosis patients attending a Model Rural Health Research Unit in Ghatampur, North India. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33: 496-502 [PMID: 26470954]
 - 22 Bushnell G, Stennis NL, Drobnik AM, Proops DC, Ahuja SD, Bornschlegel K, Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1972-1981 [PMID: 25387450 DOI: 10.1017/S0950268814002970]
 - 23 Nooredinwand HA, Connell DW, Asgheddi M, Abdullah M, O'Donoghue M, Campbell L, Wickremasinghe MI, Lalvani A, Kon OM, Khan SA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8920-8926 [PMID: 26269682 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8920]
 - 24 Kuniholm MH, Mark J, Aladashvili M, Shubladze N, Khechinashvili G, Tsertsvadze T, del Rio C, Nelson KE. Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 51-56 [PMID: 17644020]
 - 25 Blal CA, Passos SR, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, De Castro L. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 41-43 [PMID: 15616838]
 - 26 Aires RS, Matos MA, Lopes CL, Teles SA, Kozłowski AG, Silva AM, Filho JA, Lago BV, Mello FC, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol* 2012; 54: 327-331 [PMID: 22608842 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.006]
 - 27 Pando MA, De Salvo C, Bautista CT, Eyzaguirre L, Carrion G, Feola M, Lado I, Hoffman M, Biglione MM, Carr JK, Montano SM, Sanchez JL, Weissenbacher M, Avila MM. Human immunodeficiency virus and tuberculosis in Argentina: prevalence, genotypes and risk factors. *J Med Microbiol* 2008; 57: 190-197 [PMID: 18201985 DOI: 10.1099/jmm.0.47492-0]
 - 28 Sun HY, Chen YJ, Gau CS, Chang SC, Luh KT. A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 102-111 [PMID: 19251545]
 - 29 毛英, 顾佳怡, 杜守洪, 向阳. 新疆部分地区肺结核患者乙型肝炎分布特征及与肝损的关系. *现代预防医学* 2014; 41: 778-780
 - 30 刘邦英, 赵明霞, 王敏. 2001-2002年彭州市结核病患者乙型肝炎病毒感染情况调查. *淮海医药* 2004; 22: 309
 - 31 张静. 广西6所医疗单位抗结核药物致肝功能损害的现况及其危险因素研究. 南宁: 广西医科大学, 2007
 - 32 闫萍. 利福喷丁/利福平对HBV-M阳性患者肝功能影响观察. *华夏医学* 2000; 13: 281-282
 - 33 程书权. 结合2015年指南谈乙型肝炎的防治进展及基层医师应关注的问题. *中国社区医师* 2016; 8: 7-16
 - 34 伍林柏, 唐振祥, 程书权. 300例快速肝穿活检术并发病临床分析. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1081-1083
 - 35 Kharrasse G, Soufi M, Berekhli H, Intissar H, Bouziane M, Ismaili Z. Primary tuberculoma of the liver: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014; 19: 321 [PMID: 25918561 DOI: 10.11604/pamj.2014.19.321.5107]
 - 36 Peng YC, Lin CL, Kao CH. Increased risk of liver cirrhosis for tuberculosis infection: response to Shen. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1001-1002 [DOI: 10.1111/eci.12489]
 - 37 Jain D, Aggarwal HK, Jain P, Pawar S. Primary hepatic tuberculosis presenting as acute liver failure. *Oxf Med Case Reports* 2014; 2014: 153-155 [PMID: 25988063 DOI: 10.1093/omcr/omu058]
 - 38 Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, Ouerghi H, Hariz FB, Chouaib S, Chaabouni H, Mami NB. [Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C]. *Rev Med Interne* 2010; 31: e1-e3 [PMID: 20605283 DOI: 10.1016/j.revmed.2009.11.017]
 - 39 Golemba AS, Ferreyra FG, Martearena RE, Achinelli FR, Rovai GB. Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast: cross-sectional study. *Medwave* 2015; 15: e6135 [PMID: 26035138 DOI: 10.5867/medwave.2015.04.6135]
 - 40 Araújo-Mariz C, Lopes EP, Ximenes RA, Lacerda HR, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Barreto S, Salustiano DM, Albuquerque MF. Serological markers of hepatitis B and C in patients with

- HIV/AIDS and active tuberculosis. *J Med Virol* 2016; 88: 996-1002 [PMID: 26580855 DOI: 10.1002/jmv.24432]
- 41 Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-2076 [PMID: 20949552 DOI: 10.1002/hep.23937]
 - 42 郑宜翔, 马淑娟, 谭德明, 鲁猛厚. 乙型肝炎患者抗结核治疗时肝损害的Meta分析. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 585-589
 - 43 Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 221-225 [PMID: 10813146]
 - 44 Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct* 2010; 40: 163-164 [PMID: 20478985 DOI: 10.1258/td.2010.090463]
 - 45 Hung TH, Lay CJ, Tseng CW, Tsai CC, Tsai CC. The effect of tuberculosis on the mortality of cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e295 [PMID: 25526473 DOI: 10.1097/MD.0000000000000295]
 - 46 Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ, Kao CH. Risk of liver cirrhosis in patients with tuberculosis: a nationwide cohort study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 663-669 [PMID: 25903030 DOI: 10.1111/eci.12453]
 - 47 Lim YP, Lin CL, Hung DZ, Lin YN, Kao CH. Anti-tuberculosis treatments and risk of hepatocellular carcinoma in tuberculosis patients with liver cirrhosis: a population-based case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 479-485 [PMID: 25260789 DOI: 10.1007/s10096-014-2251-3]
 - 48 Laake AM, Liappis AP, Guy E, Kerr G, Benator DA. Tuberculosis reactivation in hepatocellular carcinoma: association with transarterial chemoembolization. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 267-270 [PMID: 25688446 DOI: 10.3109/00365548.2014.989540]
 - 49 Miyazawa S, Matsuoka S, Hamana S, Nagai S, Nakamura H, Nirei K, Moriyama M. Isoniazid-induced acute liver failure during preventive therapy for latent tuberculosis infection. *Intern Med* 2015; 54: 591-595 [PMID: 25786447 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3669]
 - 50 王继业, 胡金华, 程书权, 唐振祥, 张磊. 不同基因类型HBV感染早起肝硬化患者肝脏病理与临床的关系. *重庆医科大学学报* 2013; 38: 939-942
 - 51 De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, Cottalorda J, Ollier L, Giordanengo V. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016; 78: 27-30 [PMID: 26967675 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026]
 - 52 Wang CC, Kao JH. How have the recent advances in antiviral therapy impacted the management of virus-related hepatocellular carcinoma? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 911-919 [PMID: 26831361]
 - 53 Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016 Feb 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26831356]
 - 54 杨成云, 万映兰, 李梦君, 周小娟. 抗结核治疗导致乙型肝炎病毒再激活3例. *中国医药导报* 2015; 12: 143-146
 - 55 Nozaki A, Chuma M. [Hepatitis B virus management to prevent reactivation]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9: 443-447 [PMID: 26845975]
 - 56 Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, Esaki T, Kimura K. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 29 [PMID: 26819740 DOI: 10.1186/s40780-015-0030-7]
 - 57 孙建民. 拉米夫定对肺结核合并非活动性HBsAg携带者化疗过程的影响. *中国现代药物应用* 2015; 9: 128-129
 - 58 Tunca MZ, Yılmaz Akçay E, Moray G, Özen Ö, Özdemir BH. A case of cerebral tuberculosis after liver transplant and literature review. *Exp Clin Transplant* 2014; 12 Suppl 1: 117-119 [PMID: 24635807]
 - 59 Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016; 8: 385-394 [PMID: 27004086 DOI: 10.4254/wjh.v8.i8.385]
 - 60 Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26943169]
 - 61 Inoue J, Kondo Y, Wakui Y, Kogure T, Morosawa T, Fujisaka Y, Umetsu T, Takai S, Nakamura T, Shimosegawa T. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection with immune escape mutations after long-term corticosteroid therapy. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 93-98 [PMID: 26919858]
 - 62 Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, Chang M, Dai Y, Lyon JA, Shuster J, Fennelly KP. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95: 112-122 [PMID: 25595441 DOI: 10.1016/j.tube.2014.10.006]
 - 63 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]
 - 64 Costiniuk CT, Gosnell BI, Manzini TC, Du Plessis CN, Moosa MY. Tuberculous Drug-induced Liver Injury and Treatment Re-challenge in Human Immunodeficiency Virus Co-infection. *J Glob Infect Dis* 2015; 7: 151-156 [PMID: 26752869 DOI: 10.4103/0974-777X.170499]

- 65 Xia YY, Hu DY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Tu DH, Chen YX, Zhou L, Zhu LZ, Gao WW, Wang HY, Chen da F, Yang L, He PP, Li XT, He YJ, Sun F, Zhan SY. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health* 2010; 10: 267 [PMID: 20492672 DOI: 10.1186/1471-2458-10-267]
- 66 Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yousefzadeh A, Najafizadeh K, Sharifkashani B, Javanmard P, Mansouri D, Masjedi M, Velayati A. Mycobacterial infection and the impact of rifabutin treatment in organ transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 6-11 [PMID: 25579709]
- 67 Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 395-405 [PMID: 18852631 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181709464]
- 68 Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, Wang JY, Hsu CL, Chen JM, Cheng WC, Lee LN. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 5 [PMID: 24387757 DOI: 10.1186/1471-2334-14-5]
- 69 Bhushan B, Chander R, Kajal NC, Ranga V, Gupta A, Bharti H. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab. *Indian J Tuberc* 2014; 61: 318-324 [PMID: 25675695]
- 70 Sharma SK, Sharma A, Kadhiraan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 169-294 [PMID: 25404581 DOI: 10.1002/ebch.1962]
- 71 De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L, Vandekerckhove L, Nolle J, Benoit D, Vogelaers D, Van Vlierberghe H. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol* 2010; 6: 322-326 [PMID: 20358416 DOI: 10.1007/s13181-010-0047-0]
- 72 Fox GJ, Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect Dis Ther* 2013; 2: 123-144 [PMID: 25134476 DOI: 10.1007/s40121-013-0009-3]
- 73 秦道新, 张弦丽, 徐珍. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者不同化疗方案的临床研究. *热带医学杂志* 2014; 14: 1469-1471
- 74 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 王隼, 初乃惠. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤129例临床分析. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 737-740
- 75 Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, Furin JJ, Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 596-603 [PMID: 22410436 DOI: 10.5588/ijtld.11.0591]
- 76 Idilman R, Ersoz S, Coban S, Kumbasar O, Bozkaya H. Antituberculous therapy-induced fulminant hepatic failure: successful treatment with liver transplantation and nonstandard antituberculous therapy. *Liver Transpl* 2006; 12: 1427-1430 [PMID: 16933231]
- 77 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1244-1251 [PMID: 15464185]
- 78 张锡林, 黄丹, 吴燕廷, 陈小燕. 不同方案治疗合并慢性乙型肝炎肺结核患者的临床研究. *中国防痨杂志* 2011; 33: 578-581
- 79 韦贞伟, 刘燕芬, 林艳荣, 覃亚勤, 雷任国, 鲁文清, 姜春华, 李芬, 谢周华, 程万里. 肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗经验. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 536-537
- 80 Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 102-106 [PMID: 23025055]
- 81 Tsuyuguchi K, Wada M. [Management of adverse effects with antituberculosis chemotherapy]. *Kekkaku* 2011; 86: 87-99 [PMID: 21404653]
- 82 惠石生, 陈立章, 李战战. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损害干预作用的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2015; 40: 912-920
- 83 王三清, 魏魏. 水飞蓟宾与替比夫定联合在预防乙型肝炎病毒携带者抗结核治疗肝损害中的效果. *中国慢性病预防与控制* 2015; 23: 133-135
- 84 Watanabe M, Shibuya A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Koizumi W. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 333-337 [PMID: 20603047 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.04.010]
- 85 白艳红. 恩替卡韦对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝功能的影响. *中国药业* 2015; 27: 57-58
- 86 程书权. 抗结核药物致肝损害172例临床分析. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 571-573
- 87 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Jung WT, Lee OJ, Hong JW, You HS, Cho HC. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 50 [PMID: 26833347 DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2]
- 88 程书权. 因“人”因“情”选用护肝药. *中国社区医师* 2013; 47: 7-8
- 89 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的临床诊断思维. *中国社区医师* 2014; 21: 6-7
- 90 冯自明, 程书权. 水飞蓟宾联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎活动性肝硬化疗效分析. *中国全科医学* 2007; 10: 659-661
- 91 Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, A Chirino R, Dávalos M, Méndez-Sánchez N, Arrese M, Schinoni M, Lucena MI, Andrade RJ. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol* 2014; 13: 231-239 [PMID: 24552865]
- 92 Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun WW, Wang P, Bai C, Xiao HP, Sha W. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Mar 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26935778 DOI: 10.1002/pds.3988]
- 93 Agal S, Baijal R, Pramanik S, Patel N, Gupte P, Kamani P, Amarapurkar D. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1745-1752 [PMID: 16246196]
- 94 Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, Tu D, Deng P, Cheng S, Wang X, Yuan Y, Liu F, Hu D, Zhan S. Effect of scheduled monitoring of liver

- function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China. *BMC Public Health* 2012; 12: 454 [PMID: 22712786]
- 95 Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 161-167 [PMID: 23020522 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x]
- 96 程书权. 护肝药物知多少—已经淘汰和临床常用的护肝药物. *中国社区医师* 2013; 29: 5-6
- 97 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的防治策略. *中国社区医师* 2014; 21: 8-9
- 98 Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 594-599 [PMID: 25732608 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.003]
- 99 Amathieu R, Levesque E, Merle JC, Chemit M, Costentin C, Compagnon P, Dhonneur G. [Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 416-421 [PMID: 23683460 DOI: 10.1016/j.annfar.2013.03.004]
- 100 Jahan S, Khan M, Imran S, Sair M. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 620-622 [PMID: 26060158]
- 101 Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, Palestino-Domínguez M, Bello-Monroy O, Nuño N, López A, Bucio L, Souza V, Hernández-Pando R, Muñoz L, Gutiérrez-Ruiz MC, Gómez-Quiroz LE. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage. *Toxicol Sci* 2013; 135: 26-36 [PMID: 23764483 DOI: 10.1093/toxsci/kft134]
- 102 Chu NH, Li L, Zhang X, Gu J, Du YD, Cai C, Xiao HP. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 475-480 [PMID: 25860005 DOI: 10.5588/ijtld.14.0579]
- 103 Hu D, Liu X, Chen J, Wang Y, Wang T, Zeng W, Smith H, Garner P. Direct observation and adherence to tuberculosis treatment in Chongqing, China: a descriptive study. *Health Policy Plan* 2008; 23: 43-55 [PMID: 18156634]
- 104 Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365 [PMID: 18939987 DOI: 10.1186/1471-2458-8-365]
- 105 Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2-13 [PMID: 20398732 DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.005]
- 106 de Castro L, do Brasil PE, Monteiro TP, Rolla VC. Can hepatitis B virus infection predict tuberculosis treatment liver toxicity? Development of a preliminary prediction rule. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 332-340 [PMID: 20132625]
- 107 中华医学会结核病学分会. 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 732-736
- 108 程书权. 保肝药物应用的基本原则及选用技巧. *中国社区医师* 2016; 11: 17-19

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景

顾生旺, 吴德平, 李荣清

顾生旺, 解放军第八二医院感染内科 江苏省淮安市 223001

吴德平, 解放军第八二医院细胞治疗中心 江苏省淮安市 223001

李荣清, 淮阴师范学院化学系 江苏省淮安市 223001

顾生旺, 主任医师, 主要从事乙型肝炎抗病毒与肝纤维化治疗研究。

作者贡献分布: 本文立题文献检索论文书写由顾生旺完成; 李荣清负责英文摘要审查修改; 吴德平负责完善参考文献PMID号与DOI号著录。

通讯作者: 顾生旺, 主任医师, 223001, 江苏省淮安市清河区健康东路100号, 解放军第八二医院感染内科。
gushow@sina.com
电话: 0517-83869662

收稿日期: 2016-01-30

修回日期: 2016-03-14

接受日期: 2016-03-29

在线出版日期: 2016-06-28

Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects

Sheng-Wang Gu, De-Ping Wu, Rong-Qing Li

Sheng-Wang Gu, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

De-Ping Wu, Cell Therapy Center, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Rong-Qing Li, Department of Chemistry, Huaiyin Normal University, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Wang Gu, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, 100 Jiankang East Road, Qinghe District, Huaian 223001, Jiangsu Province, China. gushow@sina.com

Received: 2016-01-30

Revised: 2016-03-14

Accepted: 2016-03-29

Published online: 2016-06-28

Abstract

Sixteen years have passed since the initial antiviral treatment of chronic hepatitis B (CHB). Goal of the antiviral treatment is not only to suppress viral replication, but to achieve sustained response after a limited period of treatment and then discontinuation of drugs. Nucleos(t)ide analogues (NAs) and interferons are two types of therapeutic agents with different antiviral mechanisms for treatment of CHB. Monotherapy with NAs or interferons can only achieve ideal goal in a part of CHB patients, and combination and/or sequential therapy with both is an important attempt for CHB treatment in recent years. For patients previously treated with NAs, interferons can be used to replace NAs or in combination with them for a limited period. If interferons do not show good efficacy, then NAs, alone or in combination with interferons, can be used. For patients with high viral load, initial combination therapy may show better efficacy. According to the baseline and response guidelines, the treatment plan should be optimized frequently, and the treatment compliance emphasized with maintenance, medication and examination, along with the

背景资料

从拉米夫定到阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦(entecavir, ETV)到替诺福韦,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]使80%以上的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情稳定,但NAs仅仅抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制,不能彻底清除HBV,疗程长且可能耐药、基因突变或停药后病情复发。干扰素(interferon, IFN)对高病毒复制者效果不好且需要注射给药,有骨髓抑制与流感样不良反应等,患者不易接受;2015年版乙型肝炎防治指南将ETV,替诺福韦作为CHB首选治疗,国内外将聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFN α 从治疗丙型肝炎过渡到乙型肝炎。

同行评议者

朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染科; 盛吉芳, 主任医师, 浙江大学附属第一医院感染科

■ 研发前沿

NAs长期抗病毒达到乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清学转换者不足30%;达停药标准停药后维持持久应答者不到30%;肾毒性、低磷血症及耐药随疗程增加而增加;欧洲指南已建议HBeAg阳性或阴性患者进行48 wk Peg-IFN α 治疗;对没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者长期NAs治疗。

administration of chronic diseases, in order to ensure that HBV DNA level is lower than baseline level. For those who have had a continuous drop of HBsAg and HBeAg levels, prolonged treatment or combination of the treatment with dendritic cell (DC) therapy and immunotherapy may achieve more persistent immune control.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic; Viral; Hepatitis; Type B; Nucleos(t)ide analogues; Interferon; Polyethylene glycol; Entecavir

Gu SW, Wu DP, Li RQ. Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗16年,治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与干扰素是治疗CHB的两大类作用机制不同的药物,各自单一治疗只能使部分CHB患者达到理想治疗目标,两者联合、序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者可换用或联用有限疗程干扰素,对干扰素效果不好者可加用或换用NAs长期治疗,对高病毒载量患者,初始联合治疗可能获益更大;根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案并强调保养、治疗与检查依从性与慢性病管理,确保HBV DNA在检测线以下,对治疗中HBeAg和HBsAg水平持续下降者,延长疗程或配合树突状细胞(dendritic cell, DC)治疗、免疫治疗,可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性; 病毒性; 肝炎; 乙型; 核苷(酸)类似物; 干扰素; 聚乙二醇化; 恩替卡韦

核心提示: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与

干扰素各自单一疗效均不够理想,两者联合或序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者、干扰素效果不好者、高病毒载量患者,根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案、延长疗程或配合树突状细胞治疗,可争取更好、更持久免疫控制。

顾生旺, 吴德平, 李荣清. 恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

0 引言

长期口服恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦等药抗病毒,有限疗程干扰素(interferon, IFN)皮下注射是治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的两项主要有效措施,各自单独治疗均有其局限性且效果不理想;通过ETV联合或序贯IFN治疗,在长期控制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制的同时,积极争取更好更持久的乙型肝炎免疫控制,努力实现乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的血清转换与乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平的持续下降甚至转阴是目前研究的热点与方向。

1 研究现状

1.1 聚乙二醇IFN α 对HBeAg血清转换率和清除率最高,可作为HBeAg阳性CHB一线药物 Lee等^[1]定义部分病毒应答(partial virological response, PVR):治疗1年时HBV DNA>116拷贝/mL。142例CHB,平均ETV疗程65 mo,86例(60.6%)HBeAg阳性;ETV治疗1年和7年时,累计病毒学应答(virological response, VR)率分别54.9%、98.2%;HbeAg阳性与初始谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平是PVR独立危险因素;64例PVR,延长ETV 4年后,47例(73.4%)获VR,3例(2.1%)病毒突破,出现HBV耐药变异株;VR组HBeAg累积血清转换率明显高于PVR组($P = 0.018$)。PVR患者ETV治疗1年,如果HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL,无1例发生HBeAg血清转换;多变量分析明确ETV治疗1年时病毒学应答是HBeAg血清转换的唯一决定因素,为实现e抗原血清转换,HBeAg阳性的PVR(特别HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL)需要调

整治疗方案。湘雅医院对14个随机对照试验进行Meta分析^[2]显示: 中国HBeAg阳性CHB, 聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFN α 组ALT复常率、HBV DNA阴转率、HBeAg血清转换率、HBeAg血浆清除率和肝纤维化改善均高于IFN α 组, 差异有统计学意义。国内6个中心230例CHB^[3], 115例Peg-IFN α -2b[1 μ g/(kg \cdot wk)], 115例IFN α -2b(3 MU、3次/wk); 24 wk治疗结束时Peg-IFN α -2b组完全应答率、HBV DNA抑制率、HBeAg阴转率、HBeAg血清转换率、ALT复常率高于IFN α -2b组, 但无统计学意义; 随访24 wk Peg-IFN α -2b组HBeAg阴转率(24.35%)明显高于IFN α -2b组(13.91%), 有统计学差异。单药临床研究^[4]认为Peg-IFN治疗6-12 mo明显优于ETV。Peg-IFN α 与ADV联合^[5]组ALT复常率、HBV DNA阴转率和HBeAg血清转换率高于ADV单药组, 差异有统计学意义。

1.2 IFN单药治疗24 wk应答不佳和高病毒载量CHB, 主张Peg-IFN联合ETV治疗。南方医院报告^[6]193例IFN治疗24 wk应答不佳的HBeAg阳性CHB, A组联用ETV或ADV, B组继续IFN单药治疗, C组换NAs治疗; 疗程48 wk时, A组和C组HBV DNA转阴率、ALT复常率均高于B组(A组: $\chi^2 = 26.808$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.485$, $P = 0.017$; C组: $\chi^2 = 21.257$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.369$, $P = 0.018$); 加ETV组HBV DNA转阴率高于加ADV组($\chi^2 = 8.255$, $P = 0.004$)。疗程72 wk时, A组27例(39.7%)HBeAg血清学转换, 明显高于B、C两组($\chi^2 = 4.238$, $P = 0.04$ 和 $\chi^2 = 7.681$, $P = 0.006$); 58例(85.3%)HBV DNA转阴, 59例(86.8%)ALT恢复正常, 均高于B组($\chi^2 = 23.018$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.987$, $P = 0.014$), 但与C组比较, $P > 0.05$; 联合ETV组HBV DNA转阴率和HBeAg血清学转换率均高于加ADV组($\chi^2 = 9.823$, $P = 0.002$ 和 $\chi^2 = 5.450$, $P = 0.020$)。D组, 28例HBV DNA均持续较高水平, HBeAg升高, ALT反复波动。曾文等^[7]报告Peg-IFN α -2a联合ETV治疗高病毒载量HBeAg阳性CHB患者, 6 mo HBV DNA阴转率、ALT复常率均优于Peg-IFN单药, 安全性良好。李仕雄等^[8]观察Peg-IFN α -2a联合ETV 48 wk治疗高病毒载量CHB 37例, 12、24、48 wk HBeAg阴转率分别32.4%、54.1%、73%; 明显高于35例单服ETV组(22.9%、28.6%、48.6%)。范红顺等^[9]报告序贯治疗组ETV 0.5 mg/d, 12 wk后, 改用

IFN α -2b, 5 MU/2 d, 36 wk; 对照组单用IFN α -2b 5 MU/2 d, 48 wk; 序贯治疗可提高高病毒载量CHB患者血清转换, 降低病毒耐药变异发生率, 长期抑制HBV。张志敏等^[10]报告ETV 4 wk后联合IFN α -2b治疗高病毒载量CHB优于单药治疗; 孙建民^[11]报告64例, 联合治疗组HBeAg转阴20/32(62.50%)、HBeAg血清学转换13/32(40.63%), 对照组分别为11/32(34.38%)、5/32(15.63%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.06$ 、4.95, $P < 0.05$)。

1.3 ETV经治HBeAg阳性CHB, 序贯Peg-IFN α -2a治疗有助于HBeAg血清转换和HBsAg定量下降。多中心、随机、开放标签研究^[12], HBeAg阳性CHB患者ETV治疗1-3年达到HBV DNA $<10^3$ 拷贝/mL和HBsAg <100 PEIU/mL后, 53例换Peg-IFN α -2a(180 μ g/wk, 重叠ETV 8 wk), 49例继续ETV, 疗程48 wk; 两组基线HBV DNA、HBeAg、ALT、HBsAg相似, 低水平。Peg-IFN α -2a组13%(7/53)HBsAg阴转(ETV组为0, $P < 0.05$); PEG-IFN α -2a组6%(3/53)HBsAg血清学转换而ETV组为0($P < 0.05$)。PEG-IFN α -2a疗程中HBsAg降幅明显高于ETV($P < 0.001$)。Peg-IFN α -2a组不良反应(AE)高于ETV组(全部AE, 72% vs 2%, 严重AE, 7% vs 0%), 3例终止Peg-IFN α -2a治疗, ETV治疗获得维持病毒学应答半年以上者换用固定疗程Peg-IFN α -2a, 比继续ETV治疗, 能获得更高的HBsAg阴转率。换用Peg-IFN α -2a前, HBeAg阴转和HBsAg <3000 IU/mL者有较高的HBsAg阴转率(27%, 4/15)。Peg-IFN α 降低HBsAg定量水平最好, 但对血浆HBsAg清除率和其他几种抗HBV药物相比无明显优势。有研究者^[13]对长期ETV治疗未获HBeAg血清转换者, 转换至48 wk Peg-IFN α -2a, 治疗结束与随访1年时HBeAg血清转换分别17.7%(11/62), 38.7%(24/62); 治疗结束时63.6%(7/11)HBeAg血清转换者在随访结束维持转换, 33.3%(17/51)HBeAg血清未转换者在随访后期转换, 6/7例持续HBsAg清除, 持续HBV DNA抑制率60%(27/45)。Chen等^[14]报告57例ETV治疗96 wk HBV DNA <500 拷贝/mL且0.227 PEIU/mL $<$ HBeAg ≤ 50 PEIU/mL的HBeAg阳性CHB, 27例ETV与Peg-IFN α -2a联合治疗12 wk后Peg-IFN α -2a单药治疗至48 wk(试验组), 30例继续ETV治疗48 wk(对照组); 试

■ 相关报道

同步Peg-IFN α 与NAs联合治疗是否能提高疗效不确定。同步联合方案较Peg-IFN α 单药在治疗结束时HBeAg转换、HBsAg清除、病毒学应答、生化学应答等方面存在一定优势, 但未显著改善停药后的持久应答率。另有研究显示在Peg-IFN α 基础上加ETV, 并未提高HBeAg血清学转换率以及HBsAg清除率。使用NAs降低病毒载量后联合或序贯Peg-IFN α 的方案, 较NAs单药在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势。

■ 创新盘点

目前大多数ETV联合或序贯IFN治疗CHB的报告为小样本临床研究,循证医学级别不高;对IFN不良反应重视不够,甚至片面追求转阴,加量Peg-IFN α 治疗失代偿肝硬化致死;Peg-IFN α 可致谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、透明质酸和铁蛋白明显升高,加速肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢,未得到肝病专家应有重视。

验组HBeAg阴转率与HBeAg血清学转换率分别40.7%和37%,与对照组16.7%和13.3%比, $P<0.05$ 。试验组HBsAg清除率和HBV DNA反弹率分别7.4%与11.1%,对照组无HBsAg清除和HBV DNA反弹($P>0.05$)。治疗48 wk,试验组HBsAg水平($2866.0 \text{ IU/mL} \pm 2580.4 \text{ IU/mL}$)明显低于对照组($4335.8 \text{ IU/mL} \pm 2650.0 \text{ IU/mL}$), $P<0.05$)。

1.4 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者和Peg-IFN治疗的HBeAg阴性患者 荷兰医学中心胃肠肝病科Reijnders等^[15]用Peg-IFN治疗48 wk, HBeAg清除率34%, 6例HBsAg消失(10%), ETV组HBeAg清除9%, 无HBsAg消失($P = 0.007$); Peg-IFN与ETV组HBsAg下降分别 $0.94 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $0.38 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.07$; ETV组48 wk时, HBV DNA下降 $4.5 \log_{10}$ 拷贝/mL比Peg-IFN组下降 $2.2 \log_{10}$ 拷贝/mL更显著($P<0.001$), HBeAg清除组48 wk时HBsAg平均下降 $1.98 \log_{10} \text{ IU/mL}$, 未清除者下降 $0.36 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.006$ 。HBeAg阳性患者, 血清HBsAg与HBV DNA水平显著正相关, 无论ETV或Peg-IFN组, 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者, HBsAg下降幅度和治疗方案无关; ETV组HBV DNA下降优于Peg-IFN, HBsAg下降仅发生在基线ALT $>2 \text{ ULN}$ 者, 但Peg-IFN组, HBsAg下降和基线ALT升高无相关性。HBeAg阴性者, 血清HBsAg与HBV DNA无相关性; Peg-IFN治疗后HBsAg显著下降, 而ETV治疗组HBsAg无显著下降; HBsAg下降仅和治疗方案有关。Brouwer等^[16]报告代偿期乙型肝炎24 wk ETV治疗后, 随机分组, 85例加Peg-IFN($180 \mu\text{g/wk}$), 90例继服ETV, 总疗程48 wk时HBeAg清除且HBV DNA $<200 \text{ IU/mL}$ 为有效; 有效者72 wk时停ETV, 所有患者随访到96 wk, 联合治疗组有效率19%(16/85), 单药ETV有效率10%(9/90)($P = 0.095$)。权衡HBV DNA水平, 发现Peg-IFN与有效率显著相关(相对危险度4.8; 95%可信区间1.6-14, $P = 0.004$), 停ETV后疾病缓解率分别13%和2%($P = 0.007$), 停药率分别79%(11/14)和25%(2/8)($P = 0.014$); 96 wk时, HBeAg血清转换率分别26%、13%($P = 0.036$), Peg-IFN使HBsAg、HBeAg、HBV DNA显著下降($P<0.001$)。

1.5 ETV联合Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB, 提高IFN对高载量病毒应答率 日本学者^[17]认

为CHB的理想治疗目标是消除HBsAg, 减少肝癌, 而不是仅仅控制HBV DNA; 为此, 临床正尝试各种NAs与IFN联合治疗。由于不同作用机制, 以协调的方式发挥作用, 联合治疗比单药好; 适当选择患者是取得理想抗病毒效果的关键。本组CHB抗病毒前均有肝炎活动且HBsAg基线水平较低, 经ETV与Peg-IFN联合治疗, 抗病毒效果71%, 优于拉米夫定与Peg-IFN联合治疗。马玉秀^[18]报告80例CHB, 分别Peg-IFN α -2a与ETV联合治疗和单用Peg-IFN α -2a; 联合组ALT复常率(87.5%)和HBV DNA转阴率(80.0%)明显高于对照组55.30%和60.0%($P<0.05$); 联合组耐药发生率5.8%, 对照组8.5%($P>0.05$)。张春等^[19]报告60例HBeAg阳性CHB分3组, 联合治疗组: ETV 0.5 mg/d , Peg-IFN α -2a $180 \mu\text{g/wk}$; ETV组; 派罗欣组; 48 wk后, 联合、ETV两组生化学和病毒学应答差异无统计学意义, HBeAg血清学应答差异有统计学意义; 联合、派罗欣两组比较生化学、病毒学和HBeAg血清学应答差异均有统计学意义。Hagiwara等^[20]报告17例C基因型CHB患者, Peg-IFN联合ETV治疗48 wk, 随访24 wk结束, 8/11(73%)HBeAg血清学转换, 治疗结束与随访期间HBV DNA平均下降 $5.2 \log$, $3.3 \log$ 拷贝/mL; 治疗结束肝内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)下降到 $1.4 \log$ 拷贝/ μg ; 治疗末11例没有病毒复燃者, 只有2例(18%)cccDNA $>4.5 \log$ 拷贝/ μg ; 所有HBV DNA复燃者, cccDNA水平均显著高于未复燃者($P = 0.027$)。联合治疗前景乐观, 能大幅度降低血清HBV DNA、肝内cccDNA。佑安医院报告90例HBeAg阳性CHB, 对照组45例ETV治疗, 观察组45例另加IFN α -1b, 500 WU, 3次/wk, 5 mo, 观察组总有效率显著大于对照组(91.22% vs 66.67%)($P = 0.002$), HBeAg下降程度(9.15 ± 3.42 , 4.34 ± 1.56)优于对照组(8.99 ± 3.53 , 6.17 ± 2.28)($P<0.05$)^[21]。周一鸣等^[22]报告40例分两组, 治疗24 wk时, 试验组HBsAg和HBeAg比治疗前明显下降($P<0.05$), 与对照组比较, $P<0.05$; ETV有效者加用IFN, 提高HBeAg血清转换率, 缩短疗程。崔敬荣等^[23]报告CHB 108例, 随机分3组, 每组36例; 序贯联合组HBV DNA阴转率和ALT复常率分别77.78%、91.67%, 明显高于单药组。序贯联合组完全

应答率52.78%, 明显高于ETV组(22.22%)和IFN(36.11%)。多篇文献报告^[11,24-27]联合应用不会交叉耐药, 可延缓或阻止耐药突变; 联合组血清HBeAg转阴率43.0%-63.6%-88.64%^[27], 对照组17%-28.1%。李媚等^[28]报告24 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率37.4%(43/115), 单药组27.1%(39/144); 48 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率64.2%(61/95), INF α 组39.5%(49/124); 张志敏等^[29]报告120例患者联合治疗48 wk, HBV DNA不可检测率93.3%, HBeAg阴转率93.3%, HBeAg转换率56.7%, HBsAg阴转率0; 治疗72 wk后, HBV DNA不可检测率97.5%, HBsAg阴转率94.1%, HBeAg转换率70.8%, HBsAg阴转率33.3%; 刘洪波等^[30]报告ETV与Peg-IFN α -2a联用48 wk, HBsAg定量从3179.72 IU/mL \pm 2592.26 IU/mL降到1104.76 IU/mL \pm 2316.47 IU/mL, 差异有统计学意义。王欢等^[31]报道, 国外随访96 wk时, 单用ETV血清学转换率13%(12例), 而联合Peg-IFN 26%(22例), 联合Peg-IFN使HBsAg、HBeAg和HBV DNA水平显著降低($P<0.001$), 耐受性好; 联合治疗24 wk时可获得更高HBeAg应答率, 双药治疗可使病毒大幅降低, 防止停用ETV后病毒反弹。曹振环等^[32]报告Peg-IFN α -2a联合ADV 48 wk, 100%(25/25)HBV DNA低于检测值且疗程中保持不可检测; 治疗48-96 wk时HBsAg血清学转换率12%(3/25)、28%(7/25); 随访至120 wk, HBsAg血清学转换率32%; 延长治疗至96 wk无新发不良反应, 显著提高HBeAg阴性CHB的抗病毒疗效, 提高HBsAg血清学转换率, 是值得探索的优化治疗策略之一。葛迎春^[33]报告联合治疗组总有效率、HBeAg和HBV DNA转阴率均显著高于对照组, 不良反应显著低于对照组。阿衣枯力·托乎提^[34]报告18例ETV与派罗欣联合治疗12、24、48 wk HBeAg转阴率、HBeAg/抗HBe血清转换率、HBV DNA转阴率、AST复常率、ALT复常率与派罗欣组比较, $P<0.05$; 1年随访, 联合治疗组所有患者治愈, 对照组仅10例治愈。张松林^[35]报告联合治疗组HBeAg转阴率、HBV DNA转阴率分别84%、64%, 对照组48%、28%, 差异有统计学意义; 治疗组不良反应20%(5/25), 对照组16%(4/25), 差异无统计学意义。李瑞芝等^[36]报告Peg-IFN联合ETV 48 wk, HBeAg转阴率44%, 血清学转换率16%, 明显高于对照组; 那妍等^[37]报

告35例HBeAg阴性CHB接受Peg-IFN α -2a联合ETV治疗, 48 wk, 100%患者HBV DNA低于检测值, 治疗96 wk与随访至120 wk, HBsAg血清学转换率分别28%, 34%。

1.6 序贯Peg-IFN方案治疗CHB急性加重患者, 安全、有效、疗程短 CHB急性加重定义^[38]: ALT >10 ULN, 总胆红素 <2 mg/dL, 对19例HBeAg阳性ETV治疗者(1组), ALT 5-10 ULN, 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 24 wk; 13例HBeAg阴性者(2组), 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 48 wk; Peg-IFN开始治疗2 wk后停ETV; 对照组为35例HBeAg阳性患者(3组)与24例HBeAg阴性患者(4组), 均为ALT >5 ULN且ETV单药持续治疗; 序贯Peg-IFN组, 96 wk时1组, 2组持续VR 69.2%、80.0%; 复燃率23.1%、11.2%; 1组, 3组HBeAg血清转换率分别46.2%、42.1%; 1组, 2组HBsAg清除率分别15.4%、30.0%; 对照组无1例HBsAg清除。

1.7 HBsAg动态变化和24 wk HBeAg下降程度可预测48 wk疗效 意大利都灵大学研究20例A, B, C和E基因型高病毒血症CHB, ETV 12 wk后联合Peg-IFN α -2a治疗12 wk, 最后PEG-IFN α -2a单独治疗36 wk; 对照组20 Peg-IFN α -2a单药治疗48 wk; 序贯联合与Peg-IFN单药比, 持续性VR 60%、10%; HBeAg血清学转换率75%、40%; C型病毒学应答较好, A型血清学反应较好, E型反应较差^[39]; 序贯疗法给非基因D型高病毒血症CHB带来希望。俞喆珺等^[40]报告基线HBeAg <50 S/CO者, 序贯联合治疗获得更多HBeAg及HBsAg阴转趋势; Li等^[41]报告HBeAg阳性CHB长期ETV未实现e抗原血清转化者81例, Peg-IFN- α -2a联合ETV治疗48 wk(序贯联合组), 另116例继续服ETV, 序贯联合组e抗原血清转化44%, ETV组6%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO与 >200 S/CO组, e抗原血清转化率分别64.2%、17.9%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO和HBsAg <1000 IU/mL, 联合治疗第12周HBsAg下降 ≥ 0.5 log₁₀IU/mL, 同时符合上述三条件, e抗原血清转化92.31%, 48 wk HBsAg清除83.3%。陈新月等^[42,43]研究联合治疗和延长疗程是获得HBsAg血清转换的关键, 肝组织内HBsAg阳性和血清抗HBs低水平者易复发, 疗程1年时血清HBsAg滴度 <250 IU/mL可能是HBsAg易转阴的预测指标。HBsAg血清学转换是目前最

应用要点

NAs经治患者可换用或联用有限疗程Peg-IFN α , 对Peg-IFN α 效果不好者应该及时加用或换用NAs长期治疗, 对高病毒载量患者, 初始联合治疗获益更大; 对治疗中HBeAg和HBsAg持续下降者, 延长疗程或配合DC细胞治疗、免疫治疗, 可提高疗效。

■名词解释

免疫应答: 免疫耐受期后免疫系统逐渐成熟, 开始出现针对病毒的免疫反应, 疾病进入免疫清除期;
病毒学应答: 治疗过程中, 血清HBV DNA低于检测下限;
持续病毒学应答: 停止治疗后血清HBV DNA持续低于检测下限。

高治疗目标, 最接近临床治愈, 部分患者肝内仍可有低水平HBV cccDNA, 尚不能认为乙型肝炎痊愈^[44]。HBsAg清除平均年龄(48.8岁±13.81岁), B基因型高于C基因型($P = 0.014$), 肝硬化患者HBsAg转阴后仍可发生肝癌^[45]。于海滨等^[46]研究应答组和无应答组12 wk ALT分别为60.75 U/L±24.95 U/L和37.03 U/L±18.45 U/L; 应答组及无应答组24 wk CD8⁺CD38⁺/CD8⁺分别71.20%±11.70%和56.79%±7.72%; Peg-IFN α -2a治疗非活动性HBsAg携带者过程中, CD8⁺CD38⁺/CD8⁺明显升高可能系机体免疫被激活, 促进HBsAg清除。陈璐等^[47]报告基线HBsAg≤1500 IU/mL者, 加Peg-IFN治疗结束时HBsAg≤150 IU/mL、HBeAg清除明显高于基线HBsAg>1500 IU/mL者(HBsAg≤150 IU/mL: 66.7% vs 14.8%, $P = 0.0024$; HBeAg清除: 58.3% vs 22.2%, $P = 0.0272$)。联合Peg-IFN α 对已经获得VR的ETV经治患者有更高的HBsAg下降及HBsAg≤150 IU/mL的概率; 基线HBsAg≤1500 IU/mL者加Peg-IFN能获得更好免疫控制。Jung等^[48]报告NA治疗1年, HBeAg阳性与阴性患者VR分别57.8%、54.4%; 年龄>40岁, 治疗前HBV DNA>2000000 IU/mL是HBeAg阳性者VR的独立危险因素; 年龄>40岁, 治疗结束时HBeAg>3.7 logIU/mL是HBeAg阴性者VR的独立危险因素, 随访中无肝功能失代偿, 无肝细胞癌发生, 所有患者再次抗病毒均有效; 选择合适的独立危险因素作参考, 可以按亚太肝脏研究学会年会建议停药, 停药后常规监测, 长期预后仍需进一步评价。有研究^[49]Peg-IFN停药后HBsAg清除率可持续增加, HBeAg阳性患者停药后3年HBsAg清除率11%, HBeAg阴性患者停药后5年HBsAg清除率12%。Tangkijvanich等^[50]报告126例, 随机分组, 单药63例, 联合组63例, 疗程48 wk, VR定义: 第96周HBV DNA<2000 IU/mL。基线HBsAg水平(OR = 3.14, $P = 0.012$), rs3077多态性(OR = 2.78, $P = 0.011$)是VR的独立预测因素, GG基因型(rs3077)且基线HBV DNA<1000 IU/mL者VR 76.5%, HBsAg清除29.4%。治疗第12周HBsAg无下降且HBV DNA下降<2 log₁₀IU/mL者无1例取得VR。联合治疗更好抑制HBV DNA, 但在改善VR与HBsAg清除或下降方面, 不优于单药治疗; 应该重视宿主与病毒因素对治疗决策及效果的影响。ETV治疗取

得病毒学应答者值得转换Peg-IFN治疗^[51]。Buster等^[52]报告172例CHB, 91例Peg-IFN α -2b(100 μg/wk), 81例Peg-IFN α -2b联合拉米夫定, 治疗52 wk, 46%(78/172)HBeAg转阴; 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴均为47/172(27%); 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴者HBV DNA<400拷贝/mL分别47%, 21%, $P = 0.009$; HBsAg转阴分别36%, 4%, $P<0.001$; 联合组与Peg-IFN单药组早期HBeAg转阴分别35%, 21%($P = 0.10$), HBsAg转阴分别15%, 8%($P = 0.14$); 纪永健等^[53]报告Peg-IFN α -2a治疗24 wk, HBeAg定量下降>2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效更佳, 24 wk HBeAg下降<2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效不佳, 加用拉米夫定可提高疗效。大约1/3 HBeAg阴性对24 wk Peg-IFN 治疗有效者, 在2年随访中复发, 尽管对Peg-IFN总有效率有限, 但有效者血清HBsAg明显下降, HBsAg清除率26%, 需要进一步研究HBeAg阴性患者对Peg-IFN的疗效预测指标^[54]。李明慧等^[55]研究Peg-IFN α -2a治疗12、24和48 wk获得VR的HBeAg血清转换率分别43.8%、21.4%和18.9%; 治疗12、24、48 wk VR组, 随访结束时HBeAg血清转换率分别42.9%、33.3%和27.6%。多因素分析, 治疗72 wk HBeAg血清转换与治疗结束时HBV DNA阴转显著相关, 治疗12 wk和持续HBeAg血清学转换以及VR均与ALT基线水平相关, HBeAg血清学转换与基础HBV DNA载量无关, 但与治疗过程中VR相关。樊蓉等^[56]报告多因素回归分析证实, 基线抗HBeAg定量(≥4.4 logIU/mL vs <4.4 logIU/mL)在两个队列中均为治疗结束发生HBeAg血清学转换的独立预测因素, 且OR值高于基线HBV DNA和基线ALT。临床研究表明, 现行抗病毒药物治疗1年, 不到30%的HBeAg阳性者获HBeAg血清转换。窦晓光等^[57]研究264例初治HBeAg阳性CHB患者Peg-IFN α -2a治疗24 wk, 快速应答(HBsAg<1500 IU/mL和HBV DNA<1×10⁵拷贝/mL)者全部进入A组, 继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk; 未获得快速应答者随机按1: 1: 1入组, B组继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk, C组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk, D组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk并在29-66 wk加ADV。4组患者停止治疗后均随访24 wk。快速应答者(A组)治疗和随访结束后HBeAg血清学转换率(48.5%)显著高于未获快速应答者(B组、C组和D组); 高于既

往Peg-IFN α -2a的III期临床试验(32%)和Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB的NEPTUNE研究(36.2%); 樊和斌等^[58]报告B、C基因型持续应答率分别66.7%(12/18), 27.3%(3/11); HBeAg阴性与阳性者持续应答率分别87.5%(7/8), 38.1%(8/21), $P < 0.05$. HBV基因型及HBeAg不同状态是预测Peg-IFN α 疗效的重要因素, 后者比前者意义更大. Wong等^[59]报告Peg-IFN α -2b治疗结束时, HBeAg血清转换37%, 随访5年时, HBeAg血清学转换60%; 2例(2.4%)HBsAg清除, 2例肝纤维化进展; 29%发生VR(HBeAg血清学转换, HBV DNA <1000 拷贝/mL). 范文君等^[60]报告根据效果指导治疗的原则, 筛选出可能获得成功机会的患者, 显著增加HBeAg血清转换率与HBsAg清除.

1.8 部分研究认为联合治疗或序贯治疗无明显差别, 不改变停药后的持久疗效 Wong等^[61]报告IFN抗病毒作用较弱, 通过免疫调节, 只有1/3效果满意. 徐京杭等^[62]报告172例HBeAg阳性CHB, 序贯治疗83例, 先用拉米夫定, 第25周加IFN α -2b(5 MU, 隔日1次), 48 wk治疗结束时, 序贯治疗组与89例拉米夫定单药组HBeAg阴转率分别31.6%、22.2%($P > 0.05$); 血清学转换率分别27.6%、16%($P > 0.05$); 停药后随访24 wk, 序贯组与拉米夫定组疗效无明显差异, 序贯治疗可减少病毒变异; 马晓宇等^[63]报告PEG-IFN α -2a能部分明显降低拉米夫定治疗失败者HBV DNA水平, 促进HBeAg和HBsAg血清学转换, 48 wk治疗结束时, 13.64%(3/22)血清HBsAg消失, 出现HBsAb, 40.91%(9/22)HBeAg血清学转换, 48 wk随访, HBeAg血清学转换率36.36%(8/22). 有研究报道^[64,65]报告ETV治疗乙型肝炎长期有效, 尤其对失代偿肝硬化效果显著且安全; Peg-IFN α 使HBV DNA明显下降, HBeAg血清转换率更高, IFN与NAs联用不提高持续治疗效果, 但ETV与IFN联用减少肝癌发生.

1.9 重视轻度ALT异常, 不良结局家族聚集性乙型肝炎, 肝组织炎症活动患者的抗病毒 王磊等^[66]报告ALT <2 ULN的CHB患者, 49.2%肝组织存在较明显的炎症, 36.4%存在纤维化, 欧洲指南将ALT高于1倍ULN作为抗病毒指征, 具有一定的合理性. 陈学福等^[67]报告ALT <2 ULN且HAI(G) ≥ 2 的CHB 100例获得良好的病毒学、血清学应答和组织学改善, 安全性

好, Peg-IFN α -2a组HBeAg血清转换率显著优于ETV. Peg-IFN α -2a组50例, 其中HBeAg阳性34例; ETV组50例, 其中HBeAg阳性33例; 治疗48 wk, Peg-IFN α -2a与ETV组血清HBV DNA阴转率分别66.0%和72.0%($P = 0.517$), 血清HBV DNA较基线下降($3.08 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.43 \lg$ 拷贝/mL, $3.79 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.36 \lg$ 拷贝/mL)($P = 0.013$); HBsAg阴转5例(10.0%), 1例(2.0%)($P = 0.204$); HBsAg血清转换3例(6.0%), ETV组无转换, $P = 0.242$; HBeAg阴转和血清转换14/34例, 占41.2%, ETV组5/33例HBeAg阴转, 4例HBeAg血清转换($P = 0.018$, $P = 0.007$). 颜华东等^[68]报告80例患者治疗48 wk时血清学转换率30%(24/80), HAI分级与HBeAg血清学转换率分别: 22例G1, 9.09%; 38例G2, 31.58%; 19例G3, 47.3%; 1例G4, HBeAg成功转换. 随着HAI升高, HBeAg血清学转换率逐步升高($\chi^2 = 8.435$, $P = 0.015$); 肝组织纤维化程度与HBeAg血清学转换率无显著相关性, 性别、年龄、ALT、HBV DNA等基线指标在HBeAg血清学转换与未转换组无统计学差异; Logistic回归分析, 仅HAI(G)与HBeAg半定量为疗效影响因素.

2 研究前景

2.1 NAs治疗面临长疗程、耐药变异、停药反跳等诸多困扰, 探索ETV与Peg-IFN α 不同模式的组合治疗是必然选择 不足30%的患者经NAs长期抗病毒治疗达到HBeAg血清学转换; 不到30%的达到停药标准停药后能维持持久应答; 长期治疗存在安全隐患, 如肾毒性与低磷血症, 骨密度减少, 肌病与神经病变等不良反应及耐药发生率随疗程增加而增加; 65%的患者仅能承受3年以内的治疗, 疗程长导致患者依从性差, 尽早实现HBeAg血清学转换及采用更长时间的巩固治疗有助于提高持久应答率, 减少复发^[69]. 欧洲指南^[66]建议HBeAg阳性或阴性患者应用Peg-IFN- α 进行48 wk有限疗程治疗; 对治疗过程中没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者必须延长NAs疗程或长期NAs治疗.

2.2 HBeAg血清学转换是免疫控制的重要标志, HBsAg定量是衡量免疫控制程度的量化指标 HBsAg定量可以预测有限疗程Peg-IFN的效果, 根据治疗前和治疗中HBsAg水平, 开展以治疗中应答指导下的个体化治疗, 以实现更高

同行评价

本研究内容重要, 应该重视干扰素的不良反应, 尤其是ALT与透明质酸升高, 加重肝纤维化方面, 有临床实用价值, 本课题迫切需要进行大样本, 多单位, 随机对照临床研究.

治疗目标和停药后持久的免疫控制. ETV强效低耐药, 是世界卫生组织推荐的一线NAs药物, IFN具有抑制病毒和免疫调节双重作用, 尤其Peg-IFN在免疫控制方面有显著优势^[70], ETV与IFN通过不同机制抗病毒, 联合用药已成为临床CHB治疗趋势; 专家建议对有抗病毒指征的CHB患者, 应追求更高治疗目标, 即停药后持久的病毒学应答和HBeAg血清学转换; 对难以实现以上目标者, 长期口服抗病毒药物, 以达到维持HBV控制, 降低肝硬化或肝细胞癌等远期并发症. 较多研究报告联合治疗组HBsAg与HBV DNA在治疗前6 mo下降显著, 差异有统计学意义; 初始HBsAg水平低及治疗早期HBsAg水平下降显著可作为应答的早期预测指标^[71]. 任红^[72]指出NAs治疗1-2年, 仅有不到30%的患者获得HBeAg血清学转换, 大多数患者需要长期抗病毒治疗. IFN治疗CHB有其优势和特点, 即有限疗程和相对较高的HBeAg和HBsAg血清学转换率; 不易耐药, 且停药后有持续疗效. 从持久免疫控制, 到根据HBsAg基线特点指导治疗(baseline guided therapy, BGT)与治疗中的应答指导治疗(response guided therapy, RGT)为个体化抗病毒治疗的二个基本准则. Buster等^[73]报告Peg-IFN α -2b治疗HBeAg阳性患者长期随访, HBeAg和HBsAg持续不断下降与清除; 范文君等^[60]报告在应答指导治疗策略下, 48 wk Peg-IFN α -2a及2年ETV二线治疗的方案较3年ETV治疗HBeAg阳性CHB更具成本效果, IFN联合NAs并延长疗程可提高疗效^[74-85], CHB治疗概念不断更新. 大量循证依据证明基于IFN的有限疗程的治疗可获得更强的持续病毒学、生化学和血清学应答, 改善肝组织学, 预防或减少肝病进展, 提高总生存率和无肝脏并发症生存率; IFN治疗的CHB患者, HBeAg血清学转换率和HBsAg消失率更高而肝硬化和肝细胞癌发生率更低, 但替比夫定与IFN不宜联合治疗, 防止发生严重的外周神经病变.

2.3 树突状细胞治疗可能提高CHB疗效, 乙型肝炎综合抗病毒治疗是方向 泉州180医院报告^[86]CHB患者树突状细胞(dendritic cells, DC)数量减少, 功能损害, 病毒得以持续存在, HBV处理的DC联合ETV治疗比单一DC或ETV治疗获得最大程度HBV DNA抑制, HBeAg清除与转换率高. 淮安82医院^[87]报告DC联合治疗组与对

照组HBsAg降幅>80%者分别7.69%、7.47%; HBeAg降幅>80%者分别20.5%、14.9%; HBsAg降幅>50%分别28.2%、18.9%; HBeAg定量降幅>50%, 分别41.0%、29.6%, 但无统计学差异($P = 0.31$); 自体DC回输可以打破部分免疫耐受, 诱导一定的免疫应答, 尚须不断完善技术提高应答.

3 存在问题

3.1 目前ETV联合或序贯IFN治疗CHB大多为小样本临床研究, 对IFN不良反应重视不够 治疗与随访时间短; 多中心大样本的随机对照研究少, 不同研究疗效差别大, 循证医学证据级别不高; 对IFN的不良反应报告重视不够, 甚至有IFN加量治疗失代偿肝硬化致死事件^[88]; 李洪^[89]报告IFN联合ETV对CHB患者血清纤维化指标及肝功能改善明显, 延缓肝硬化进程. 但临床确有IFN导致ALT升高伴随透明质酸和铁蛋白明显升高, 提示IFN可加重肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢.

3.2 对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量相关平台效应与频发反弹现象研究不够 我们对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量动态观察, 可发现平台效应与频发的反弹现象与停药后肝炎^[90-93]; CHB患者的治疗检查依从性与规范管理亟待加强^[94]; 对长期ETV治疗HBV DNA转阴者, 联合还是转换IFN治疗, IFN疗程结束后是否继续NAs治疗还是停药^[95-97]? 长效IFN反复间断应用, 能否促发自身抗体? 我国, 不适当的NAs治疗导致HBV多药耐药, ETV联合替诺福韦治疗无效时, 可尝试IFN α 治疗^[98]. 抗病毒治疗患者的营养问题不容忽视^[99], 制定基于IFN治疗方案时, 是否需要常规检测HBV基因型? 如何监测HBsAg动态变化判断Peg-IFN α 疗效及预后? 如何进行更严格设计的RCT、更长期随访及多中心研究进一步验证IFN联合ETV疗效^[100-105].

4 结论

CHB抗病毒治疗目标已不是单纯抑制病毒复制, 而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答. NAs与IFN联合或序贯治疗, 对IFN效果不好者, 对高病毒载量患者, 对ETV经治HBV DNA阴性但HBeAg仍阳性者, 对CHB急性加重患者, 都可根据基线与应答指导治疗

原则, 不断优化治疗方案并强调自我养生、提高治疗与检查依从性, 加强慢性病管理, 确保HBV DNA在检测线以下, 只要HBeAg和HBsAg水平持续下降, 适当延长疗程或配合DC治疗、免疫治疗, 就可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

5 参考文献

- Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
- Deng Z, Wang C, Li Z, Li B, Liu S. Peginterferon alpha versus other antiviral regimes for Chinese HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1193-1207 [PMID: 24384957 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.12.001]
- 赵鸿, 斯崇文, 魏来, 万漠彬, 尹有宽, 侯金林, 牛俊奇. 聚乙二醇化干扰素 α -2b与干扰素 α -2b治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 323-326
- 金丽华, 吴广德. 恩替卡韦与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎的临床观察. *临床医药文献电子杂志* 2015; 2: 443-444
- 杨忠华. 聚乙二醇干扰素 α 和其他抗乙型肝炎病毒药物对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效对比. *中国农村卫生* 2015; (8): 95-96
- Wang X, Yuan G, Lai J, Yang N, Zhang H, Wang J, Zhou Y. [Treatment options in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a poor response to 24-week interferon monotherapy]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2015; 35: 807-811 [PMID: 26111675]
- 曾文, 袁静, 刘映霞, 张影, 李莎茜, 姚思敏, 林益敏, 陈川铁, 赵美芬. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2013; 27: 115-118
- 李仕雄, 朱宇佳, 许超宇, 吕日英, 江波. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察. *广西医学* 2015; 37: 701-704
- 范红顺, 何国伟, 彭琳. 恩替卡韦与干扰素序贯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的临床疗效. *中国医药科学* 2012; 2: 75-76
- 张志敏, 季宝玉, 李琳. 恩替卡韦联合 α -2b干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *蚌埠医学院学报* 2014; 39: 621-623
- 孙建民. 恩替卡韦单用或联合干扰素 α 治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效比较. *中国现代药物应用* 2014; 8: 99-100
- Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN α -2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
- Chen XF, Chen XP, Ma XJ, Chen WL, Luo XD, Liao JY. [HBeAg seroconversion achieved by sequential peginterferon α -2a therapy in chronic hepatitis B patients with unsatisfactory end point following entecavir treatment]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 502-505 [PMID: 24074707 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.007]
- Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bömmel F, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010; 52: 493-500 [PMID: 20185191 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.012]
- Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diclescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- Hagiwara S, Nishida N, Kudo M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. *World J Hepatol* 2015; 7: 2427-2431 [PMID: 26483864 DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2427]
- 马玉秀. 比较聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效. *吉林医学* 2013; 34: 476-477
- 张春, 陈祖涛, 吴建成, 曹文贵, 路文明. 恩替卡韦联合聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察. *苏州大学学报医学版* 2010; 30: 183-184
- Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, Tanaka E, Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N. Impact of peginterferon α -2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2013; 85: 987-995 [PMID: 23588724 DOI: 10.1002/jmv.23564]
- 胡伟书. 恩替卡韦联合干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. *医学综述* 2014; 20: 3620-3621
- 周一鸣, 曹建彪, 郭汉斌, 李浩然. 恩替卡韦联合干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 470-472
- 崔敬荣, 郑翠玲, 刘爱清. 恩替卡韦联合干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析. *中国基层医药* 2013; 20: 2616-2618.
- 王秀英, 王艳铭, 于萍, 赵春风, 王景慧. 恩替卡韦联合干扰素 α -1b治疗慢性乙型肝炎的临床效果观察. *中国伤残医学* 2015; 23: 111-112
- 赵春红, 程开. 恩替卡韦联合干扰素治疗乙型肝炎患者的临床疗效观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2015; 36: 2214-2215
- 陈炎生, 费新应, 刘文涛, 舒庆. 干扰素 α -1b联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎33例48周疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 42-43
- 李晶. α -干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效. *肝脏* 2012; 17: 714-716
- 李媚, 唐保东, 杨琛, 徐雅, 谭妙莲, 钟碧慧. α 干扰素

- 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效Meta分析. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 583-587
- 29 张志敏, 李宝玉, 李琳, 张聪敏, 陈凤娥. 恩替卡韦联合a-2b干扰素抗乙肝病毒72周的疗效. 中国伤残医学 2014; 22: 16-17
 - 30 刘洪波, 单洪, 秦丽莉, 白燕, 白晶, 薛宏丽. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙肝HBV-DNA阴转患者疗效观察. 山东医药 2015; 55: 104-105
 - 31 王欢, 赵旭. 一项关于恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的多中心随机对照研究. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 37
 - 32 曹振环, 马丽娜, 柳雅立, 金怡, 何智敏, 鲁俊峰, 张永宏, 陈新月. 聚乙二醇干扰素α2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 498-501
 - 33 葛迎春. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗乙肝的临床研究. 中国卫生标准管理 2015; 6: 202-203
 - 34 阿衣枯力·托乎提. 聚乙二醇化α-2a干扰素联合恩替卡韦治愈慢性乙肝18例分析. 世界最新医学信息文摘 2014; 14: 150-151
 - 35 张松林. 长效干扰素联合恩替卡韦治疗乙肝的临床效果观察. 河南医学研究 2014; 23: 27-28
 - 36 李瑞芝, 谢小花. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的疗效观察. 医药前沿 2014; 4: 147-148
 - 37 那妍, 娄宪芝, 王迪, 周长彬. 聚乙二醇干扰素α-2a联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效分析. 中国实用医药 2014; 9: 165-166
 - 38 Chen CC, Wang PC, Chang HW, Chen CF. Safety and efficacy of two-step peginterferon α-2a treatment in patients of chronic hepatitis B with acute exacerbation. *J Viral Hepat* 2012; 19: 161-172 [PMID: 22329370 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01469]
 - 39 Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Milia MG, Simiele M, De Nicolò A, Ghisetti V, Di Perri G. Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *J Viral Hepat* 2013; 20: e11-e19 [PMID: 23490378 DOI: 10.1111/jvh.12018]
 - 40 俞喆珺, 陈祖涛, 吴建成, 甘建和, 刘永萍, 陈家洁, 赵卫峰, 罗二平, 路文明. HBeAg水平对恩替卡韦经序贯联合聚乙二醇干扰素α-2a治疗慢性乙型肝炎疗效的预测. 肝脏 2015; 20: 114-117
 - 41 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
 - 42 陈新月, 马丽娜, 陶明玲, 吴亚松, 马冰, 张立洁, 李海英, 黄云丽, 张永宏, 汪俊韬, 李宁. 核苷(酸)类似物加干扰素延长疗程对HBeAg阳性患者HbsAg转换的初探. 中华传染病杂志 2008; 26: 597-603
 - 43 陈新月, 柳雅立. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探讨. 中华传染病杂志 2014; 32: 55-58
 - 44 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
 - 45 Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, Siu CW, Sander TJ, Bourne EJ, Hall JG, Condreay LD, Lai CL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694-1701 [PMID: 15185311 DOI: 10.1002/hep.20240]
 - 46 于海滨, 马丽娜, 柳雅立, 画伟, 何志敏, 鲁俊峰, 陈新月. 非活动性HBsAg携带者聚乙二醇干扰素α-2a治疗过程中的CD838/CD8变化及其临床意义. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 895-898
 - 47 陈璐, 郭斯敏, 庄焱, 赵钢德, 周惠娟, 郭清, 杨菁, 蔡伟, 王晖, 谢青. 联合聚乙二醇干扰素α对恩替卡韦经治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和预测因素. 肝脏 2015; 20: 434-437
 - 48 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
 - 49 Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, Rothe V, Popescu M, Brunetto MR. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013; 7: 88-97 [PMID: 23518903 DOI: 10.1007/s12072-012-9343-x]
 - 50 Tangkijvanich P, Chittmitrappap S, Poovorawan K, Limothai U, Khlaiphueungsin A, Chuaypen N, Wisedopas N, Poovorawan Y. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. *J Viral Hepat* 2016; 23: 427-438 [PMID: 26387494 DOI: 10.1111/jvh.12467]
 - 51 Wu C, Dunn W. Is it worthy of switching to PegIFN alfa-2a in patients achieving virological suppression with entecavir? *J Hepatol* 2015; 62: 1439-1440 [PMID: 25703083 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.041]
 - 52 Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, Gerken G, Buti M, de Vries RA, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2449-2457 [PMID: 19584831 DOI: 10.1038/ajg.2009.371]
 - 53 纪永健, 李菲菲, 任万华, 主余华, 秦成勇. HBeAg早期下降对聚乙二醇干扰素α-2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 335-339
 - 54 Rijckborst V, Ferenci P, Akdogan M, Pinarbasi B, ter Borg MJ, Simon K, Flisiak R, Akarca US, Raptopoulou-Gigi M, Verhey E, van Vuuren AJ, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Long-term follow-up of hepatitis B e antigen-negative patients treated with peginterferon α-2a: progressive decrease in hepatitis B surface antigen in responders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1012-1019 [PMID: 22668876 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283557e23]
 - 55 李明慧, 谢尧, 吴云忠, 徐道振, 陆志檬, 侯金林, 贾继东, 王宇明, 张树林, 任红, 陈新月. 干扰素治疗慢

- 性乙型肝炎时e抗原血清学转换的相关因素. 中华肝病杂志 2007; 15: 481-484.
- 56 樊蓉, 侯金林. 基线乙型肝炎病毒核心抗体定量可独立预测聚乙二醇干扰素或核苷(酸)类似物治疗过程中的乙型肝炎病毒e抗原血清学转换. 中华内科杂志 2015; 54: 535
- 57 窦晓光, 侯金林. 应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用. 中华传染病杂志 2013; 31: 623-625
- 58 樊和斌, 郭亚兵, 骆抗先, 侯金林, 王战会, 张明霞. 乙型肝炎病毒基因型及e抗原状态对聚乙二醇干扰素抗病毒疗效的影响. 中华肝病杂志 2005; 13: 488-490
- 59 Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Choi PC, Chan AW, Sung JJ, Chan HL. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 1945-1953 [PMID: 20209602 DOI: 10.1002/hep.23568]
- 60 范文君, 侯金林, 江家骥, 王贵强, 唐小平, 赵伟, 陈文. 应答指导治疗策略下聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的经济学评价. 中国药物经济学 2013; (2): 19-22
- 61 Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014; 21: 825-834 [PMID: 25402543 DOI: 10.1111/jvh.12341]
- 62 徐京杭, 于岩岩, 斯崇文, 陈新月, 韩忠厚, 陈勇, 张文瑾, 徐道振, 陈宇萍, 李雪迎, 仇杰. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者拉米夫定及其与普通干扰素序贯治疗效果比较. 中华传染病杂志 2012; 30: 354-358
- 63 马晓宇, 石小枫, 郭树华, 刘杞, 任红. 聚乙二醇干扰素 α -2a对拉米夫定治疗失败的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. 重庆医学 2013; 42: 1717-1721
- 64 Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon Is Superior to Nucleos(t)ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213: 966-974 [PMID: 26582959 DOI: 10.1093/infdis/jiv547]
- 65 Kim SK, Kim SR, Imoto S, Tohyama M, Otono Y, Tamura T, Kim KI, Kobayashi M, Ohtani A, Sugimoto K, Mizuguchi A, Hiramatsu Y, Kudo M. Recent Advances in the Management of Chronic Hepatitis B Including Suppression of Hepatocellular Carcinoma by Entecavir and Interferon. *Oncology* 2015; 89 Suppl 2: 60-69 [PMID: 26584037 DOI: 10.1159/000440633]
- 66 王磊, 刘友德. 2012年欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 56-59
- 67 陈学福, 陈小苹, 陈文莉, 黄晶, 陈仁. 聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的对照研究. 中华传染病杂志 2010; 28: 42-46
- 68 颜华东, 蒋帆荣, 祝成亮, 高国生, 翁彭剑, 胡爱荣, 徐长风, 胡耀仁, 盛吉芳. 肝脏病理学特征对聚乙二醇干扰素 α 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBeAg血清学转换的影响. 中华肝病杂志 2013; 21: 340-344
- 69 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略. 中国病毒病杂志 2011; 1: 139-141
- 70 张文宏, 翁心华. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制. 中华传染病学杂志 2013; 31: 564-567
- 71 石彦, 叶欣. 血清HBsAg水平检测在干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效评估中的意义. 中国肝病杂志电子版 2015; 7: 92-95
- 72 任红. 追求持久免疫控制: 写在聚乙二醇干扰素上市10周年. 中华肝病杂志 2013; 21: 481-483.
- 73 Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, Feinman SV, Mach T, Akarca US, Schutten M, Tielemans W, van Vuuren AJ, Hansen BE, Janssen HL. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459-467 [PMID: 18585385 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.031]
- 74 张伟, 贾继东, 陈力元. 乙型肝炎抗病毒治疗2014年国内外进展. 中华肝病杂志 2015; 23: 2-4
- 75 张鸿飞, 陈新月, 谢尧, 贺永文. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗核苷(酸)类似物经治者初探. 传染病信息 2012; 25: 339-342
- 76 李国军, 喻一奇, 范平, 邵凌云, 陈少隆, 洪捷敏, 修自力, 林琪, 李昌水. 乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测. 中华传染病杂志 2014; 32: 100-106
- 77 张静, 李杰玉. 重组人干扰素 α -2b注射液联合恩替卡韦治疗乙型肝炎e抗原阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察. 中国药物经济学 2015; (3): 91-92
- 78 田豫萍. 干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果观察. 中国现代医生 2014; 52: 22-24
- 79 Cao ZH, Ma LN, Zhang HW, Liu YL, Chen XY. Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *J Dig Dis* 2013; 14: 446-450 [PMID: 23615131 DOI: 10.1111/1751-2980.12065]
- 80 Li WC, Wang MR, Kong LB, Ren WG, Zhang YG, Nan YM. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 165 [PMID: 21651820 DOI: 10.1186/1471-2334-11-165]
- 81 Penna A, Laccabue D, Libri I, Giuberti T, Schivazappa S, Alfieri A, Mori C, Canetti D, Lampertico P, Viganò M, Colombo M, Loggi E, Missale G, Ferrari C. Peginterferon- α does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis. *J Hepatol* 2012; 56: 1239-1246 [PMID: 22326467 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.032]
- 82 Kwon JH, Kim YS, Kim SG, Jang JW, Kim TH, Jung YK, Kwon OS. The Efficacy and Safety of Peginterferon- α -2a in Korean Patients with Chronic Hepatitis B: A Multicenter Study Conducted in a Real Clinical Setting. *Gut Liver* 2013; 7: 197-205 [PMID: 23560156 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.2.197]
- 83 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 84 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a,

- lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695 [PMID: 15987917 DOI: 10.1056/NEJMoa043470]
- 85 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议 (2010年更新). *中华传染病杂志* 2010; 28: 193-200
- 86 Wei MJ, Pan XN, Wei KP, Li XH, Liu XL, Zhang XM, Jiang YL, Zhang CY, Shen JK. Efficacy of HBV-pulsed DCs in combination with entecavir in patients with chronic hepatitis B infection. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 238-243 [PMID: 26118632 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.06.019]
- 87 顾生旺, 高凯旋, 刘欢, 赵兵, 吴德平, 张金荣, 蒋兆荣, 焦峰, 王建国. 树突状细胞治疗42例核苷(酸)类似物(或)干扰素经治慢性乙型肝炎患者的临床研究. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 85-88
- 88 顾生旺, 刘欢, 蒋兆荣, 王建国, 胡建强, 刘春艳. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗肝硬化脾功能亢进致失代偿死亡1例. *肝脏* 2014; 19: 231-232
- 89 李洪. 干扰素联合恩替卡韦对慢性乙肝患者血清纤维化指标的影响. *北方药学* 2014; 11: 55-56
- 90 顾生旺, 张金荣, 赵兵, 李素娟, 杨文娟, 朱谦, 刘欢, 蒋兆荣, 吴德平. 定量检测710例肝病患者HBsAg和HBeAg临床意义. *肝脏* 2014; 19: 420-422
- 91 顾生旺, 刘欢, 赵兵, 蒋兆荣, 张金荣, 李素娟, 杨文娟, 吴德平. 552例乙型肝炎患者 HBsAg与HBeAg定量反弹情况分析. *肝脏* 2015; 20: 495-497
- 92 顾生旺, 赵兵, 刘欢, 蒋兆荣, 焦峰. 不同剂量阿德福韦酯停药后肝炎91例临床分析. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2013; 5: 29-32
- 93 姚光弼, 任红, 徐道振, 周霞秋, 贾继东, 王宇明, 陈成伟. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗3年的疗效. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 881-886
- 94 顾生旺, 赵兵, 焦峰, 刘欢, 蒋兆荣. Excel联合手机短信随访提高阿德福韦酯个体化治疗慢性乙型肝炎患者依从性. *肝脏* 2013; 18: 609-612
- 95 张大志. 聚乙二醇干扰素 α 治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要. *中华传染病杂志* 2013; 31: 442-446
- 96 谢尧, 李明慧. 延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践. *中华传染病杂志* 2013; 31: 747-749
- 97 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α 2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 28-33
- 98 Yin GQ, Zhong B. Efficacy of interferon for chronic hepatitis B in patients with nucleoside and nucleotide combination therapy failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 248-255 [PMID: 26456953 DOI: 10.1111/jgh.13191]
- 99 Iwasa M, Sugimoto R, Yoshikawa K, Miyachi H, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Change in skeletal muscle mass after administering entecavir in patients with hepatitis B. *Nutrition* 2015; 31: 1173-1174 [PMID: 26233877 DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.003]
- 100 Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, Rothe V, Regep L, Bonino F. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013; 59: 1153-1159 [PMID: 23872601 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.017]
- 101 Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011; 54: 449-454 [PMID: 21112655 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.046]
- 102 Krishnamoorthy TL, Mutimer D. Hepatitis B: encouraging the use of interferon. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 557-562 [PMID: 26381998 DOI: 10.1097/QCO.0000000000000209]
- 103 Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN- α to novel investigational immunotherapeutic strategies. *Antiviral Res* 2015; 122: 69-81 [PMID: 26275801 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.008]
- 104 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
- 105 曾庆磊, 王福生. 慢性乙型肝炎患者HbsAg定量与机体免疫系统的变化特点. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 726-730

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



DEAD box家族蛋白与大肠癌

沈翠翠, 黄培

沈翠翠, 黄培, 无锡市第二人民医院中医科 江苏省无锡市 214002

黄培, 副主任医师, 主要从事肿瘤综合治疗方面的研究.

基金项目: 江苏省2013年度普通高校研究生科研创新计划基金资助项目, No. CXLX13-824.

作者贡献分布: 本文综述由沈翠翠完成; 黄培审校.

通讯作者: 黄培, 副主任医师, 214002, 江苏省无锡市崇安区学前街道中山路68号, 无锡市第二人民医院中医科.
hp3036@sina.com
电话: 0510-68568132

收稿日期: 2016-02-17

修回日期: 2016-02-29

接受日期: 2016-03-08

在线出版日期: 2016-06-28

Role of DEAD box family in colorectal cancer

Cui-Cui Shen, Pei Huang

Cui-Cui Shen, Pei Huang, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China

Supported by: Regular College Graduate Research and Innovation Project of Jiangsu Province, No. CXLX13-824.

Correspondence to: Pei Huang, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Second People's Hospital of Wuxi, 68 Zhongshan Road, Chong'an District, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China. hp3036@sina.com

Received: 2016-02-17

Revised: 2016-02-29

Accepted: 2016-03-08

Published online: 2016-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common

gastrointestinal tumors, posing a serious threat to human health. The DEAD box family plays an important role in RNA processing, such as transcription, pre-mRNA splicing and mRNA export and translation. Studies have shown that dysregulated expression of many RNA helicases exists in tumors, and some RNA helicases are involved in cell differentiation, cell cycle, apoptosis, oncogene expression and tumor drug resistance. This review aims to elucidate the research progress about the role of the DEAD box family in colorectal cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: DEAD box family; Colorectal cancer; Mechanism of action

Shen CC, Huang P. Role of DEAD box family in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2811>

摘要

大肠癌是常见的消化系统肿瘤之一, 严重威胁着人类健康. DEAD box家族在RNA加工过程中发挥重要作用, 能够利用水解ATP产生的能量参与前mRNA剪接、翻译起始、mRNA转运、核蛋白体生成、RNA降解以及线粒体和细胞核内RNA转录后加工等生物学过程. 已有研究表明多种RNA螺旋酶在肿瘤中表达失调, 部分RNA螺旋酶参与细胞分化、细胞周期、细胞凋亡、癌基因表达和肿瘤耐药基因表达的调控. 本文就DEAD

背景资料

大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的治疗靶点.

同行评议者

胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

■ 研发前沿

DEAD box蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用. DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响.

box对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: DEAD box家族; 大肠癌; 作用机制

核心提示: rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译增殖和恶性转移; 大肠癌中p68呈现高表达和显著的泛素化; DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能.

沈翠翠, 黄培. DEAD box家族蛋白与大肠癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2811-2816 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2811>

0 引言

大肠癌是常见的消化系肿瘤之一, 严重威胁着人类健康^[1]. 随着社会经济的快速发展, 环境的改变及居民的生活方式、饮食结构的改变, 我国的结直肠癌由低发病率向高发病率开始转变^[2]. 现在越来越多的研究^[3]表明, 大肠癌的发生发展伴随着癌基因的抑癌基因的失活和激活, 是一个多阶段的复杂的生物学过程. 随着分子生物学技术的深入研究, 现已发现DEAD box家族基因和蛋白与大肠癌的发生、发展关系密切, 是研究大肠癌新的靶点. 本文就DEAD box家族对大肠癌生理、生化影响的研究进展作一简要综述.

1 DExD/H-box家族及其生物学效应

DExD/H-box家族蛋白一般包含8-9个保守的基序: 基序Q、基序I、基序Ia、基序Ib、基序II、基序III、基序IV、基序V、基序VI. 根据保守基序II中保守氨基酸的不同, DExD/H-box家族可分为多个亚家族, 如DEAD-box亚家族、DEAH-box亚家族、Ski2-like-box亚家族、NS3亚家族、Upfl亚家族、Rig-I-like-box亚家族等^[4-6]. 基于具有良好表征的DNA解旋酶的同源性, 以及对体外一些原型成员表现出RNA解旋酶的活性的观察, 已证实DExD/H蛋白是一种ATP依赖的RNA解旋酶^[7]. 然而, 现代一些研究^[8-10]认为, 作为一种RNA解旋酶, 部分DExD/H box蛋白可作为RNA的“伴侣”, 通过对局部RNA解旋从而促进RNA结构的优化,

或通过介导RNA-蛋白质关联/解离作为一种RNP酶存在.

这些蛋白在RNA的合成和功能, 包括mRNA前体加工、核糖体合成、RNA输出和翻译等过程中发挥着重要作用, 这些过程涉及RNP复合物的解离以及复杂的RNA结构的调制. 大部分DExD/H-box蛋白与这一细胞过程相关联, 该家族的许多成员最初通过对突变体的研究, 如RNA加工、核糖体识别生物合成和翻译等特定部位缺陷, 从而认识到RNA解旋对这些蛋白发挥生物学作用至关重要^[11]. 然而, 有证据证明DExD/H家族蛋白在细胞中具有多种功能, 但存在部分蛋白可能不要求他们的RNA具有解旋酶活性^[7,11]. 虽然DExD/H-box蛋白在解旋酶的核心表现出相当的保守序列和结构同源性. 但N-和C-末端结构域是高度发散的, 通过与特定的RNA底物相互作用或与其他因素相互作用而具有某些特异性. 有报告显示DExD/H-box家族部分蛋白, 通过互动的转录机制, 发挥组件转录调控的重要作用^[12].

这些研究表明, DExD/H蛋白既可以通过调节转录成核因子和其他共调节因子的转录起始复合物招募转录因子, 或由通过与复合物中多种因素相互作用从而稳定起始复合物. 因此, DExD/H-box家族在基因转录中发挥着重要作用.

2 DEAD box家族与癌症

DEAD box RNA解旋酶在核糖核酸代谢中发挥重要作用, 是大型多蛋白复合物的组成部分. 这个家族的成员共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成); 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能^[8,13]. 然而, 许多DEAD box蛋白是多功能的, 并由他们不同的N端和C端结构域形成多种功能, 大量研究报道^[14-16]指出, DEAD box蛋白在细胞增殖和/或细胞恶性转化中起着关键作用. 因此, 这些蛋白的表达或功能调控发生紊乱会导致癌症发展或恶化.

DEAD box蛋白包括DDX1、DDX3、DDX6、DDX5和DDX17, 这些蛋白在癌症的发展过程中发挥着重要作用. 有趣的是, 所有这些蛋白被认为同时具有致癌和抑癌的作用.

然而, 最新研究^[17]提出, DEAD box家族蛋白的确切功能可能是高度肿瘤和/或结构依赖性的, 并且可以受到他们相关蛋白的影响。

3 DEAD box家族在大肠癌中的作用

3.1 rck/p54过表达对大肠癌的影响 rck/p54属于DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族, 是一种54 kDa的胞浆蛋白, 并且由于融合到免疫球蛋白重链基因*IgH*过表达而具有多种功能, 如翻译起始、预mRNA剪接和核糖体组装^[18]。rck基因通过对人类B淋巴细胞株rck8中t(11;14)(q23; q32)易位而被首次克隆出来^[19]。该基因在他的第一个内含子已经被打破, 并在*IgH*基因中被t(11; 14)易位。研究^[20]发现, rck/p54在人脑、骨骼肌、肺组织中表达很低, 但是在这些组织起源的肿瘤中表达显著。这些结果表明, rck/p54在细胞增殖和恶变中有重要作用。最近, 爪蟾rck/p54同源的xp54与rck/p54同源性达94%, 被证明具有RNA解旋酶的活性。据推测, 在非洲爪蟾卵子大量生产的过程中, xp54对机体存储的mRNA进行有效翻译的募集或提高mRNA的翻译是必需的^[21]。研究^[22]认为DEAD box蛋白/RNA解旋酶家族主要作用于mRNA, 这种mRNA有茎和环三级结构。能显著标记DEAD box蛋白的eIF4A, 联合p220和帽结合蛋白eIF4E在翻译起始中具有重要作用。在细胞中, eIF-4A或以游离形式存在, 或存在于eIF-4F复合体中, 该复合体可以与mRNA交互以促进其翻译^[23]。因此, rck/p54能够促进基因细胞mRNA的翻译、增殖和恶性转移。

临床试验通过免疫组织化学研究^[24]发现, 28例直肠癌患者中, 54%的患者表现出DEAD box/RNA解旋酶过度表达。基于这些发现, 在直肠癌肿瘤中, rck/p54有可能通过促进一些癌基因的翻译或生长相关基因而促进细胞增殖和致癌。此外, DEAD box蛋白MrDb是*c-myc*基因的一个靶蛋白, 可以显著地促进细胞增殖。有研究^[25]表明rck/p54参与了癌基因如*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因的mRNA翻译, 这可能是因为rck/p54本身与癌基因*c-myc*、*E1A*或其他生长相关基因等相关联。据报道^[26], eIF-4E作为一种翻译起始因子形成三元复合体与起始因子-4A DEAD box蛋白和P220, 其过表达可引起细胞的增殖和恶性转化。然而, 虽然rck/p54在转录中的机制尚不清楚, 但推测高水平

rck/p54可以抑制mRNA的正常翻译。研究表明, rck/p54在翻译水平的过表达可有助于细胞增殖和恶性转化。但具体某些基因促进其mRNA的翻译而致癌, 仍值得进一步研究。

3.2 p68过表达和泛素化对大肠癌的影响 p68(DDX5)是DEAD box蛋白家族的原型成员之一, 是第一个被证明具有体外RNA解旋酶活性的蛋白^[27]。p68是剪接体复合物质谱分析中参与剪接体共纯化的蛋白之一, 表明其参与RNA剪接。进一步研究^[28]证实, p68是一种必需的剪接蛋白, 主要作用在U1 snRNA-50剪接双位。有趣的是, 一项与果蝇脆性X蛋白FMR1相关性研究^[29]表明, 果蝇同源物p68(Dmp68/RM62)能够同时纯化FMR1和Arg2(RNA诱导的沉默复合物的组分), 而且是RNA所需要的, 这表明p68存在其他潜在功能。p68蛋白的表达已被证明是受生长和发育调节的, 表明该蛋白可能在细胞增殖中有重要作用。此外, 在细胞周期中, p68在核定位中表现出显著的变化, 细胞间期p68主要在核仁排出, 但在末期他似乎与新生的核仁相关, 表明他可能是与细胞周期依赖性调节相一致^[30,31]。此外, 在体内, p68与生长调节之间的关系显得更为复杂^[17]。

研究^[32]证实, p68在良性和恶性大肠癌中过表达, 呈现为翻译后修饰。免疫组织化学检查正常和癌变的肠组织显示, 肿瘤组织在上皮细胞中p68高表达, 且细胞核染色呈强阳性。大肠癌中的p68 mRNA水平未呈现非特异性的增加^[33,34]。肿瘤中泛素介导的降解缺陷的研究^[35]表明, 野生型的c-Myc, 即光通常泛素化和降解的26S蛋白酶, 被稳定在伯基特淋巴瘤细胞上, 这些细胞中该蛋白酶本身功能受损。结直肠癌中p68泛素化更明显, 这种泛素化过程可以在以下几种情况中加速: (1)部分其他翻译后p68的改型, 有利于泛素化; (2)一种增加活性的相关E3连接; (3)去泛素化酶缺陷^[36-38]。

此外, 正常大肠组织中的p68表达较少。目前尚不清楚是否是由于正常肠组织中p68蛋白发生修饰或切割。体外翻译的p68蛋白表观分子量为68 kDa, 和细胞系接近, 且未发现65 kDa的裂解产物, 这仍需要进一步研究^[39]。此外, 确定p68的泛素化是否代表一种功能性蛋白, 或是否由于核定位变化导致其成为具有改变功能的蛋白具有重要的研究价值。p68表达的增加和翻译后修饰形式的存在和异常的p68, 均

■创新盘点

本文对解旋酶相关疾病的认识在分子学机制上提供了一个新的视角, 对各种解旋酶的研究不仅有利于特殊疾病的诊断和治疗, 同样可以对癌症和相关疾病的预防和进一步的治疗提供帮助。

■应用要点

本文对DEAD box家族蛋白和基因在大肠癌中的作用进行综述, 进一步分析和研究这些基因或蛋白在大肠癌中的分子机制等, 对准确评估大肠癌的严重性和预后等具有重要的临床意义。

可出现在早期进行性结直肠癌中^[6,7]。p68在某些细胞转化过程中未明显体现, 他们仍可以促进肿瘤细胞的增殖和转移^[7]。即使p68过表达/修改在肿瘤发展的早期阶段相对其他细胞是一个简单的“症状”, 这些生化异常对结肠上皮肿瘤可能是一个有用诊断标志物。这对患者基础疾病及结直肠腺癌(如溃疡性结肠炎)的监测可能具有重要的价值。

3.3 DDX3对大肠癌的影响 近年来DDX3已经获得许多关注, 他在病毒的复制(包括HIV、HBV、HCV)中具有重要作用^[6,7]。因此, 小分子抑制剂靶向DDX3 RNA结合位点可作为抗病毒的潜在治疗方案。然而, 许多研究已经证明在多细胞进程中, DDX3及其同源基因(*Ded1p*)参与调节基因表达, 包括转录, 前mRNA剪接和mRNA的输出和翻译功能, 这与其他DEAD box蛋白有关^[4-6]。此外, DDX3也参与细胞周期调控和细胞凋亡, 这在癌症发展中具有重要作用。表明DDX3同时具有致癌和肿瘤抑制功能。

一项肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究发现, *DDX3*基因在肝癌中过表达, 并表明DDX3的异位表达刺激肝癌细胞锚定非依赖性生长。这些发现表明: (1)DDX3过度表达抑制E-cadherin的表达, 增加乳腺癌细胞链的运动; (2)EMT诱导蛋白-蜗蛋白表达所需要的^[40]。DDX3能够促进周期蛋白E1翻译起始, 从而促进G₁/S过渡和促进细胞生长; 这与先前仓鼠tsE24细胞的报道一致^[7], 在DDX3中tsE24有温度敏感突变, 表现出在非允许温度期有G₁突变。另一项研究^[41]表明, DDX3具有抗凋亡功能。DDX3在阻断肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)调节的凋亡中发挥了重要作用, 这与TRAIL受体2(TRAIL-R2/DR5)相关, 能够阻断凋亡信号; 这一发现与DDX3中siRNA敲除可以增加TRAIL-R2-介导的细胞凋亡一致, 并且在乳腺癌细胞系表达低水平DDX3对抗体靶向该受体更为敏感。

除了致癌作用外, 有研究^[7]证实DDX3具有肿瘤抑制功能。DDX3在肝癌中过度表达外, 随后的研究^[42]显示, DDX3在乙型肝炎阳性HCC患者中表达减少, 但丙型肝炎阳性患者未显现。此外, 研究^[43]还表明, 在非转化的小鼠细胞系NIH3T3中DDX3siRNA敲除导致细胞增殖增强, 过早进入S相, 伴随p21 waf1上调和

cyclin D1的下调。这些数据与DDX3可促进G₁/S过渡和细胞生长相矛盾。此外, 研究^[44]报道了在NIH3T3细胞中DDX3 siRNA结构性敲除可导致*ras*基因诱导的锚定非依赖性生长的增加。

对396例结直肠癌患者进行了队列生存分析, 结果表明DDX3具有重要的预后预测价值, 肿瘤组织中DDX3蛋白表达降低提示预后较差, 并且与远处转移风险升高有关^[40]。体外实验中对DDX3表达的抑制导致肿瘤细胞迁移和侵袭能力提高, 体内实验中抑制DDX3可以促进肿瘤的转移, 研究^[45]证实了DDX3主要是通过Snail/E钙蛋白途径调节细胞迁移和侵袭能力, 提示DDX3可以作为一个结直肠癌预后指标, 并且有可能成为结直肠癌治疗的一个新的靶点。在另一项研究^[46]中, DDX3的异位表达可抑制细胞生长。在一个p21依赖性方式中, 通过p21基因*waf1*启动子的转录激活, 而一些肿瘤细胞中通过克隆形成测定法可见DDX3的抑癌作用。同样, 在另一份报告中, DDX3被证明协同刺激P21*waf1* p53基因依赖性转录; 而且在肺癌中, DDX3与p21表达呈正相关, 并且DDX3/p53和p21表达减少与功能低下无复发生存相关^[47]。这两项研究支持DDX3具有抑癌作用, 主要通过激活p21基因的表达。

大多数结肠直大肠癌是由Wnt信号通路突变导致, 研究^[48,49]发现, 在结肠直肠癌患者中约39%DDX3过表达, 并且抑制DDX3导致Wnt信号降低和G₁期阻滞, 使得DDX3成为这些癌症治疗的目标。DDX3是Wnt信号的一个组成部分, 由RK-33靶向的DDX3是一种潜在的治疗方法。尽管先前的小鼠研究显示RK-33无相关的毒性, 未来的研究将需要在结直肠癌体内模型中进一步验证DDX3的抗癌活性^[6]。个性化的癌症治疗, 将该治疗调整到肿瘤一个特定的分子特征, 是未来癌症治疗的一个方向^[2-4]。研究^[49]表明, 大肠癌与DDX3表达密切相关, 在APC-野生型癌症中, 抑制DDX3可以有效的减少Wnt信号和G₁捕获。因此, DDX3抑制联合小分子抑制剂RK-33是未来治疗大肠癌的一个新课题。

4 结论

近年来, 虽然在大肠癌基因学的研究中取得了令人瞩目的进展, 但仍存在着许多未知的环节。DEAD box家族对大肠癌的抑癌及致癌相互矛

盾的结果, 有必要进行系统的研究, 进一步深入了解其作用机制, 信号的转导, 分子机制等. 相信随着这些方面研究的进一步深入, 必将对大肠癌的生理、生化、病理等的发病机制提供新的证据及治疗方案.

5 参考文献

- 1 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 46: 5-27 [PMID: 8548526 DOI: 10.3322/canjclin.46.1.5]
- 2 Koo JH, Leong RW, Ching J, Yeoh KG, Wu DC, Murdani A, Cai Q, Chiu HM, Chong VH, Rerknimitr R, Goh KL, Hilmi I, Byeon JS, Niaz SK, Siddique A, Wu KC, Matsuda T, Makharia G, Sollano J, Lee SK, Sung JJ. Knowledge of, attitudes toward, and barriers to participation of colorectal cancer screening tests in the Asia-Pacific region: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 126-135 [PMID: 22726471 DOI: 10.1016/j.gie.2012.03.168]
- 3 Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JL, Coomber BL, Mackman N, Rak JW. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood* 2005; 105: 1734-1741 [PMID: 15494427 DOI: 10.1182/blood-2004-05-2042]
- 4 Chang M, Collet B, Nie P, Lester K, Campbell S, Secombes CJ, Zou J. Expression and functional characterization of the RIG-I-like receptors MDA5 and LGP2 in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Virol* 2011; 85: 8403-8412 [PMID: 21680521 DOI: 10.1128/JVI.00445-10]
- 5 Linder P, Lasko PF, Ashburner M, Leroy P, Nielsen PJ, Nishi K, Schnier J, Slonimski PP. Birth of the D-E-A-D box. *Nature* 1989; 337: 121-122 [PMID: 2563148 DOI: 10.1038/337121a0]
- 6 Tanner NK, Linder P. DExD/H box RNA helicases: from generic motors to specific dissociation functions. *Mol Cell* 2001; 8: 251-262 [PMID: 11545728 DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00329-X]
- 7 Leung DW, Amarasinghe GK. Structural insights into RNA recognition and activation of RIG-I-like receptors. *Curr Opin Struct Biol* 2012; 22: 297-303 [PMID: 22560447 DOI: 10.1016/j.sbi.2012.03.011]
- 8 Jankowsky E, Gross CH, Shuman S, Pyle AM. Active disruption of an RNA-protein interaction by a DExH/D RNA helicase. *Science* 2001; 291: 121-125 [PMID: 11141562 DOI: 10.1126/science.291.5501.121]
- 9 Lorsch JR. RNA chaperones exist and DEAD box proteins get a life. *Cell* 2002; 109: 797-800 [PMID: 12110176 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00804-8]
- 10 Schwer B. A new twist on RNA helicases: DExH/D box proteins as RNPsases. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 113-116 [PMID: 11175897 DOI: 10.1038/84091]
- 11 Rocak S, Linder P. DEAD-box proteins: the driving forces behind RNA metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 232-241 [PMID: 14991003 DOI: 10.1038/nrm1335]
- 12 Abdelhaleem M. Do human RNA helicases have a role in cancer? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1704: 37-46 [PMID: 15238243]
- 13 Akao Y, Seto M, Takahashi T, Kubonishi I, Miyoshi I, Nakazawa S, Tsujimoto Y, Croce CM, Ueda R.

- Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of a B-cell lymphoma with the t(11; 14)(q23; q32) translocation. *Cancer Res* 1991; 51: 1574-1576 [PMID: 1997200 DOI: 10.1126/science.6610211]
- 14 Grandori C, Mac J, Siëbelt F, Ayer DE, Eisenman RN. Myc-Max heterodimers activate a DEAD box gene and interact with multiple E box-related sites in vivo. *EMBO J* 1996; 15: 4344-4357 [PMID: 8861962]
 - 15 Lazaris-Karatzas A, Montine KS, Sonenberg N. Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap. *Nature* 1990; 345: 544-547 [PMID: 2348862 DOI: 10.1038/345544a0]
 - 16 Rabbitts TH. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* 1994; 372: 143-149 [PMID: 7969446 DOI: 10.1038/372143a0]
 - 17 Akao Y, Seto M, Yamamoto K, Iida S, Nakazawa S, Inazawa J, Abe T, Takahashi T, Ueda R. The RCK gene associated with t(11; 14) translocation is distinct from the MLL/ALL-1 gene with t(4; 11) and t(11; 19) translocations. *Cancer Res* 1992; 52: 6083-6087 [PMID: 1394235]
 - 18 Lodomery M, Wade E, Sommerville J. Xp54, the Xenopus homologue of human RNA helicase p54, is an integral component of stored mRNP particles in oocytes. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 965-973 [PMID: 9023105 DOI: 10.1093/nar/25.5.965]
 - 19 Akao Y, Marukawa O, Morikawa H, Nakao K, Kamei M, Hachiya T, Tsujimoto Y. The rck/p54 candidate proto-oncogene product is a 54-kilodalton D-E-A-D box protein differentially expressed in human and mouse tissues. *Cancer Res* 1995; 55: 3444-3449 [PMID: 7614484]
 - 20 Nakagawa Y, Morikawa H, Hirata I, Shiozaki M, Matsumoto A, Maemura K, Nishikawa T, Niki M, Tanigawa N, Ikegami M, Katsu K, Akao Y. Overexpression of rck/p54, a DEAD box protein, in human colorectal tumours. *Br J Cancer* 1999; 80: 914-917 [PMID: 10360675 DOI: 10.1038/sj.bjc.6690441]
 - 21 Seufert DW, Kos R, Erickson CA, Swalla BJ. p68, a DEAD-box RNA helicase, is expressed in chordate embryo neural and mesodermal tissues. *J Exp Zool* 2000; 288: 193-204 [PMID: 11069138 DOI: 10.1002/1097-010X(20001015)288:3<193::AID-JEZ1>3.0.CO;2-V]
 - 22 Fairman ME, Maroney PA, Wang W, Bowers HA, Gollnick P, Nilsen TW, Jankowsky E. Protein displacement by DExH/D "RNA helicases" without duplex unwinding. *Science* 2004; 304: 730-734 [PMID: 15118161 DOI: 10.1126/science.1095596]
 - 23 Linder P. Dead-box proteins: a family affair--active and passive players in RNP-remodeling. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 4168-4180 [PMID: 16936318 DOI: 10.1093/nar/gkl468]
 - 24 Neubauer G, King A, Rappsilber J, Calvio C, Watson M, Ajuh P, Sleeman J, Lamond A, Mann M. Mass spectrometry and EST-database searching allows characterization of the multi-protein spliceosome complex. *Nat Genet* 1998; 20: 46-50 [PMID: 9731529 DOI: 10.1038/1700]
 - 25 Iggo RD, Jamieson DJ, MacNeill SA, Southgate J, McPheat J, Lane DP. p68 RNA helicase: identification of a nucleolar form and cloning of related genes containing a conserved intron in yeasts. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 1326-1333 [PMID:

■名词解释

DEAD box家族: DEAD box家族共享一个包含九个保守结构域的保守核心, 包括特征D-E-A-D结构域(D-E-A-D由天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸组成), 这些结构域赋予ATP水解和RNA解旋功能.

同行评价

RNA在生命系统中的重要性备受关注。作为RNA解旋酶中的重要家族, 对DEAD box家族蛋白的功能及作用机制的进一步研究, 将为恶性肿瘤靶向治疗提供靶点, 实现治疗精准化。

- 1996094 DOI: 10.1128/MCB.11.3.1326]
- 26 Rosenwald IB, Rhoads DB, Callanan LD, Isselbacher KJ, Schmidt EV. Increased expression of eukaryotic translation initiation factors eIF-4E and eIF-2 alpha in response to growth induction by c-myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6175-6178 [PMID: 8327497 DOI: 10.1073/pnas.90.13.6175]
- 27 Lamm GM, Nicol SM, Fuller-Pace FV, Lamond AI. p72: a human nuclear DEAD box protein highly related to p68. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 3739-3747 [PMID: 8871553 DOI: 10.1093/nar/24.19.3739]
- 28 Mooney SM, Grande JP, Salisbury JL, Janknecht R. Sumoylation of p68 and p72 RNA helicases affects protein stability and transactivation potential. *Biochemistry* 2010; 49: 1-10 [PMID: 19995069 DOI: 10.1021/bi901263m]
- 29 Causevic M, Hislop RG, Kernohan NM, Carey FA, Kay RA, Steele RJ, Fuller-Pace FV. Overexpression and poly-ubiquitylation of the DEAD-box RNA helicase p68 in colorectal tumours. *Oncogene* 2001; 20: 7734-7743 [PMID: 11753651 DOI: 10.1038/sj.onc.1204976]
- 30 Bates GJ, Nicol SM, Wilson BJ, Jacobs AM, Bourdon JC, Wardrop J, Gregory DJ, Lane DP, Perkins ND, Fuller-Pace FV. The DEAD box protein p68: a novel transcriptional coactivator of the p53 tumour suppressor. *EMBO J* 2005; 24: 543-553 [PMID: 15660129 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600550]
- 31 Buszczak M, Spradling AC. The Drosophila P68 RNA helicase regulates transcriptional deactivation by promoting RNA release from chromatin. *Genes Dev* 2006; 20: 977-989 [PMID: 16598038 DOI: 10.1101/gad.1396306]
- 32 Schröder M. Human DEAD-box protein 3 has multiple functions in gene regulation and cell cycle control and is a prime target for viral manipulation. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 297-306 [PMID: 19782656 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.032]
- 33 Huang JS, Chao CC, Su TL, Yeh SH, Chen DS, Chen CT, Chen PJ, Jou YS. Diverse cellular transformation capability of overexpressed genes in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 950-958 [PMID: 14985104 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.01.151]
- 34 Sun M, Song L, Zhou T, Gillespie GY, Jope RS. The role of DDX3 in regulating Snail. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 438-447 [PMID: 21237216 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.003]
- 35 Lai MC, Chang WC, Shieh SY, Tarn WY. DDX3 regulates cell growth through translational control of cyclin E1. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5444-5453 [PMID: 20837705 DOI: 10.1128/MCB.00560-10]
- 36 Lin C, Yang L, Yang JJ, Huang Y, Liu ZR. ATPase/helicase activities of p68 RNA helicase are required for pre-mRNA splicing but not for assembly of the spliceosome. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7484-7493 [PMID: 16107697 DOI: 10.1128/MCB.25.17.7484-7493.2005]
- 37 Fuller-Pace FV, Jacobs AM, Nicol SM. Modulation of transcriptional activity of the DEAD-box family of RNA helicases, p68 (Ddx5) and DP103 (Ddx20), by SUMO modification. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1427-1429 [PMID: 18031238 DOI: 10.1042/BST0351427]
- 38 Iggo RD, Lane DP. Nuclear protein p68 is an RNA-dependent ATPase. *EMBO J* 1989; 8: 1827-1831 [PMID: 2527746]
- 39 Fukumura J, Noguchi E, Sekiguchi T, Nishimoto T. A temperature-sensitive mutant of the mammalian RNA helicase, DEAD-BOX X isoform, DBX, defective in the transition from G1 to S phase. *J Biochem* 2003; 134: 71-82 [PMID: 12944373 DOI: 10.1093/jb/mvg126]
- 40 Li Y, Wang H, Wang Z, Makhija S, Buchsbaum D, LoBuglio A, Kimberly R, Zhou T. Inducible resistance of tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2-mediated apoptosis by generation of a blockade at the death domain function. *Cancer Res* 2006; 66: 8520-8528 [PMID: 16951164 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4364]
- 41 Oliver PG, LoBuglio AF, Zhou T, Forero A, Kim H, Zinn KR, Zhai G, Li Y, Lee CH, Buchsbaum DJ. Effect of anti-DR5 and chemotherapy on basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 417-426 [PMID: 21901385 DOI: 10.1007/s10549-011-1755-0]
- 43 Sun M, Song L, Li Y, Zhou T, Jope RS. Identification of an antiapoptotic protein complex at death receptors. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1887-1900 [PMID: 18846110 DOI: 10.1038/cdd.2008.124]
- 44 孙跃明. DDX3作为一个强效预后标志物其下调可以促进结直大肠癌的转移. *中华结直肠疾病电子杂志* 2015; 4: 19
- 45 Chao CH, Chen CM, Cheng PL, Shih JW, Tsou AP, Lee YH. DDX3, a DEAD box RNA helicase with tumor growth-suppressive property and transcriptional regulation activity of the p21waf1/cip1 promoter, is a candidate tumor suppressor. *Cancer Res* 2006; 66: 6579-6588 [PMID: 16818630 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2415]
- 46 Wu DW, Liu WS, Wang J, Chen CY, Cheng YW, Lee H. Reduced p21(WAF1/CIP1) via alteration of p53-DDX3 pathway is associated with poor relapse-free survival in early-stage human papillomavirus-associated lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1895-1905 [PMID: 21325288 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2316]
- 47 Diaz Añel AM, Rossi MS, Espinosa JM, Güida C, Freitas FA, Kornblihtt AR, Zingales B, Flawia MM, Torres HN. MRNA encoding a putative RNA helicase of the DEAD-box gene family is up-regulated in trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *J Eukaryot Microbiol* 2000; 47: 555-560 [PMID: 11128707 DOI: 10.1111/j.1550-7408.2000.tb00089.x]
- 48 Bergkessel M, Reese JC. An essential role for the *Saccharomyces cerevisiae* DEAD-box helicase DHH1 in G1/S DNA-damage checkpoint recovery. *Genetics* 2004; 167: 21-33 [PMID: 15166134 DOI: 10.1534/genetics.167.1.21]
- 49 Xu R, Zhang S, Lu L, Cao H, Zheng C. A genome-wide analysis of the RNA helicase gene family in *Solanum lycopersicum*. *Gene* 2013; 513: 128-140 [PMID: 23111163 DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.053]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义

刘中元, 张冲, 张黎

刘中元, 山东省济宁市第一人民医院胃肠外科 山东省济宁市 272100

张冲, 山东省济宁市第一人民医院病理科 山东省济宁市 272100

张黎, 山东大学附属山东省立医院胃肠外科 山东省济南市 250021

刘中元, 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠外科方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计由刘中元、张冲及张黎完成; 试剂由张黎提供; 研究过程由刘中元与张冲完成; 张冲提供图片; 刘中元完成数据分析及论文写作; 张黎审核.

通讯作者: 张黎, 主任医师, 硕士生导师, 250021, 山东省济南市经五纬七路324号, 山东大学附属山东省立医院胃肠外科. pzzl@sina.com
电话: 0531-85186388

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms

Zhong-Yuan Liu, Chong Zhang, Li Zhang

Zhong-Yuan Liu, Department of Gastroenterology Surgery, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272100, Shandong Province, China

Chong Zhang, Department of Pathology, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272100, Shandong Province, China

Li Zhang, Department of Gastroenterology Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology Surgery, Shandong

Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. pzzl@sina.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of somatostatin receptor subtype 2 (SSTR2) in human colorectal neuroendocrine neoplasms and analyze its clinicopathological significance.

METHODS: Clinical samples and clinicopathological information of patients with colorectal neuroendocrine neoplasms were collected. The expression of SSTR2 in tumor tissues was examined by immunohistochemical EnVision method.

RESULTS: A total of 56 patients were enrolled in this study. The rate of positive expression of SSTR2 in colorectal neuroendocrine neoplasms was 76.8%. Positive expression of SSTR2 in tumor tissues was associated with lymph node metastasis, muscularis invasion and distant metastasis ($P < 0.05$), but not with sex or age ($P > 0.05$). In addition, a significant correlation was found between SSTR2 expression and tumor diameter and histological grade ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Abnormal expression of SSTR2 correlates closely with some important clinicopathological characteristics of colorectal neuroendocrine neoplasms. SSTR2 may be used as a new biomarker for the diagnosis and prognosis evaluation of colorectal neuroendocrine

■背景资料
神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)其发病率近年呈明显上升趋势,生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSTA)可有效地抑制肿瘤进展,缓解类癌综合征的症状,生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)的检测不仅有助于胃肠胰NEN的诊断与治疗,而且还有助于预测SSTA治疗患者的临床转归.

■同行评议者
孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

■ 研发前沿

SSTA是重要一类药物, 临床上应用SSTA是否有效无法评价, 检测其受体是重要方法。

neoplasms.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal neuroendocrine neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Somatostatin receptor subtype 2

Liu ZY, Zhang C, Zhang L. Expression of somatostatin receptor subtype 2 in colorectal neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2817-2822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2817.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2817>

摘要

目的: 研究生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)亚型SSTR2在结直肠神经内分泌肿瘤组织中的表达情况, 以及与临床病理特征的关系。

方法: 收集结直肠神经内分泌瘤患者组织标本及相关临床病理资料, 应用免疫组织化学EnVision二步法检测肿瘤组织中SSTR2表达情况。

结果: 56例患者纳入研究, 其中SSTR2阳性表达率为76.8%。SSTR2的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤浸润肌层、出现远处转移关系密切($P<0.05$), 但是与性别和年龄无关($P>0.05$)。此外, 肿瘤的最大径及组织学分级也与SSTR2阳性表达有关($P<0.05$)。

结论: SSTR2异常表达与重要的临床病理学特征相关, SSTR2可能成为一个新的结直肠神经内分泌瘤诊断和预后的分子指标。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠神经内分泌肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 生长抑素受体2

核心提示: 神经内分泌肿瘤发病逐年增加, 特别是神经内分泌瘤预后差, 目前无特效药, 生长抑素类似物是重要一类药物, 而检测受体的是否存在有重要意义, 生长抑素受体2可能成为一个新的结直肠神经内分泌瘤诊断和预后的分子指标。

刘中元, 张冲, 张黎. 生长抑素受体2在结直肠神经内分泌肿瘤中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18):

2817-2822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2817.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2817>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的肿瘤, 可发生于全身多个部位。消化系统尤其是结直肠是NEN的好发部位之一, 其发病率近年呈明显上升趋势, 结直肠NET的发病率增长超过10倍, 他有别于一般结直肠肿瘤。虽然人们加强了重视, 加大了研究力度, 治疗上也取得了一些进展, 但是到目前为止还未形成统一的治疗规范, 其中生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSTA)可有效地抑制肿瘤进展, 缓解类癌综合征的症状。长效SSTA还具有抑制肿瘤增殖, 直接抗肿瘤的作用。在应用SSTA之前需行生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)检测以确定对SSTA治疗的敏感性。SSTR有5种亚型(SSTR1-5), 最为重要的是SSTR2, 可以通过免疫组织化学及RT-PCR法进行检测。现有资料表明, SSTR2的检测不仅有助于胃肠胰NEN(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms, GEP-NENs)的诊断与治疗, 而且还有助于预测SSTA治疗患者的临床转归。本实验应用免疫组织化学方法检测SSTR2在结直肠NEN组织中的表达情况, 评价结直肠NEN组织表达SSTR2的差异, 并探讨其表达与结直肠NEN发生、发展的关系, 以期SSTA应用于结直肠NEN的治疗提供依据^[1-5]。

1 材料和方法

1.1 材料 收集山东省立医院和济宁市第一人民医院胃肠外科和消化内科2005-01/2015-12收治结直肠NEN 56例, 术前均行肠镜检查并取活检证实。治疗原则: 对于直径<1 cm的肿瘤, 超声内镜证实未浸润固有肌层, 无淋巴结转移证据者, 选择内镜下局部切除; 直径1-2 cm者, 超声内镜证实未浸润固有肌层, 无淋巴结转移证据者, 行局部切除或局部扩大切除; 而对于直径>2 cm或虽不足2 cm但超声内镜证实侵犯肌层者, 则依照腺癌的要求行根治术。对于已有转移的病例行根治术, 如无法根治也应争取作减瘤手术。所有患者术前均未接受过放疗、化疗、生物治疗、核素治疗和分子靶向治疗。

■ 相关报道

相关报道有SSTR2在结直肠癌、肝癌及血管瘤、炎症肠病表达, 无针对结直肠NEN相关报道。

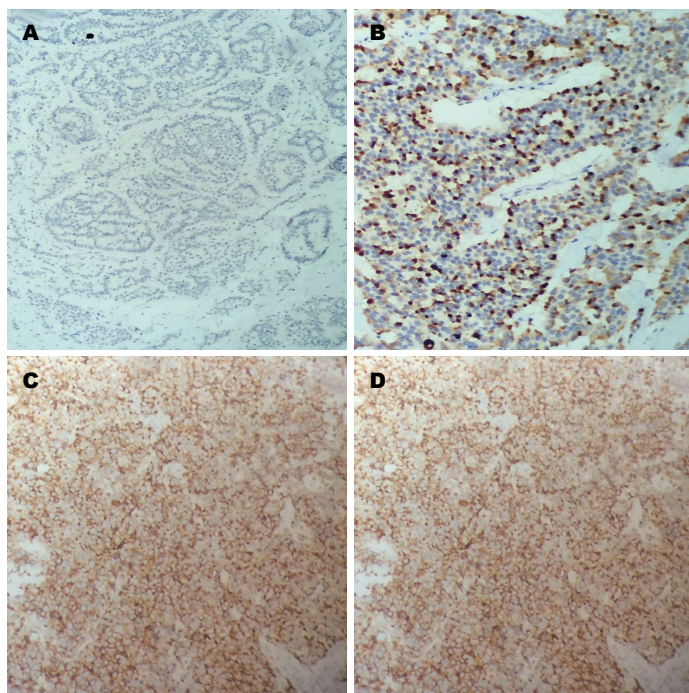


图1 神经内分泌瘤和神经内分泌癌免疫组织化学染色($\times 200$)。A: 神经内分泌瘤SSTR2-; B: 神经内分泌瘤SSTR2+; C: 神经内分泌癌SSTR2弱阳性; D: 神经内分泌癌SSTR2强阳性。SSTR2: 生长抑素受体2。

创新点

研究发现NEN, 特别是神经内分泌癌恶性程度越高, SSTR2表达率越低, 理论上讲应用SSTA有效率越低。

其中男32例, 女24例, 男女比例为1.3:1。年龄22-78岁, 年龄 <60 岁者45例, ≥ 60 岁11例, 平均52.4岁。其中直肠35例, 盲肠和升结肠10例, 乙状结肠8例, 降结肠3例。按照2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰NEN分级标准^[6], 组织学1级34例, 2级10例, 3级12例。所使用试剂鼠抗人的SSTR2购自丹麦DAKO公司。

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 所收集标本置40 g/L中性甲醛固定48 h用于免疫组织化学染色。

1.2.2 免疫组织化学检测: 采用EnVision二步法, 固定标本先按常规制成石蜡块, 染色时切成厚度为4 μm 的连续切片, 常规脱蜡至脱水。用3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶, 孵育5 min。PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。加一抗, 室温孵育30 min, PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。滴加试剂A(ChemMate™ EnVision+ /HRP), 室温孵育30 min, PBS冲洗, 5 min $\times 3$ 次。二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 常规脱水、透明、中性树胶封片。

1.2.3 结果判定: 结果按如下方法分级^[7]: A: 根据免疫阳性细胞染色的程度: 无染色为0分, 胞质内见淡黄色颗粒, 明显高于背景为1分, 较多棕黄色颗粒为2分, 大量深棕黄色颗粒为3分; B: 每片随机观察5个视野($\times 400$), 计数染色阳性细胞数, 阳性细胞数 $<30\%$ 为1分, $30\%-75\%$

为2分, 75%为3分。A \times B得0分者为-, 1-2分为+, 3-4分为++, 4分以上为+++。 <1 分判断为表达阴性, 其余判断表达为阳性。

统计学处理 数据分析使用SPSS16.0统计软件, 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

由表1和图1可知, 结直肠神经内分泌肿瘤组织中SSTR2总表达率为76.8%(43/56)。女性表达率高于男性, 但两者无统计学差异。 <60 岁患者与 ≥ 60 岁患者的表达率无统计学差异。SSTR2在浸润肌层的患者表达率显著低于未浸润肌层患者。SSTR2在淋巴结转移的患者表达率明显低于无淋巴结转移患者, 远处转移患者表达率显著低于无远处转移患者。随着肿瘤直径的增大, 患者SSTR2表达率逐渐下降, SSTR2的表达随肿瘤的临床分级进展呈降低趋势, G1、G2、G3三者有统计学差异。直肠NEN的表达率显著高于结肠NEN表达率。SSTR2的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤浸润肌层、出现远处转移、肿瘤的最大径及组织学分级关系密切, 但是与性别和年龄无关。

3 讨论

NEN是一组可分泌神经内分泌物质、相对罕见的肿瘤, 起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 以往称为类癌^[8,9], 可发生于

应用要点

内分泌肿瘤恶性程度越高, SSTR2表达率越低, 分期越晚, 理论上讲应用SSTA有效率越低。

表 1 SSTR2蛋白在结直肠神经内分泌肿瘤组织中的表达与临床病理特征关系 [n = 56, n(%)]

临床病理特征	n	SSTR2蛋白	
		阳性	P值
性别			>0.05
男	34	25(73.5)	
女	22	18(81.8)	
年龄(岁)			>0.05
<60	34	26(76.5)	
≥60	22	17(77.3)	
肌层浸润			<0.05
无	42	38(90.5)	
有	14	5(35.7)	
淋巴结转移			<0.05
无	41	35(70.7)	
有	15	8(53.3)	
远处转移			<0.05
无	49	42(85.7)	
有	7	1(14.3)	
肿瘤最大径(cm)			<0.05
<1	36	35(97.2)	
1-2	8	4(50.0)	
>2	12	4(33.3)	
肿瘤分级			<0.05
G1	34	32(94.1)	
G2	10	6(60.0)	
G3	12	5(41.7)	
肿瘤部位			<0.05
直肠	35	29(82.3)	
结肠	21	14(66.7)	

SSTR2: 生长抑素受体2.

全身许多组织和器官, 其中胃肠道NEN最常见, 每年的发病率是(2.5-5.0)/10万例, 占有NEN的55%-70%, 而直肠又占胃肠道NEN的第3位, 约为14%^[10-12], 目前, 我国直肠NEN在胃肠道神经内分泌瘤中占据第1位, 且近年来其发病率有升高趋势^[13]. 且治疗效果不甚理想^[14], 胃肠道NEN, 男性多于女性, 比例为1.8 : 1; 5年生存率75.4%^[15]. 结直肠NET中直肠更为多见占54%, 其次为盲肠20%、乙状结肠7.5%、直乙交界5.5%和升结肠5%^[10]. 40-60岁为发病高峰, 肠道NEN女性好发于35-44岁, 男性好发于45-54岁^[16]. 本组患者男性稍多于女性, 比例为1.3 : 1, 中位年龄52.4岁, 直肠占62%, 盲肠和升结肠占19%, 乙状结肠占14%, 降结肠占5%. 直肠类癌常发现于结肠镜检查时, 肿瘤体积常常较小, 无功能且无局部及远处转移^[17].

手术切除是唯一能治愈结直肠NEN的手段, 手术方式选择取决于肿瘤的生物行为, 肿瘤的大小是与肿瘤生物行为关系最密切同时也最易测量的指标, 直径<1 cm的肿瘤很少发生转移(<3%); 1-2 cm的肿瘤发生转移的机率为10%-15%; >2 cm的肿瘤发生转移的机率可达60%-80%^[18]. 有研究表明, 结直肠NEN位于直肠中下段占绝大多数, 距肛缘4-8 cm的直肠前壁和侧壁占90%以上, 一般无类癌综合征表现. 高巍等^[19]报道, 114例肠道内分泌肿瘤中仅有1例患者出现类癌综合征. 本组患者距肛缘4-8 cm患者为77.1%(27/35), 未见患者有类癌综合征表现. 本组患者组织学分级1级患者为34例, 占60.0%, 绝大多数患者为行结肠镜检查时发现, 由内镜大夫给予局部切除. 组织学2级患者10例, 直肠5例、盲肠和升结肠2例、乙状结肠2例、降结肠1例. 单纯内镜下切除4例, 其中1例内镜下切透肠壁, 及时发现后行腹腔镜下修补术, 1例患者内镜切除后, 切缘有肿瘤残余, 后行腹腔镜下局部扩大切除, 其余5例行腹腔镜结肠镜双镜联合局部扩大切除, 这其中2例患者冰冷病理证实肿瘤有肌层浸润, 行根治性术. 发现3级患者12例, 直肠4例、盲肠和升结肠4例、乙状结肠2例、降结肠2例, 7例发生远处转移, 7例转移患者中直肠2例、盲肠和升结肠3例、降结肠2例, 给予行减瘤手术, 其余5例均行根治性手术. 内镜超声检测肿瘤浸润深度的准确率为75%, 本组患者依据术后病理, 超声内镜符合率为80%. 肌层浸润是恶性的指标, 肿瘤>2 cm又有肌层浸润时, 转移率高达90%. 本组患者有肌层浸润患者14例, 转移率50%. 本组结直肠NEN的区域淋巴结转移率为26.8%(15/56), 低于国外报道的46.0%-53.3%的水平. 结直肠NEN的区域淋巴结转移并不少见. 伴有淋巴结转移提示肿瘤恶性度增高, 预后不良. 本组结肠的NEN淋巴结转移率高于直肠肿瘤, 但差异并无统计学意义, 与国外文献报道基本一致. 我们同时发现结直肠NEN的淋巴结转移主要局限于肠旁和肠系膜淋巴结, 而中央组淋巴结转移较少. 结直肠NEN的预后相关因素为组织学分级、肿瘤最大径、浸润深度、淋巴结转移情况、远处转移情况. 因该组患者随访记录不全, 无法进行相关因素预后评估.

SST或SSTA通过与SSTR结合来发挥抗肿

瘤作用, 包括直接抗增殖作用、间接抗增殖作用、促进肿瘤细胞凋亡作用、抑制肿瘤血管形成的作用、免疫调节作用. 研究表明肿瘤细胞Ki-67指数越低, 与SSTR亲和力越强^[20-22]. 80%-90%的神经内分泌胃肠道肿瘤表达SSTR, 多数SSA与SSTR2和SSTR5联系密切^[23-25]. 虽然SSTR5发现研究更早, 但目前研究更多为SSTR2^[26,27]. 本研究把SSTR2作为检测指标. SSTA是目前GEP-NENs唯一成熟的激素治疗方法. SSSTR2检测不但有助于NEN的诊断, 而且还有助于确定患者是否可以用SSTA(如奥曲肽)治疗.

我们选取SSSTR2作为研究对象, 本实验结果表明结直肠NEN组织中SSSTR2表达阳性率较高, 表达率为76.8%, 其表达率与性别及年龄无关. 有研究^[28]表明, 肿瘤细胞SSSTR表达与其分化程度有关, 高分化肿瘤细胞通常有SSSTR高表达, 而低分化肿瘤细胞SSSTR低表达. 本实验患者数据同样提示, 随着结直肠NEN组织分级级别越低、肿瘤最大径的增大、出现肌层浸润、淋巴结出现转移、出现远处转移, 肿瘤恶性程度的增加, SSSTR2蛋白低表达越明显, 理论上讲, SSTA(如奥曲肽)治疗效果应该越差. 相反, SSSTR2低表达的患者更可能出现组织分级级别低、肿瘤较大、浸润肌层、淋巴结转移及远处转移, SSSTR2测可能可以作为结直肠NEN判断的预后指标之一.

因此, 了解结直肠NEN组织中SSSTR2的表达, 有助于指导SSTA用于结直肠NEN治疗, 可在SSSTR2表达阳性的结直肠NEN患者中应用SSTA, 特别是可为有转移灶和不能手术患者提供治疗方法^[29], 就可使得SSTA治疗效应达到最大化. 至于结直肠NEN组织中SSSTR2的表达是否可作为评价预后的指标, 尚有待进一步研究.

4 参考文献

- Slaby O, Sachlova M, Bednarikova M, Fabian P, Svoboda M, Vytopilova S, Valik D, Vyzula R. Gene expression of somatostatin receptor 4 predicts clinical outcome of patients with metastatic neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 237-243 [PMID: 20423238]
- Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, Rodari M, Destro A, Rimassa L, Giordano L, Chiti A, Roncalli M, Santoro A. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical

implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Tumori* 2011; 97: 620-628 [PMID: 22158494 DOI: 10.1700/989.10722]

- Fazio N, Cinieri S, Lorizzo K, Squadroni M, Orlando L, Spada F, Maiello E, Bodei L, Paganelli G, Delle Fave G, de Braud F. Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 Suppl 3: S87-S94 [PMID: 21129617]
- Kim HS, Lee HS, Kim WH. Clinical significance of protein expression of cyclooxygenase-2 and somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat* 2011; 43: 181-188 [PMID: 22022296]
- Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N, Honma T, Obana Y, Seki T, Ohni S, Nemoto N. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem* 2012; 45: 167-176 [PMID: 22829710 DOI: 10.1267/ahc.12006]
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 217-224
- Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, Oravez S, Mishriki Y, Finkel G, Grimsom R, Lundy J. ras p21 expression in the progression of breast cancer. *Hum Pathol* 1987; 18: 1268-1275 [PMID: 3315956]
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1: 238-239 [PMID: 14000847]
- Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384 [PMID: 18803349]
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751 [PMID: 15887161]
- 陆品相, 郑荣贵, 陆立平, 黄伟良, 姚礼庆, 高卫东, 周平红. 消化道类癌的诊断和治疗. *中国内镜杂志* 1999; 5: 8-10
- 程珍华, 陈晓品. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的研究现状. *中华内分泌外科杂志* 2014; 8: 246-249
- 孟曼, 令狐恩强, 赵坡卢, 卢忠生, 王志强, 王永华, 黄启阳. 不同病理分级的直肠神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 789-792
- 王白石, 刘洪一, 贾宝庆. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗研究进展. *山东医药* 2010; 50: 115-116
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGENTNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803 [PMID: 20139156 DOI: 10.1093/annonc/mdq022]
- 叶必星, 林琳. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的病理

■名词解释

神经内分泌肿瘤(NEN): 一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 以往称为类癌, NEN是一类可分泌神经内分泌物质、相对罕见的肿瘤。

■ 同行评价

作者运用免疫组织化学测定SSTR2水平, 分析其与临床病理关系, 研究具有一定临床价值.

- 特征分析. 中华消化杂志 2010; 30: 301-304
- 17 Scherübl H. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 88: 157-158; author reply 158-159 [PMID: 18849621 DOI: 10.1159/000158560]
- 18 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972]
- 19 高巍, 刘尚梅, 鲁海珍, 梁晶, 袁燕玲. 肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特点及预后分析. 中华肿瘤杂志 2012; 34: 450-456
- 20 Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, Angelini F, Lauriola L, Vellone V, Doglietto F, Ambrosio MR, Maira G, Giustina A, degli Uberti EC, Pontecorvi A, De Marinis L. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2746-2750 [PMID: 18460561 DOI: 10.1210/jc.2008-0126]
- 21 Kasuki L, Wildenberg LE, Neto LV, Marcondes J, Takiya CM, Gadelha MR. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 217-223 [PMID: 23749849 DOI: 10.1530/EJE-13-0349]
- 22 Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 1262-1268 [PMID: 19368957 DOI: 10.1016/j.humpath.2009.01.010]
- 23 Hope N, Butt G, Ross I, Warhurst G, Arn M, Grigor M, Lubcke R, Barbezat GO. Somatostatin enhances cAMP-dependent short-circuit current in human colon via somatostatin receptor subtype-2. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2499-2503 [PMID: 11713960]
- 24 Saveanu A, Gunz G, Dufour H, Caron P, Fina F, Ouafik L, Culler MD, Moreau JP, Enjalbert A, Jaquet P. Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 140-145 [PMID: 11231991]
- 25 Shimon I. Somatostatin receptors in pituitary and development of somatostatin receptor subtype-selective analogs. *Endocrine* 2003; 20: 265-269 [PMID: 12721506]
- 26 Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Minuto F, Lamberts SW, de Herder WW, Ferone D, Hofland LJ. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E66-E71 [PMID: 23118420 DOI: 10.1210/jc.2012-2609]
- 27 Wildenberg LE, Neto LV, Costa DF, Nasciuti LE, Takiya CM, Alves LM, Rebora A, Minuto F, Ferone D, Gadelha MR. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 38-43 [PMID: 22472799]
- 28 李剑昂, 韩序, 方圆, 赵婧, 纪元, 楼文晖, 许雪峰. 胃神经内分泌肿瘤的临床特征与预后分析. 中华消化外科杂志 2014; 13: 784-788
- 29 Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007; 46: 723-734 [PMID: 17653893]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗

熊清泉, 王道荣, 梁 勇

熊清泉, 中南大学湘雅二院普通外科 湖南省长沙市 410083

王道荣, 江苏省苏北人民医院普通外科 江苏省扬州市 225001

梁勇, 扬州大学 江苏省扬州市 225001

王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事胃肠道肿瘤诊治与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572343.

作者贡献分布: 本文由王道荣指导; 熊清泉完成; 梁勇文献检索.

通讯作者: 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院普通外科.
daorong666@sina.com
电话: 0514-87373195

收稿日期: 2016-04-29

修回日期: 2016-05-24

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy

Qing-Quan Xiong, Dao-Rong Wang, Yong Liang

Qing-Quan Xiong, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410083, Hunan Province, China

Dao-Rong Wang, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Yong Liang, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572343.

Correspondence to: Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. daorong666@sina.com

Received: 2016-04-29

Revised: 2016-05-24

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

The liver is the main target organ of metastasis for gastric cancer. Gastric cancer with liver metastases (GCLM) has a poor prognosis and is a challenge for treatment of patients with gastric cancer. At present the mechanism of liver metastases of gastric cancer is unclear, and there have been no unified treatment guidelines. This paper mainly discusses the molecular mechanism and comprehensive therapy of liver metastases of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Liver metastases; Molecular mechanisms; Comprehensive therapy

Xiong QQ, Wang DR, Liang Y. Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

摘要

肝脏是胃癌最主要的转移靶器官. 胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见

背景资料

胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见原因之一. 本文对近年来胃癌肝转移机制和治疗的进展进行简要综述, 希望能给广大临床和基础工作者带来启发.

同行评议者

邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

■ 研发前沿

目前对胃癌肝转移的研究取得一定进展, 对其机制研究和治疗方法的探索成为研究的热点。

原因之一。目前胃癌肝转移的发生机制尚不明确, 且没有形成统一治疗规范。本文就胃癌肝转移的分子机制的研究进展和胃癌肝转移的综合治疗情况进行简要综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 肝转移; 分子机制; 综合治疗

核心提示: 胃癌肝转移的分子机制研究为胃癌肝转移的治疗提供新方向, 综合治疗手段的创新提高胃癌肝转移患者生存率, 为胃癌肝转移患者带来新希望。

熊清泉, 王道荣, 梁勇. 胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

0 引言

根据2012年世界卫生组织全球肿瘤流行病学统计数据显示, 在全世界范围内, 胃癌在恶性肿瘤中发病率排名第五, 每年新发患者约952000例(占总数的6.8%)。同时, 也是死亡率排名第三的恶性肿瘤, 每年死亡约723000例(占总数的8.8%)^[1]。据统计在我国胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌分别为每35.02/100000例和26.08/100000例^[2]。胃癌预后不佳, 5年生存率仅有40%左右, 主要原因包括局部复发和其他器官的转移^[3]。肝脏是胃癌转移的主要靶器官, 胃癌肝转移(gastric cancer with liver metastases, GCLM)发生率约为17%-29%^[4]。胃癌一旦出现肝转移, 绝大多数治疗手段均无明显效果, 也正是胃癌患者死亡的主要原因之一, 其5年生存率仅有15%-30%^[5]。尽管经过多年研究, 胃癌肝转移发生的分子机制尚未得到精确的证实, 也没有明确的规范化治疗方案, 胃癌肝转移一直是胃癌治疗的棘手问题。随着肿瘤分子生物学的进一步研究及多学科诊疗模式的深化, 胃癌肝转移的治疗困境将有所改善。

GCLM是指原发灶来自胃癌的肝脏损害, 并需要影像学、组织学或手术探查证实。根据肝转移出现的时期与胃癌原发灶出现的关系, 可将GCLM分为同时性肝转移和异时性肝转移, 但对其具体的时间定义目前尚无统一意见^[6]。有报道显示: 约有2.0%-9.9%原发性胃癌

患者, 在术前诊断或在手术探查中发现存在肝转移, 同时, 约有13.5% -30.0%的转移发生原发胃癌治疗之后^[7]。血行播散、淋巴传播以及原发肿瘤的浆膜侵犯是胃癌转移到肝脏的主要方式。其过程包括胃癌细胞侵袭定植; 肝脏微环境及肝细胞板结构改变形成癌巢; 转移癌血管发生^[8]。这些过程中都离不开相关信号通路和分子的积极参与, 也为GCLM诊断治疗提供了新的研究方向。目前, 针对GCLM的治疗手段主要包括“根治性”手术、原发灶姑息性切除、全身化疗、转移灶消融治疗以及经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)介入治疗等, 但尚未达成共识。本文就GCLM分子机制和综合治疗研究进展简要综述。

1 胃癌肝转移相关分子机制

GCLM即胃癌细胞同归淋巴回流、血行播散或直接侵犯的途径定植于肝脏组织并于肝脏机制建立通路继续增殖生长, 并重复此过程促进癌灶生长和转移。他不仅遵循肿瘤侵袭转移的一般规律, 又具有他的独特之处。因为肝脏具有独特的解剖学和生理学特征: (1)肝脏拥有两套血液供应系统, 血液供应80%来自门静脉而20%来自肝动脉; (2)肝脏组织结构致密, 80%的体积由肝细胞占据, 间质组织少, 缺少真正具有基膜的肝血窦网状内皮细胞, 同时含有一定的肝巨噬细胞(Kupffer细胞)。这些使转移性肝癌可以利用自身血管获取血液滋养, 导致肿瘤细胞和肝先天性免疫系统之间的相互作用具有双重效果: 一方面, 有效防御能消除一部分恶性细胞; 另一方面, 肝血窦内皮细胞和Kupffer细胞释放的NO、IFN- γ 和活性氧引起炎症反应可以促进肿瘤细胞对内皮细胞黏附作用和增强其迁移能力。由此可见, GCLM的特殊微环境对肝转移的发生起到重要影响。其中的大量分子及基因的参与和相互作用, 促进着胃癌肝转移的发展^[8,9]。

1.1 趋化因子和趋化因子受体 趋化因子是一小分子细胞因子家族蛋白。趋化因子蛋白的共同结构特征包括: 分子量小(约8-10 kDa); 有4个位置保守的半胱氨酸残基以保证其三级结构^[10]。这些小蛋白因其具有定向细胞趋化作用而得名, 可通过结合G蛋白受体发挥生物学作用。趋化因子不仅参与免疫应答, 同时也参与肿瘤的发生发

展^[11]. 在胃癌中, 趋化因子和趋化因子受体能够调节肿瘤细胞与肿瘤微环境之间的迁移活动, 也能够通过调控肿瘤的发生、增长、侵袭和转移直接影响肿瘤的发展^[12].

很多研究发现趋化因子受体CXCR4表达与肿瘤侵袭行为密切相关, 比如恶性肿瘤的浸润和转移^[13,14]. CXCL12结合活化的CXCR4能具有上调胃癌细胞中MMP-2、MMP-7的表达作用, 同时胃癌组织中CXCR4的表达也与MMP-2、MMP-7的表达密切相关. 不仅如此, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径也受CXCR4调控. CXCL12刺激CXCR4活化增加活化的蛋白酶激酶的分泌, 从而激活丝裂原活化蛋白激酶MAPK, 又称细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)^[15,16]. 还有研究^[17]发现用原位杂交技术检测肿瘤组织中胃癌细胞, 其中66%的肿瘤细胞CXCR7是阳性, 出现转移灶的淋巴结CXCR7呈强阳性, 而无转移灶的淋巴结CXCR7呈阴性, 表明决定胃癌淋巴结转移的重要因素是在于原位肿瘤细胞CXCR7的表达. Cheng等^[18]发现在胃癌中, 高表达CXCL1胃癌细胞表现出更强的迁徙和侵袭能力, 而沉默CXCL1或CXCL2表达能显著降低相同胃癌细胞的迁徙和侵袭能力. 综上可见趋化因子对胃癌肝转移起到了重要作用.

1.2 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组具有高度同源性的锌依赖内肽酶, 因其需要Ca²⁺、Zn²⁺等金属离子作为辅助因子而得名. 至今MMP家族发现至少有26个成员, 分别称作MMP1-26. MMPs几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 破坏阻止肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 从而在肿瘤细胞的浸润、转移和血管生成过程中发挥重要作用, 促进胃癌肝转移发生^[19].

MMP-7是MMPs家族中最小的且是由肿瘤细胞特异性表达的酶类, 又称为机制溶解素. MMP-7还能够激活MMP-2、MMP-9在细胞外基质(包括IV型胶原蛋白)溶解中起到核心作用^[20,21]. Yonemura等^[22]发现MMP-7不仅与肿瘤浆膜侵犯正相关, 还能促进肿瘤淋巴转移、低分化、腹膜转移等. Liu等^[23]对214例胃癌切片免疫组织化学检测均观察到MMP-7的表达, 且癌巢深处肿瘤细胞MMP-7表达更明显. 侵入到固有肌层和II-IV期的胃癌组织中

MMP-7标记指数明显高于侵入黏膜层和I期胃癌组织. Chen等^[24]的研究也证实MMP-7与胃癌侵袭深度、CD44v6正相关, 且促进胃癌侵袭转移.

1.3 肝细胞生长因子 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是c-MET的配体. 在经典的HGF/c-MET信号通路中, HGF与c-MET结合, c-MET羧基端结构中酪氨酸残基磷酸化, 激活下游的MAPK、PI3K和Rac1-Cdc42通路, 参与细胞信号转导、细胞骨架重排的调控, 从而促使肿瘤的生长、侵袭及转移^[25]. 有报道^[26]c-MET表达与胃癌发展, 肝转移密切相关, 可能成为胃癌肝转移患者的实用检测指标. Li等^[27]对114例胃癌组织切片进行免疫组织化学检测发现HGF和c-MET的表达率分别为64%和82.4%. 其统计分析显示: c-MET的高表达与胃癌分期及淋巴结转移情况显著相关. 孙燕来等^[28]研究发现胃癌患者的淋巴结转移、HGF表达、c-MET表达与胃癌肝转移相关, 但其浸润深度、分化程度与胃癌肝转移并无明显关系. 同时, HGF在原发癌和肝转移癌中表达存在显著差异; c-MET在原发癌和肝转移癌中的表达无显著差异. 可以推断HGF和c-MET参与胃癌肝转移的发生, 并起重要作用.

1.4 黑色素瘤抗原A 黑色素瘤抗原A(melanoma antigen, MAGE-A)表达产物是一种肿瘤排斥抗原, 可在肿瘤细胞表面与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子结合, 由细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)特异性识别, 产生效应CTL, 杀伤肿瘤细胞^[29]. 早期MAGE-A只是在睾丸和胚胎组织中被发现, 近来越来越多的研究发现MAGE与胃癌的侵袭转移密切相关, Suzuki等^[30]在九个胃癌肝转移患者中发现有8个MAGE-A10 mRNA阳性, 且在肝转移肿瘤中MAGE-A10 mRNA和MAGE-A蛋白的表达明显高于无肝转移的肿瘤. 他们还发现MAGE-A10基因的表达与生存率降低明显相关, 同时在同时性胃癌肝转移中MAGE-A10 mRNA表达(87.0%)比异时性胃癌肝转移表达高(72.2%), 但不具有统计学意义. 还有研究^[31]发现, MAGE-A10特异于表达于胃癌肝转移中, 因为他只在2%的原发性结肠癌患者中发现表达, 而在结肠癌肝转移患者中并没有表达. 因此我们可以得出MAGE-A10基因可能是参与胃癌肝转移的特异性基因, 并可能

■ 相关报道

胃癌肝转移是晚期胃癌预后差的主要原因之一, 对其的机制研究和治疗方式进展报道层出不穷, 所以NCCN, JGCA等指南及各大临床研究每年都会有更新.

■ 创新盘点

目前胃癌肝转移基础研究和治疗都在进一步探索中, 对于其发生发展机制及有效治疗发展的总结不多。因此, 对相关靶点研究和各治疗手段疗效的综合分析十分必要。

成为胃癌肝转移诊疗的标志物。

1.5 *KAI1* *KAI1*基因首次由Dong等^[32]在前列腺癌中发现, *KAI1*表达并不影响肿瘤细胞的体外生长, 但可提高非钙依赖的细胞凝聚能力, 抑制细胞的运动能力和侵袭能力, 使细胞对纤黏连蛋白的结合力及细胞的迁移能力下降^[33]。此外, *KAI1*基因表达还能明显降低肿瘤细胞在体内的吞噬活性, 减少静脉注射肿瘤细胞在肺部所形成的集落数^[34]。Guan-Zhen等^[35]通过免疫组织化学检测发现*KAI1*基因主要表达在胃癌及胃癌肝转移灶中, 且胃癌肝转移灶*KAI1*基因表达明显少于原发灶中。同一时期, Zheng等^[36]通过胃癌肝转移组织芯片发现*KAI1*基因表达与肝转移呈负相关, 且与侵袭、血管侵入、淋巴转移不相关。因此, *KAI1*基因很可能是胃癌肝转移的分子基础, 并可以作为标记来检测胃癌肝转移。

此外, 还有很多分子和基因与胃癌肝转移的发生密切相关。OPN、PRLs、HsP90AA1、CCNE1、BUBR1、Y box binding protein 1、HER2、KIT等可能与GCLM呈正相关, nm23-H1、KISS1、GRIM-19、NR4A2等可能与胃癌肝呈负相关。

2 胃癌肝转移的综合治疗

一般情况下GCLM因预后差, 被视为不可治愈的疾病, 对大多数GCLM患者仅给予姑息治疗^[1]。甚至, 美国国立综合癌症网胃癌指南和日本胃癌治疗指南均对M1期胃癌患者采取姑息治疗。但是也有学者不同意将胃癌肝转移早期(孤立转移病灶)作为手术的绝对禁忌证, 且把根治性切除胃癌原发灶和肝转移灶视为让GCLM患者获得潜在治愈效果的唯一治疗方法。目前缺乏针对GCLM的采取治疗手段的选择和对安全性及有效性准确评价, 特别是在多学科精准医疗的今天, 要求我们对GCLM患者制定个性化综合治疗。结合内镜、CT、MRI等检查完成患者的临床诊断, 特别是肝转移患者的早期诊断, 近期文献报道^[37]同时性GCLM早期诊断率为2.2%-4.8%; 做好充分的术前评估, 组织多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论制定个体化治疗方案, 从而改善患者预后, 提高生存率。

2.1 根治性手术 尽管大多数GCLM均不宜行肝病灶切除, 且仅有约4%-31%GCLM患者肝转移

灶能切除, 可见GCLM的切除率并不乐观^[38,39]。但是根治性手术仍是GCLM的唯一治愈手段, 即对GCLM患者实施针对原发灶的D2胃癌切除联合肝转移灶切除。Thelen等^[40]的研究显示符合GCLM手术切除条件的患者行原发灶和肝转移灶手术切除, 术后5年生存率为60%-80%。Ueda等^[41]报道, 对于未伴有腹膜等其他转移, 且转移灶局限于1个肝叶和2个肝叶可见孤立转移灶的同时性GCLM患者, 行根治性胃癌加肝病灶切除可以明显改善患者预后, 5年生存率可达60%, 而26例未行肝切除术的患者5年生存率为0%。Kerkar等^[42]回顾性分析19篇文献发现胃癌切除联合肝病灶切除改善患者预后, 5年生存率可达60%, 中位生存期为9-34 mo。Dittmar等^[43]报道15例手术治疗GCLM患者5年生存率达27%, 中位生存期为48 mo。近来, 日本胃癌协会指南委员会也决定重新制定对可切除M1期患者的治疗方案。Kodera等^[5]分析了近年来六十多篇GCLM手术治疗对患者生存有所改善, 但必须严格选择患者, 把握手术基本原则: (1)原发病灶的根治切除; (2)无其他肝外转移; (3)肝转移灶可切除并要保障残肝脏的功能储备。

2.2 全身化疗 转移性胃癌患者的化疗手段主要有: 新辅助化疗、术后辅助化疗和姑息化疗。大量临床试验表明系统化疗对转移性胃癌患者的生存有明显的改善。Miyagaki等^[44]研究表明姑息性胃癌切除联合全身化疗对于进展期胃癌患者预后有明显改善($P = 0.008$)。Ito等^[45]报道GCLM患者进行替吉奥(S-1)与顺铂联合化疗后, 肝脏肿瘤消失。Kumazu等^[46]报道S-1联合顺铂治疗后MGCLM达到临床完全缓解。尽管如此, 但由于患者耐受性不同, 至今国际上并没有统一的化疗标准方案。2015年NCCN胃癌指南对晚期胃癌推荐首选DCF方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶), 2015年JGES指南推荐首选替吉奥+顺铂方案, 而欧洲指南则推荐表柔比星+顺铂+5-氟尿嘧啶方案。因此, 要求我们在MDT理念指导下集合患者个人情况预期药物毒性, 优化应用抗癌药物, 选择最佳化疗方案。

2.3 介入消融治疗等 GCLM介入治疗是结合影像技术对肝转移肿瘤精确治疗, 主要包括经肝动脉灌注化疗、经肝动脉栓塞和经肝动脉栓塞化疗TACE等。Vogl等^[47]回顾性分析了52例

诊断为不可切除性GCLM患者TACE术后的生存期及疾病控制率, 结果显示1、2、3年生存率分别为58%、38%、23%, 其中丝裂霉素+吉西他滨+顺铂组的生存时间最长($P = 0.045$), 然而只有肝脏负荷<70%的患者才可以行TACE术。TACE术后并未出现疾病进展或全身化疗毒性。TACE的主要目的是减少肿瘤负荷, 维护肝功能, TACE常作为控制病情进展最后的手段。Wang等^[48]报道TACE减少异时性肝转移的发生, 延长术后肝转移发生的时间, 从而使异时性GCLM患者获益, 中位生存期达32 mo。

目前普遍认为经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是治疗原发性和转移性肝癌的有效方法。Kim等^[49]报道胃癌仅有肝转移患者接受“原发病灶切除+RFA”治疗效果明显高于“原发病灶切除+全身化疗”, 可推测RFA可结合或替代肝肿瘤切除来治疗GCLM。Chen等^[50]报道了21例GCLM经过RFA治疗后存活了14 mo, 非常适合孤立转移灶的GCLM患者。

此外, 针对患者不同情况, 还可采取放射治疗、靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、补充四氢叶酸、镇痛等支持治疗。

3 结论

GCLM的发生是一个非常复杂的过程, 牵涉到多种基因表达、信号传递、分子介导, 同时还受到组织本身结构和人体动态平衡的内环境影响。并且, 目前GCLM临床研究均存在样本量小的不足且缺乏前瞻性研究。但随着基础医学研究的进步和我们对胃癌肝转移机制的深入研究, 我们将更深入了解GCLM的肿瘤细胞侵袭、血管生成、肿瘤细胞增殖转移等过程的发生, 探索发现到时GCLM的特异性基因或分子, 为GCLM的早期诊断和治疗提供有效靶点。同时, 多学科团队协作和新型辅助治疗的开发, 也将推动GCLM综合治疗的发展, 为GCLM患者提供更合理的个性化治疗方案, 进一步改善患者的预后。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Zhang S, Lei Z, Li G. A report of cancer incidence and mortality from 34 cancer registries in China,

2006. *China Cancer* 2010; 6: 3
- 3 Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- 4 Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141: 67-75 [PMID: 17188169 DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.020]
- 5 Koder Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 6 杨洁, 李连顺, 武赞凯, 曹宏泰, 焦作义. 胃癌肝转移治疗进展. *兰州大学学报(医学版)* 2015; 41: 15-19
- 7 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.03.023]
- 8 卫勃, 刘国晓. 胃癌肝转移的机制. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 728-729
- 9 Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis. *Bull Cancer* 2014; 101: E1-12 [PMID: 24649494 DOI: 10.1684/bdc.2013.1882]
- 10 Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 148-157 [PMID: 21989643 DOI: 10.1002/path.3029]
- 11 Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 106-115 [PMID: 11910892 DOI: 10.1038/nri722]
- 12 Lee HJ, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S. CXC chemokines and chemokine receptors in gastric cancer: from basic findings towards therapeutic targeting. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1681-1693 [PMID: 24587647 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1681]
- 13 Lee HJ, Kim SW, Kim HY, Li S, Yun HJ, Song KS, Kim S, Jo DY. Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 473-480 [PMID: 19148483 DOI: 10.3892/ijo_00000172]
- 14 Zhao BC, Wang ZJ, Mao WZ, Ma HC, Han JG, Zhao B, Xu HM. CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2389-2396 [PMID: 21633638 DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2389]
- 15 Lee HJ, Jo DY. The role of the CXCR4/CXCL12 axis and its clinical implications in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1155-1161 [PMID: 22806902]
- 16 Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer. *Cancer Lett* 2006; 238: 30-41 [PMID: 16046252 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.06.021]
- 17 Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 2937-2941 [PMID: 12019175]
- 18 Cheng WL, Wang CS, Huang YH, Tsai MM, Liang

应用要点

本文对于胃癌肝转移的研究进展, 对于胃癌肝转移的基础研究和综合诊治有一定指导意义。

■名词解释

精准医疗: 是一种将个人基因、环境与生活习惯差异考虑在内的疾病预防与处置的新兴方法。2015-01-20, 美国总统奥巴马在国情咨文中提出“精准医学计划”, 希望精准医学可以引领一个医学新时代。

- Y, Lin KH. Overexpression of CXCL1 and its receptor CXCR2 promote tumor invasion in gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2267-2276 [PMID: 21343381 DOI: 10.1093/annonc/mdq739]
- 19 Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696-1701 [PMID: 16368548 DOI: 10.2741/1915]
- 20 Fanelli MF, Chinen LT, Begnami MD, Costa WL, Fregnami JH, Soares FA, Montagnini AL. The influence of transforming growth factor- α , cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer. *Histopathology* 2012; 61: 153-161 [PMID: 22582975 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04139.x]
- 21 Shim KN, Jung SA, Joo YH, Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2007; 42: 120-128 [PMID: 17351800 DOI: 10.1007/s00535-006-1975-y]
- 22 Yonemura Y, Endou Y, Fujita H, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, Miwa K, Sugiyama K, Sasaki T. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3: 63-70 [PMID: 11984713 DOI: 10.1007/PL00011698]
- 23 Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Tsushimi K, Tsushimi M, Furuya T, Sasaki K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 291-295 [PMID: 11927011 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb02171.x]
- 24 Chen JQ, Zhan WH, He YL, Peng JS, Wang JP, Cai SR, Ma JP. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP-7 and nm23 protein and their relationship with the invasion and metastasis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 776-782 [PMID: 15040016 DOI: 10.3748/wjg.v10.i6.776]
- 25 Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 89-103 [PMID: 22270953 DOI: 10.1038/nrc3205]
- 26 Amemiya H, Kono K, Itakura J, Tang RF, Takahashi A, An FQ, Kamei S, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. c-Met expression in gastric cancer with liver metastasis. *Oncology* 2002; 63: 286-296 [PMID: 12381909 DOI: 10.1159/000065477]
- 27 Li Y, Chen CQ, He YL, Cai SR, Yang DJ, He WL, Xu JB, Zan WH. Abnormal expression of E-cadherin in tumor cells is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 304-310 [PMID: 22231933 DOI: 10.1002/jso.23008]
- 28 孙燕来, 李增军. 肝细胞生长因子及其受体c-Met表达与胃癌肝转移的相关性. *实用医学杂志* 2015; 31: 2634-2637
- 29 Weon JL, Potts PR. The MAGE protein family and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 1-8 [PMID: 26342994 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.08.002]
- 30 Suzuki S, Sasajima K, Sato Y, Watanabe H, Matsutani T, Iida S, Hosone M, Tsukui T, Maeda S, Shimizu K, Tajiri T. MAGE-A protein and MAGE-A10 gene expressions in liver metastasis in patients with stomach cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 350-356 [PMID: 18594524 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604476]
- 31 Alves PM, Lévy N, Bouzourene H, Viatte S, Bricard G, Ayyoub M, Vuilleumier H, Givel JC, Halkic N, Speiser DE, Romero P, Lévy F. Molecular and immunological evaluation of the expression of cancer/testis gene products in human colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 839-847 [PMID: 16960690 DOI: 10.1007/s00262-006-0228-5]
- 32 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science* 1995; 268: 884-886 [PMID: 7754374 DOI: 10.1126/science.7754374]
- 33 Takaoka A, Hinoda Y, Satoh S, Adachi Y, Itoh F, Adachi M, Imai K. Suppression of invasive properties of colon cancer cells by a metastasis suppressor KAI1 gene. *Oncogene* 1998; 16: 1443-1453 [PMID: 9525743 DOI: 10.1038/sj.onc.1201648]
- 34 Takaoka A, Hinoda Y, Sato S, Itoh F, Adachi M, Hareyama M, Imai K. Reduced invasive and metastatic potentials of KAI1-transfected melanoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 397-404 [PMID: 9617345 DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00577.x]
- 35 Guan-Zhen Y, Ying C, Can-Rong N, Guo-Dong W, Jian-Xin Q, Jie-Jun W. Reduced protein expression of metastasis-related genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 175-183 [PMID: 17504447 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00510.x]
- 36 Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Nomoto K, Murai Y, Takano Y. Expression of KAI1 and tenascin, and microvessel density are closely correlated with liver metastasis of gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 50-56 [PMID: 16698949 DOI: 10.1136/jcp.2006.036699]
- 37 Saiura A. Liver Metastases from Stomach Cancer. Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases. Springer International Publishing, 2015: 131-146
- 38 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 39 Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19: 1146-1153 [PMID: 18304963 DOI: 10.1093/annonc/mdn026]
- 40 Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334 [PMID: 18329229 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.022]
- 41 Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ojima T, Yamaue H. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases

- from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 647-653 [PMID: 18343941 DOI: 10.1007/s00423-008-0311-9]
- 42 Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 589-596 [PMID: 20961366 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00224.x]
- 43 Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer* 2012; 15: 131-136 [PMID: 21892617 DOI: 10.1007/s10120-011-0080-y]
- 44 Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res* 2008; 28: 2379-2384 [PMID: 18751422]
- 45 Ito G, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Sakurai K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Yamada N, Yashiro M, Maeda K, Sawada T, Nakata B, Ohira M, Hirakawa K. [A case of long-term survival after undergoing S-1 based multidisciplinary therapy for liver metastasis of gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2348-2350 [PMID: 22202378]
- 46 Kumazu Y, Aoyama T, Yamada T, Wada H, Kitani Y, Yamamoto N, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Ozawa Y, Masuda M. [A case of gastric cancer with liver metastases achieving a clinical complete response after S-1 plus CDDP therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 2337-2339 [PMID: 25731515]
- 47 Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin NE, Trojan J, Zangos S, Naguib NN. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: local control and survival results. *Eur J Radiol* 2013; 82: 258-263 [PMID: 23127803 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.006]
- 48 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 49 Kim HR, Cheon SH, Lee KH, Ahn JR, Jeung HC, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 305-315 [PMID: 20210605 DOI: 10.3109/02656730903555696]
- 50 Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, Xiang D, Zhang S. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706 [PMID: 23597495 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.023]

同行评价

本文对于胃癌肝转移的分子机制研究和综合治疗做了较全面的综述, 内容新颖, 值得广大基础研究人员和临床医师阅读。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



转化治疗在晚期胃癌中的应用

竹永宝, 赵爱光

■背景资料

晚期胃癌检出率高, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo, 转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。

竹永宝, 赵爱光, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科上海市 200032

竹永宝, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤研究。

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-2003.

作者贡献分布: 本文综述由竹永宝完成; 赵爱光审校。

通讯作者: 赵爱光, 主任医师, 博士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。
aiguang@hotmail.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2016-04-20
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Application of conversion therapy in advanced gastric cancer

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao

Yong-Bao Zhu, Ai-Guang Zhao, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-2003.

Correspondence to: Ai-Guang Zhao, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. aiguang@hotmail.com

Received: 2016-04-20
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

Patients with advanced gastric cancer (AGC) have short overall survival and poor prognosis. Current guidelines recommend palliative treatments. The success of conversion therapy in liver metastases of colorectal cancer gives an inspiration to AGC treatment. Some small sample studies indicated that conversion therapy provided AGC patients longer overall survival time compared to those who received palliative treatments. The application of conversion therapy in AGC is still lack of effective evidence of evidence-based medicine. The multidisciplinary team (MDT) mode is an important guarantee for the conversion therapy of AGC. The conversion therapy of AGC requires multi-disciplinary comprehensive treatment. This article makes a comprehensive discussion on the choice of cases, treatment plans and timing of treatment from the perspective of nonsurgical treatment, with an aim to provide a reference for clinical treatments.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Conversion therapy; Multidisciplinary treatment

Zhu YB, Zhao AG. Application of conversion therapy in advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2830>

摘要

晚期胃癌生存期短, 预后差, 目前的指南均

■同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

推荐姑息性治疗为主。而鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移治疗上的成功, 其对于晚期胃癌也有着相似的启示。一些小样本的研究发现转化治疗能给晚期胃癌患者带来较姑息治疗显著的生存期提高, 而由于目前转化治疗在晚期胃癌的应用上尚缺乏有效的循证医学证据, 多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式是当前的晚期胃癌转化治疗的重要保障。晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗提供参考。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 转化治疗; 多学科综合治疗

核心提示: 晚期胃癌的转化往往需要多个学科配合的综合治疗, 本文更多的从非外科角度上对转化治疗在病例、治疗方案和治疗时机的选择进行全面论述, 旨在为临床治疗上提供参考。

竹永宝, 赵爱光. 转化治疗在晚期胃癌中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2830-2837 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2830>

0 引言

胃癌是世界上第五大最常见的癌症和第三大死亡原因。研究^[1]表明本病占新发肿瘤总数的6.8%, 占总死亡人数的8.8%。在中国, 胃癌是最常见的消化系肿瘤, 其发病率和死亡率均位各类癌症第二位^[2]。很多胃癌患者一经发现即是中晚期, 而在晚期胃癌的治疗策略上, NCCN指南等共识均主张姑息性全身化疗或靶向治疗, 以期延长患者的生存期, 但以化疗和靶向治疗为基础的一些大样本的临床研究表明晚期胃癌的生存期仍不超过14 mo^[3-5]。

转化治疗首先由Bismuth等^[6]在1996年提出, 最早用于结直肠癌肝转移, 通过化疗的方式使肝转移灶得以切除并获得了较好的预后。转化治疗是转化化疗的延伸, 即通过化疗、放疗、靶向等多种治疗措施, 使无法获得R₀切除的局部晚期或远处转移灶得以手术切除, 从而获得较姑息治疗相对延长的生存期和较高的生存质量。Beppu等^[7]的一项研究表明经化疗和靶向转化治疗后, 肿瘤切除的结直肠癌肝

转移患者5年总生存率和中位生存期(median survival time, MST)明显高于不可切除的患者(54.6% vs 5.3%, 77.3 mo vs 21.3 mo, $P<0.0001$)。鉴于转化治疗在结直肠癌肝转移上取得的积极效果, 其在胃癌方面的应用也逐渐得到认可。与目前晚期胃癌的综合治疗控制进展为目的不同, 转化治疗是在综合治疗的基础上, 对适合的病例施以合理的治疗方案, 最大程度地使肿瘤降期, 目的是达到可手术切除的状态, 最终实现由晚期到根治的逆向转变。根据现有研究得出的结论, 转化治疗在晚期胃癌中的应用前景广阔。

1 转化治疗为晚期胃癌带来的获益

1.1 生存期是晚期胃癌转化治疗所带来的最直观效果 Yamamoto等^[8]的研究中20例不可切除晚期胃癌转化化疗后手术比另外14例的单纯化疗MST延长(747 d vs 476 d, $P<0.02$); 而经转化化疗组, 15例获得R₀切除, 5例R₁切除, R₀组的MST明显较R₁组患者延长(794 d vs 485 d, $P<0.02$)。Fukuchi等^[9]的研究纳入151例不可切除胃癌, 40例转化化疗后行手术, 其中完成R₀切除32例(80%)。转换手术的40例患者的5年生存率为43%(MST: 53 mo), 单纯化疗的111例5年生存率为1%(MST: 14 mo)。接受转化治疗的手术患者比单纯化疗的患者生存期延长; 手术病例当中R₀切除的比R₁和R₂切除的生存期延长。转化治疗可显著提高晚期胃癌患者生存期。在转化的病例当中, R₀切除是最理想的状态。

1.2 可接受的安全性 胃癌转化治疗后患者所承担的风险降低。Tanizawa等^[10]对20例晚期胃癌患者行转化后R₀切除, 另外2例行R_{1/2}切除, 8例未接受手术。其中手术后并发症发生率41%, 病死率0%。行R₀切除的患者MST为1409 d, 未R₀切除的783 d($P=0.0017$)。Ito等^[11]的一项纳入70例的回顾性分析表明最初不能手术切除的IV期胃癌, 14例转化后行手术, 术后并发症的发生率21.4%。虽然有较高的术后并发症发生率, 但与未手术组相比, 3年总生存率分别为65.6%和7.7%($P<0.0001$)。所以经转化后的手术切除仍是安全有效的, 虽然这两项研究的病例数都待提高, 但安全性的研究价值仍是肯定的。

2 可转化治疗的晚期胃癌类型

我们可根据晚期胃癌初始可切程度, 将可能行转化治疗的晚期胃癌分为潜在可切除和初始

■ 研究前沿

近年来, 随着指南的不断更新和多学科协作组(multidisciplinary team, MDT)模式的日渐规范, 通过多学科综合治疗模式的汇总, 尤其是化疗等临床研究进行分析, 探讨目前临床上转化治疗的详细治疗策略。一些前瞻性的大样本研究是以以后的工作重点。

■ 相关报道

转化治疗在胃癌领域的应用仍然是一个新鲜事物, 尽管目前转化治疗在临床中运用较多, 患者从中获得临床获益的报道也层出不穷, 但其尚缺乏循证医学证据。2015 中国胃肠肿瘤圆桌会议的主题即是转化。

不可切除2个类型。

2.1 潜在可切除 借鉴结直肠癌肝转移的转化治疗, 胃癌肝转移也可适用。胃癌肝转移满足单发肝转移灶是可行切除的最佳选择^[12]。一项研究独立预后因子的多变量分析发现, 是否满足手术适应证, 包括转移性灶个数、单叶的分布、孤立性肿瘤、肿瘤直径、包膜的形成, 其中的转移灶个数被认为是一个重要因素^[13]。Komeda等^[14]的回顾性分析表明满足<5 cm的单个转移灶这一条件, 肝切除术是治疗胃癌肝转移的一个选择。Garancini等^[15]的单因素分析显示孤立性转移, 切缘阴性(R₀)切除的瘤周纤维包膜的存在显著有利的预后因素。尽管对胃癌肝转移可切除的标准存在争议, 根据众多研究提示, 目前大体认为满足原发病灶可行根治切除、肝转移病灶局限于单叶、且单发转移灶大小<5 cm或多发灶<3个、无腹腔种植转移或其他肝外转移、残余肝功能正常可行肝转移灶切除。

腹主动脉旁淋巴结转移是进展期胃癌中常见转移方式, 发生率10%-40%, 主要是第16组淋巴结。目前不主张预防性第16组淋巴结清扫, 治疗性的第16组淋巴结清扫的临床意义仍有争议。对于第16组淋巴结细胞学阳性的转移, 来自日本的研究表明采取化疗的方式可对包括转移灶的根治切除带来超过50%的5年生存率^[16,17]。

卵巢转移是女性胃癌患者中常见转移方式, 发病机制可能与胃肠道肿瘤的逆行性淋巴道转移有关。一项回顾性研究表明在胃癌Krukenberg瘤与姑息性化疗相比, 化疗加手术提供了更加优越的生存期: 在同时转移型的Krukenberg瘤中化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为18 mo和8 mo, 复发型Krukenberg瘤患者化疗加手术组和姑息化疗组的MST分别为19 mo和9 mo。其中R₀切除组有一个显著延长生存期比R₁、R₂切除组: MST为30 mo和15 mo^[18]。转移灶个数、印戒细胞病理、腹膜转移, 和CA125水平与其生存预后关系密切。同胃癌肝转移类似, 胃癌卵巢转移尚缺乏明确治疗标准, 但无论是同时转移或是胃切除后异时转移, 对满足条件的病例行手术治疗可能是其改善预后的最大机会。

无论是脏器转移还是淋巴结转移, 均需满足一定的临床标准, 如数目、大小、位置、边

缘等条件, 才能实施手术, 由于缺乏询证医学证据, 转化治疗在技术上的可行性目前主要依赖MDT的讨论判断。

2.2 初始不可切除 初始不可切除是指那些首先不认为是最佳的手术对象, 可能包括多个转移灶, 或转移灶体积过大, 或位置邻近重要大血管等。

胃癌局部复发包括残胃复发与局部(手术野)复发, 由于复发部位经历过手术, 其复发瘤往往非常容易向黏连于周围的相关脏器, 直接浸润涉及的脏器、血管, 浸润的范围广, 多无法切除。有报道显示胃癌局部复发中未发生腹膜种植及远处转移的占25.9%^[19], Nunobe等^[20]的一项回顾性研究中36例胃癌局部复发患者, 复发灶完全切除29例(80.6%), 其余7例(19.4%)未完全切除术, 总的MST: 23.0 mo±2.8 mo。完整切除是唯一重要的预后因素。而对于局部进展的不可切除胃癌, 术前化疗是十分必要的, 与传统全身化疗相比, 静脉联合动脉强化化疗, 是局部晚期胃癌的术前治疗的一个安全的和有前途的方案, 可明显提高R₀切除率和可切除的患者的总体生存率^[21,22]。

胃癌腹膜转移常常伴随腹痛、腹水和肠梗阻等症状, 中位生存期不足6 mo。传统上认为一旦发生腹膜转移即失去根治性手术机会, 治疗上通常以姑息性治疗为主, 包括姑息性化疗, 腹腔化疗和姑息性手术等。近年来有一些新的研究进展如新辅助腹腔内与全身联合化疗、肿瘤细胞减灭术联合腹腔内温热化疗等可明显延长腹膜转移患者的MST, 治疗理念上更加重视手术时机的把握。在对胃癌腹膜转移的病例研究中, Kitayama等^[23]对有严重的腹膜转移及腹水的64例患者采用S1加紫杉醇静脉和腹腔化疗后, 胃切除术34例, 其中R₀手术22例(65%), 与30例未接受根治术相比MST分别为26.4 mo和12.1 mo, 1年总生存率分别为82%和26%。而姑息切除, 一方面可以改善患者状态, 控制腹膜转移带来的消化系出血、肠梗阻等并发症, 甚至延长生存期^[24]。但同时也有报告认为胃癌腹膜转移姑息性手术不能为患者生存期带来获益^[25,26]。

尽管姑息性手术对生存获益尚存在争议, 但术前运用化疗等手段控制肿瘤的进展, 也是为达到转化治疗做出努力的一部分。初始技术上不可切除的病灶, 经转化治疗后实现切除,

其结果在一定程度上并不可控制, 根据现有的指南推荐或临床研究进展给出的指导在术前的治疗仍具有较高的现实价值。

3 晚期胃癌转化治疗方法

3.1 全身化疗 全身化疗作为晚期胃癌治疗的一个最重要方面, 一定程度上可使肿瘤缩减、降期。V325研究^[27]和REAL-2研究^[28]确立了以紫杉类为基础的DCF方案和含奥沙利铂的EOF、EOX方案与含顺铂的ECF、ECX方案的一线化疗地位。NCCN指南将DCF、ECF及其三药调整方案作为晚期胃癌的优选方案, 其同样适用于晚期胃癌的转化治疗。一项国内的研究^[29]通过对72例晚期胃癌患者行PCF方案化疗, 50例完成化疗和手术切除, 其中42例R₀切除。术后并发症发生率为6%, 3级/4级不良反应包括骨髓抑制(30.6%)和胃肠道反应(40.3%), 总的缓解率(RR)为72.2%。手术切除的患者的OS时间要远高于非手术组: 30.2 mo和8.9 mo($P<0.01$)。证明了PCF方案在转化治疗的安全有效。来自日本的两项研究^[30,31]均表明DCS方案化疗, 可明显提高晚期胃癌的R₀切除率和患者的中位生存期, 且安全有效。根据现有研究报告, 三药联合化疗是转化化疗的首选。

来自法国的研究^[32]表明伊立替康联合氟尿嘧啶方案, 比ECX方案无明显疗效的差异, 且具有更好的耐受性。2015版NCCN指南已将伊立替康联合氟尿嘧啶两药方案作为胃癌晚期一线化疗方案的证据上升为1级。两药联合化疗同样可用作转化化疗, 目前报告的有S1联合顺铂的术前化疗: 一项韩国的研究^[33]44例的不能手术切除或转移性胃癌患者入组。以S-1联合顺铂化疗, RR为40.9%(18/44), 切除率为27.2%(12/44), 其中8例R₀切除, 4例姑息切除。MST分别为: R₀切除组41 mo, 姑息切除组21 mo和非手术组8 mo。日本的一项II期研究^[34]评估局部不可切胃癌术前S-1联合顺铂化疗的结果。27例晚期胃癌患者接受术前S-1联合顺铂治疗, RR为63%, 13例患者(48.1%)R₀切除, MST和3年生存率分别为50.1 mo和53.8%。虽然两药化疗的RR较三药化疗的更低, 但应用于晚期程度较轻的或不能耐受三药不良反应的晚期胃癌患者当中, 同样也可作为转化治疗的选择。

3.2 靶向治疗 经典的TOGA实验^[5]研究当中Her-2表达阳性的晚期胃癌患者应用CF方案

联合曲妥珠单抗的患者生存期可达到13.8 mo, 对于Her-2高表达的亚组, 其生存期可提高到17.9 mo。目前NCCN指南也推荐对Her-2表达阳性的晚期胃癌患者使用曲妥珠单抗。Mitsui等^[35]通过对16例Her-2阳性的转移性胃癌患者实行曲妥珠单抗联合DCS方案化疗, 总的RR为93.8%(15/16), 其中56.3%(9/16)的患者实现了手术R₀切除, 术后生存期18.3 mo以上。Choda等^[36]报告了1例胃癌伴肝转移和腹膜转移的Her-2阳性患者, 通过曲妥珠单抗联合卡培他滨加顺铂方案化疗10周期, 最终实现R₀切除的转化治疗。同样也有不少Her-2阳性的晚期胃癌患者通过曲妥珠单抗联合XP、SP等方案化疗, 转化后再行切除的个案报道^[37-39]。目前胃癌的靶向治疗研究当中较少能够取得满意的临床效果, 雷莫芦单抗和阿帕替尼同为抗VEGFR2的靶向药, 是经证实有效的, 被批准可分别用于晚期胃癌二线 and 二线以上的治疗, 可作为转化治疗的可能性较小。

3.3 局部治疗 胃癌肝转移可适用于局部治疗, 转化过程中多配合全身化疗, 也可单独局部治疗后行切除术。KSCC1302研究^[12]是局限性胃癌肝转移的第一个多中心队列研究, 通过比较手术患者和消融患者的生存率和无复发生存率, 表明接受手术切除的患者与接受消融治疗的患者预后无显著性差异。除了射频消融, 肝转移还可行介入治疗, 常见的包括肝动脉灌注化疗和肝动脉化疗栓塞, 肝动脉灌注化疗的优点是在肝脏中的高浓度的药物浓度, 可延长患者的MST, 且没有严重不良反应^[40]。肝动脉化疗栓塞应用化疗药物与血管栓塞药物联合应用不仅使转移瘤局部获得较高的药物浓度, 且阻断转移灶的血供, 其对于血供丰富的病灶有较强的控制率。一项回顾性研究^[41]结果显示接受肝动脉化疗栓塞患者部分缓解率为46.9%, 确诊肝转移后的MST为14.7 mo。表明肝动脉化疗栓塞是一种有效的治疗胃癌肝转移的方法, 包括在转化治疗的中的应用。

腹膜转移的腹腔化疗。由于腹膜-血浆屏障的存在, 腹腔灌注化疗可以使腹腔内高浓度的细胞毒药物与散在肿瘤组织细胞充分接触, 且腹腔内药物作用时间持久。紫杉醇因为其分子量大, 不易被血管吸收的特点, 常常被用作腹腔灌注化疗, 有研究^[42]表示其在腹腔内有效持续作用时间可达72 h。而近年来, 关于口服S1

■创新盘点

目前晚期胃癌转化治疗临床研究中, 大多报道的是单一的治疗方式, 而患者的实际情况往往比较复杂, 需要多个学科之间的配合, MDT提供了一个良好的保障。同时, 对手术时机的把握关乎转化治疗的成败, 需引起重视。

应用要点

本文对于研究晚期胃癌转化治疗有详细以及最新的总结, 对现在研究有一定的参考意义。

联合多西他赛在腹腔化疗中的研究取得较好的临床效果在生存期、缓解率和不良反应方面^[43,44]。另一方面, 肿瘤细胞不耐高温, 通过对化疗药物加热腹腔热灌注, 可使腹腔内肿瘤细胞变性坏死。腹腔热灌注通常与细胞减灭术联合应用, 不属于转化治疗的范畴, 但却有一个良好的预后^[45]。

3.4 放疗 复发或局部不可切的肿瘤可能由于腹腔的黏连严重或对相邻器官浸润程度严重, 常伴有疼痛、出血、梗阻等症状。放疗可以缓解局部的状况, 改善生活质量, 甚至影响患者的预后。Stahl等^[46]的一项III期随机研究, 通过对比局部晚期胃癌术前放化疗与术前放疗, 发现放化疗组有着更多程度的降期和较高的3年生存率(47.4% vs 27.7%)。此研究为放疗在局部晚期胃癌术前的应用奠定了基础。一项关于胃癌放疗的Mate分析^[47], 在接受术前放疗的胃癌患者的亚组中, 有一个显著的好处是10年的总体生存期的风险比(hazard ratio, HR)为0.75。在转移型胃癌方面放疗可应用于腹腔和后腹膜淋巴结转移, Safran等^[48]一项研究纳入了已有部分腹膜后和肠系膜淋巴结转移的M1期胃癌患者, 以紫杉醇为基础的同步放化疗, 有效率达到56%, 并有1/3的患者在放化疗后获得了根治性切除的机会。晚期胃癌的放射治疗目前多联合化疗进行, 因其无创的优势, 提高病生活质量疗效确切, 可为晚期胃癌的转化治疗提供一个优质的选择。

4 转化手术时机的选择

关于如何把握转化手术的时间, 一般认为是肿瘤对化疗出现反应而在耐药发生之前。Fukuchi等^[9]的研究通过对151例不能手术切除的胃癌患者接受S-1联合顺铂或紫杉醇联合化疗, 由于S-1联合顺铂和S-1联合紫杉醇治疗周期中位数时间分别为5 mo和4 mo, 而所有患者的PFS为8 mo, 所以对转化手术的时机的选择可能是在首次化疗后4-8 mo。Yoshikawa等^[49]的随机II期临床试验通过采用一个2×2析因设计, 比较2个和4个疗程的新辅助S-1联合顺铂和紫杉醇联合顺铂治疗局部晚期胃癌。表明4个周期的化疗可以诱导肿瘤病理上的完全反应而不会增加不良反应。化疗后评估的频率将影响化疗方案的选择, 所以3-4周期1次的评估是必要的。但即使是R₀切除, 手术后也需继续化疗直到肿

瘤发生耐药或其他不良事件的发生^[50]。

5 MDT模式下的综合治疗

晚期胃癌的病情复杂, 单一治疗方式往往难以获得理想的效果, 系统的综合治疗需要多个学科之间的密切配合。MDT模式的发展目前日益受到重视并逐渐规范化。基于晚期胃癌的个体化差异, 通过MDT, 对于可能转化的病例可得出最合理的治疗方案。Sunagawa等^[51]和Inoue等^[52]报告的个案里胃癌患者根治术后出现转移, 在通过一系列复杂的多学科配合治疗后, 得以R₀切除并最终获得一个理想的生存期和生活质量。这种MDT下的综合治疗被证明是积极有效的, 也为晚期胃癌的转化治疗提供了一个良好的保障。

6 结论

转化治疗是可能提高晚期胃癌的患者预后的方法, 相信其将会在晚期胃癌的治疗方面扮演越来越重要的角色。而这一概念目前尚缺乏大样本的前瞻性队列研究甚至大型的随机对照研究, 所以如何选择合适的病例、治疗方案和治疗时机的把握方面均缺乏循证医学的证据。MDT在当前转化治疗的指导方面意义重大。

7 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148 [PMID: 25316259 DOI: 10.1093/annonc/mdu472]
- 4 Xiao J, Chen Y, Li W, Gong J, Zhou Z, Deng Y, Wang L, Ren D, Wang J, Peng J, Lan P. Dose-dense biweekly docetaxel combined with 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastric cancer: a phase II trial. *Med Oncol* 2015; 32: 334 [PMID: 25609007 DOI: 10.1007/s12032-014-0334-8]
- 5 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung

- HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 6 Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520; discussion 520-522 [PMID: 8857855 DOI: 10.1097/0000658-199610000-00009]
- 7 Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Imai K, Nitta H, Hayashi H, Chikamoto A, Watanabe M, Ishiko T, Baba H. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S405-S413 [PMID: 24570379 DOI: 10.1245/s10434-014-3577-x]
- 8 Yamamoto M, Sakaguchi Y, Matsuyama A, Yoshinaga K, Tsutsui S, Ishida T. Surgery after preoperative chemotherapy for patients with unresectable advanced gastric cancer. *Oncology* 2013; 85: 241-247 [PMID: 24107642 DOI: 10.1159/000354420]
- 9 Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, Ishida H, Kuwano H, Mochiki E. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3618-3624 [PMID: 25663597 DOI: 10.1245/s10434-015-4422-6]
- 10 Tanizawa Y, Terashima M, Tokunaga M, Bando E, Kawamura T, Sugisawa N, Miki Y, Makuuchi R, Yamakawa Y, Kinugasa Y, Kanemoto H, Uesaka K, Yasui H. [Conversion therapy of stage IV gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 2469-2473 [PMID: 23235167]
- 11 Ito S, Oki E, Nakashima Y, Ando K, Hiyoshi Y, Ohgaki K, Saeki H, Morita M, Sakaguchi Y, Maehara Y. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 401-406 [PMID: 25550579]
- 12 Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H, Nakamura T, Saeki H, Shirabe K12, Kakeji Y, Sakai K, Baba H, Nishimaki T16, Natsugoe S8, Maehara Y; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer* 2016; 19: 968-976 [PMID: 26260876 DOI: 10.1007/s10120-015-0530-z]
- 13 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 14 Komeda K, Hayashi M, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, Wada H, Takemura S, Kinoshita M, Koga C, Matsumoto M, Sakaguchi T, Inoue Y, Hirokawa F, Kwon AH, Uchiyama K. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J Surg* 2014; 38: 2692-2697 [PMID: 24803345 DOI: 10.1007/s00268-014-2608-x]
- 15 Garancini M, Uggeri F, Degrate L, Nespoli L, Gianotti L, Nespoli A, Uggeri F, Romano F. Surgical treatment of liver metastases of gastric cancer: is local treatment in a systemic disease worthwhile? *HPB (Oxford)* 2012; 14: 209-215 [PMID: 22321040 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00428.x]
- 16 Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- 17 Kodera Y, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Gastric adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: a borderline resectable cancer? *Surg Today* 2015; 45: 1082-1090 [PMID: 25366353 DOI: 10.1007/s00595-014-1067-1]
- 18 Cho JH, Lim JY, Choi AR, Choi SM, Kim JW, Choi SH, Cho JY. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 697-705 [PMID: 25648093 DOI: 10.4143/crt.2013.175]
- 19 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 20 Nunobe S, Hiki N, Ohyama S, Aikou S, Sano T, Yamaguchi T. Outcome of surgical treatment for patients with locoregional recurrence of gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 161-166 [PMID: 21153661 DOI: 10.1007/s00423-010-0730-2]
- 21 Li GL, Liu K, Bao Y, Cao JM, Xu J, Wang XL, Wu B, Li JS. Retrospective analysis of 56 patients with advanced gastric cancer treated with combination of intravenous and intra-arterial intensified neoadjuvant chemotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 780-785 [PMID: 22490574]
- 22 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
- 23 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 539-546 [PMID: 23975319 DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y]
- 24 Yang K, Liu K, Zhang WH, Lu ZH, Chen XZ, Chen XL, Zhou ZG, Hu JK. The Value of Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer Patients

■名词解释

多学科协作组 (MDT): 是指多个相关学科组成固定的工作组, 针对某种疾病进行定期定时的临床讨论会议, 提出诊疗意见的临床工作模式。

■ 同行评价

本文介绍了转化治疗胃癌中的进展, 包括临床获益, 分类及治疗方式, 对胃癌的治疗具有较重要的意义。

- 25 With Intraoperatively Proven Peritoneal Seeding. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1051 [PMID: 26166075 DOI: 10.1097/MD.0000000000001051]
- 26 Tokunaga M, Terashima M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Yasui H, Boku N. Survival benefit of palliative gastrectomy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *World J Surg* 2012; 36: 2637-2643 [PMID: 22820871 DOI: 10.1007/s00268-012-1721-y]
- 27 Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106: 862-871 [PMID: 22648960 DOI: 10.1002/jso.23158]
- 28 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
- 29 Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1965; author reply 1965 [PMID: 18450611 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]
- 30 Cheng XD. PCF chemotherapy combined with surgical treatment of advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 113
- 31 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.021]
- 32 Mieno H, Katada N, Ushiku H, Ema A, Moriya HHM, Hosoda K, Yamashita KS, Naitou M, Kikuchi S, Watanabe M. Conversion therapy for initially unresectable advanced gastric cancer after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 219: e170-e170 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.844]
- 33 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.1011]
- 34 Song JH, Kim SW, Song SK, Kim SW. The results of primary chemotherapy of TS-1/cisplatin regimen in unresectable or metastatic gastric cancer patients. *Korean Journal of Clinical Oncology* 2014; 10: 41-45 [DOI: 10.14216/kjco.14008]
- 35 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]
- 36 Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, Fujino Y, Takaoka T, Miyoshi J, Kagawa M, Ohnuma H, Hirakawa M, Kubo T, Osuga T, Sagawa T, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Okuda T, Takimoto R, Kobune M, Nobuoka T, Hirata K, Kato J, Takayama T. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 375-382 [PMID: 26099968 DOI: 10.1007/s00280-015-2807-7]
- 37 Choda Y, Ninomiya M, Kanazawa T, Sato D, Tokumoto N, Harano M, Matsukawa H, Ojima Y, Idani H, Shiozaki S, Okajima M. [Gastric cancer with liver metastasis and peritoneal dissemination treated with conversion surgery to achieve r0 resection after capecitabine, cisplatin, and trastuzumab chemotherapy-a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 1421-1424 [PMID: 25434447]
- 38 Nakayama Y, Kawasaki H, Wajima N, Kimura A, Nakai M, Yonaiyama S, Hakamada K. [Two cases of stage IV gastric cancer treated by resection of the primary tumor after chemotherapy combined with trastuzumab]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2188-2190 [PMID: 24394055]
- 39 Yasuyama A, Mikata S, Soma Y, Yoshikawa Y, Watase C, Kubota M, Miyake Y, Matsuura Y, Kim HM, Murakami M, Hirota M, Morishima H, Matsunami N, Hasegawa J, Miwa H, Nezu R. [Two cases of human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer successfully treated with S-1, cisplatin, and trastuzumab combination therapy followed by curative resection]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2203-2206 [PMID: 24394060]
- 40 Ikari N, Nakajima G, Taniguchi K, Sasagawa T, Narumiya K, Yamada T, Kudo K, Kitamura Y, Hayashi K, Nishikawa T, Yamamoto M. HER2-positive gastric cancer with paraaortic nodal metastasis successfully resected after chemotherapy with trastuzumab: a case report. *Anticancer Res* 2014; 34: 867-872 [PMID: 24511024]
- 41 Flörcken A, Schaefer C, Bichev D, Breithaupt K, Dogan Y, Schumacher G, Gebauer B, Riess H, Dörken B, Thuss-Patience PC. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from gastric cancer: an analysis in Western patients. *Tumori* 2011; 97: 19-24 [PMID: 21528658]
- 42 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 43 Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, Okamoto K, Okabayashi T, Ichikawa K, Araki K. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients.

- World J Gastroenterol* 2006; 12: 1412-1415 [PMID: 16552811]
- 43 Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, Hirono Y, Goda F, Yagi Y, Oyama K, Sudo Y, Watanabe Y, Fujimura T. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1265-1272 [PMID: 23423490 DOI: 10.1007/s00280-013-2122-0]
 - 44 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2012; 105: 38-42 [PMID: 21882194 DOI: 10.1002/jso.22057]
 - 45 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
 - 46 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
 - 47 Pang X, Wei W, Leng W, Chen Q, Xia H, Chen L, Li R. Radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 387-396 [PMID: 23929390 DOI: 10.1007/s13277-013-1054-y]
 - 48 Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, DiPetrillo T, Wolf B, Koness J, McAnaw R, Moore T, Chen MH, Radie-Keane K. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 889-894 [PMID: 10705010]
 - 49 Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
 - 50 Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2016; 19: 329-338 [PMID: 26643880 DOI: 10.1007/s10120-015-0575-z]
 - 51 Sunagawa M, Isogai M, Harada T, Kaneoka Y, Kamei K, Maeda A, Takayama Y. Giant Krukenberg tumor from a perforated gastric cancer that was successfully removed after multidisciplinary therapy: report of a case. *Surg Today* 2014; 44: 171-174 [PMID: 22987279 DOI: 10.1007/s00595-012-0339-x]
 - 52 Inoue Y, Hayashi H, Yahara N, Saeki T, Hayashi H, Furuya T. [A case of long-term survival of recurrent gastric cancer successfully treated with multidisciplinary therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 2064-2066 [PMID: 20037324]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用

杨莹, 王峻峰, 李鹏

■背景资料

胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤, 外科治疗是唯一可治愈的手段, 根治性切除早期胰腺癌能为患者带来长期的生存率。目前常用的肿瘤标志物、超声内镜、影像学诊断等都无法灵敏而可靠地检测到小胰腺癌。研究发现肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统, 因此循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的检测在胰腺癌方面应用已成为国内外研究热点。

杨莹, 李鹏, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650032

王峻峰, 云南省第一人民医院肝胆外科 昆明理工大学附属昆华医院 云南省昆明市 650032

杨莹, 在读硕士, 主要从事胰腺的基础研究。

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 2015Y049; 云南省科技惠民基金资助项目, No. 2016RA011。

作者贡献分布: 本文综述主要由杨莹与李鹏完成; 王峻峰审核。

通讯作者: 王峻峰, 副教授, 副主任医师, 650032, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院肝胆外科; 昆明理工大学附属昆华医院。18987173605@qq.com

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-05-10

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-28

Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer

Ying Yang, Jun-Feng Wang, Peng Li

Ying Yang, Peng Li, Department of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jun-Feng Wang, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Scientific Research Program of Yunnan Province, No. 2015Y049; Science and Technology Program of Yunnan Province, No. 2016RA011.

Correspondence to: Jun-Feng Wang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatic and Biliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province; Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University

of Science and Technology, 157 Jinbi Road, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. 18987173605@qq.com

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of highly malignant digestive system tumor. The early clinical symptoms of pancreatic cancer are insidious and atypical, so it is difficult to early diagnose pancreatic cancer, and most patients are diagnosed at an advanced stage. Therefore, the early diagnosis of pancreatic cancer is of great clinical significance for improving prognosis. Circulating tumor cells are a group of tumor cells that are present in patient's peripheral blood, which mainly reflects tumor metastasis. However, studies have found that circulating tumor cells may have entered the blood before primary cancer is diagnosed. If circulating tumor cells could be early detected in patient's peripheral blood, this would increase the rate of early diagnosis of the tumor. This paper mainly introduces the detection of circulating tumor cells and its role in the early diagnosis of pancreatic cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Circulating tumor cells; Detection of CTCs; Pancreatic cancer; Early diagnosis

Yang Y, Wang JF, Li P. Role of detection of circulating tumor cells in early diagnosis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2838-2843

■同行评议者

李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外科

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤。因胰腺癌的早期临床症状不典型且具有隐蔽性,使胰腺癌的早期诊断十分困难,大部分群体一旦确诊即为晚期,难以治愈。因此胰腺癌的早期诊断成为国内外的研究热点。循环肿瘤细胞是存在于患者外周血中的肿瘤细胞,主要反映肿瘤的转移情况,但也有研究发现循环肿瘤细胞在原发癌诊断前可能已进入血液。如果早期在患者的外周血中检测到循环肿瘤细胞的存在,这将会增大肿瘤的早期诊断几率。本文主要介绍循环肿瘤细胞的检测方法及其在胰腺癌诊断中的作用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循环肿瘤细胞; 检测方法; 胰腺癌; 早期诊断

核心提示: 胰腺癌是一种致命的恶性肿瘤,在所有癌症中具有相对最低的生存时间。若能根治性切除早期胰腺癌,患者能获得长期的生存率。研究发现循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)在原发癌诊断前可能已进入血液,若能通过CTCs检测诊断早期胰腺癌,将增加患者手术的可能。本文主要讲述CTCs的检测方法及其在胰腺癌诊断上的应用。

杨莹, 王峻峰, 李鹏. 循环肿瘤细胞检测在胰腺癌早期诊断中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2838-2843 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2838.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2838>

0 引言

胰腺癌是一种典型的抗药物/射线治疗且容易远距离扩散的恶性肿瘤,其发病率几乎等同于死亡率^[1,2]。在过去的40年里,虽然胃癌、肺癌、结肠癌等癌症患者的死亡率下降了,但是胰腺癌仍然没有改变,甚至老年胰腺癌患者(70岁以上)的死亡率有所升高^[3]。发达国家统计研究,约75%的胰腺癌患者在确诊1年内死亡,约4%的胰腺癌患者在确诊后能活5年,而且在胰腺癌早期得到确诊并根治性切除的

患者,其5年生存率也不超过20%^[4,5]。在中国,胰腺癌患者的存活时间一般为4-5 mo,仅有8%-10%的胰腺癌患者在确诊后能够有1年的存活时间,而5年存活期不超过2%^[6]。上海调查表明在我国胰腺癌的发病率平均每年增加20%左右,并且呈现上升趋势^[7]。早期症状不典型,复杂的病理生理学机制,早期诊断及预后标志物的缺乏,对射线和药物治疗无应答等因素都阻碍了其成功治疗^[3,8]。目前,外科治疗是胰腺癌唯一可能获得治愈的治疗手段^[9],如能够根治性切除早期胰腺癌(直径<1 cm),患者更能获得长期的生存率,因此急需找到一种准确的诊断方式。而目前常用的肿瘤标志物、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、电脑断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学诊断都无法灵敏而可靠地检测到小的胰腺癌^[10-14]。因此,能够找到一种可行的胰腺癌早期诊断方法,将会增加胰腺癌患者的生存时间。

1 循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)最早是在1869年由Ashwort提出,现在CTCs普遍定义为从实体瘤或者转移灶脱落因自行脱落或者诊疗操作而进入患者外周血的肿瘤细胞,也称为肿瘤微小转移灶或者循环上皮细胞(circulating epithelial cell, CEC)^[15,16]。小部分进入外周血不被机体的免疫系统识别并且清除的CTCs能够通过黏附和聚集形成极小的癌栓,侵入血管透过基底膜,在远处器官形成转移灶^[17]。若在患者外周血中检测到CTCs,虽然不能证明肿瘤确实发生转移,至少说明肿瘤已发生转移的积率较大,因为肿瘤通过血管转移的过程中,肿瘤细胞进入血管并存在于外周循环系统是肿瘤发生远处转移的必要条件^[18,19]。然而,越来越多的分子生物学和临床研究结果表明,肿瘤转移很可能在肿瘤发生的早期就已经出现,也就是说在肿瘤早期即有肿瘤细胞脱落进入外周血液循环系统,因此,在外周血中检测到CTCs提示可能存在早期微转移病灶^[20,21]。有研究显示,上皮来源的恶性消化系统肿瘤,如胰腺癌、结肠癌、肝癌和胃癌等患者的外周血中都可以检测到CTCs^[22-26],并且CTCs的数量、形态和动态变化能够反映肿瘤的进展和治疗效果^[27]。CTCs为外周血存在的肿瘤细胞,主要

■ 研究前沿

目前,胰腺癌的早期诊断仍为亟待解决的问题,CTCs检测较传统的方式更实时、准确反映肿瘤特性。目前常用的CTCs检测方法主要有免疫细胞化学检测、膜滤过分离肿瘤细胞技术、微流体芯片技术、PCR法等,但都存在一些缺点,因此如何快速准确的实现CTCs检测仍是目前的研究热点。

■ 相关报道

国内外研究显示CTCs作为胰腺癌临床评价指标更为精确。Putao等的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高, 重点是他能重复用于肿瘤基因组学、蛋白组学、癌细胞分子活性检测和药效学的研究, 对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。

代表肿瘤的转移情况, 但也有研究发现CTCs在原发癌诊断前可能已进入血液。因此, CTCs的检测对肿瘤的临床诊断、治疗效果监测具有潜在应用价值。

2 CTCs的检测

CTCs在形成的过程中因发生上皮间质转换(epithelia-mesenchymal transition, EMT)而丢失上皮细胞的特性, 且外周血中CTCs数量稀少, 对CTCs检测技术的灵敏性和特异性有很高的要求, 使外周血中CTCs的检测不容易进行^[15]。目前, 常用的检测方法主要有免疫细胞化学检测(immunocytochemistry, ICC)、膜滤过分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET)、微流体芯片技术、PCR法及其各种改进的技术等。

2.1 免疫细胞化学检测 ICC的基本原理利用抗体直接作用于细胞表面抗原, 通过抗体标志物的显色确定细胞内抗原的成分, 并对相应抗原进行定位、定性和定量测定。美国Veridex公司生产的CellSearch[®]系统专门用来检测CTCs。其工作原理: 将磁珠用上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)抗体包被起来, 用免疫磁珠富集的方法将表达EpCAM的上皮细胞富集起来; 然后将富集到的细胞固定、透化; 用细胞角蛋白抗体(CK8/18/19等)、CD45抗体进行免疫染色, DAPI进行细胞核染色; 最后对着色细胞进行多通道荧光显微镜进行分析, 最终显示CK(+)、DAPI(+)、CD45(-)的细胞被界定为CTCs^[28]。

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准, 可以将CellSearch[®]系统用于发生转移的乳腺癌、前列腺癌及结肠癌的协助检测^[29-34]。此外, 有研究显示这个系统可以提供胰腺癌及其他癌症患者的预后情况^[35]。美国的一个研究显示, 相比于前列腺癌、乳腺癌及卵巢癌, 结肠癌和胰腺癌患者CTCs的中位数非常的小, 这意味着这个系统对胰腺癌的作用很小或者原发瘤的分泌物在经由肝动脉循环的时候可能很少有细胞进入循环系统^[22]。日本的一个预期性的研究表示利用这个系统识别的胰腺癌患者的CTCs数量与不依赖化疗的IVb期患者的低预后密切相关^[36]。总之, 目前CellSearch[®]系统无论是对胰腺癌的原发瘤还是转移瘤都不具有足够的灵敏性。

2.2 膜滤过分离肿瘤细胞技术 在1964年, Seal第一次提出利用过滤法从血液中分离肿瘤细胞。2000年, Vona等^[37]正式提出膜过滤分离肿瘤细胞技术(isolation by size of epithelial tumor cells, ISET), 最基本的依据是CTCs体积远比外周血细胞要大, 因此他们将固定处理的外周血液通过直径为8 μm的滤膜, 外周血中CTCs及较大的血细胞被截留在膜上, 而大部分血细胞可以透过滤膜而去除; 然后对留在滤膜上的细胞进行染色, 最后观察染色细胞的形态学特征或者利用荧光原位杂交技术^[38], 确定是否存在CTCs。这增加了CTCs鉴定的准确性, 因为分离的CTCs形态保存完整, 表面的抗原或分子标志物均无破坏。Khoja等^[39]的研究显示, 与CellSearch[®]系统相比ISET能够探测到更多地CTCs, 为CTCs的生物学特性研究提供可能, 为胰腺癌患者检测提供生物标志物。

2.3 微流体芯片技术 第一代CTCs芯片(CTCs-chip)的基础是微流体学, 其工作原理是将EpCAM抗体包被在由纳米材料制成的微柱的表面, 通过控制血流条件将CTCs截留在微柱的表面, 经免疫荧光染色法鉴定CTCs, 捕获极微量的CTCs。CTCs-chip分离得到的CTCs纯度远比CellSearch[®]高, 更利于生物学检测; 第二代微涡字形芯片(HB-chip)为使样品流体迅速充分混合, 设计了一种小室流动槽, 明显提高对CTCs的捕获^[40]。在Nagrath等^[41]的研究发现, CTCs-chip能成功从胰腺癌患者的外周血中捕获到CTCs。CTCs-chip将为癌症的早期诊断提供了一个可靠的平台, 包括胰腺癌在内。

2.4 基于核酸的检测方法-PCR法 逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)是以肿瘤中某种物质的mRNA为标志物检测CTCs。胰腺癌CTCs的标志物有CK19、CK20、癌胚抗原以及EGFR1等。早期研究中利用RT-PCR能检测胰腺癌患者外周血中CK20^[42]、CK19^[43]的mRNA水平。但是因为提取物不纯, 检测结果不一定代表真实的CTCs水平, 因此在RT-PCR前, 要先进行细胞的纯化再进行核苷酸的提取。优点是这种方法很少有主观性, 而且易完成, 一些胰腺癌研究机构开始利用RT-PCR进行CTCs的检测^[43-46]。

3 CTCs检测在胰腺癌早期诊断中的作用

目前, CA19-9是唯一可用于诊断、术后反应及

患者预后的临床生物标志物。临床上CA19-9主要用于胰腺癌的诊断和预后,但其敏感性仅70%-80%,特异性不到50%。CTCs直接来源于原发病灶或者转移灶,相比于一般的肿瘤标志物更接近于实体瘤,因此作为临床评价指标更为精准^[47]。Cen等^[35]的研究显示CTCs能作为CA19-9的代替物不仅是因为他的特异性高,重点是因为患者临床治疗过程中他能重复用于肿瘤基因组学,蛋白组学,癌细胞分子活性检测和药效学的研究,CTCs允许在同一位点进行动态取样,能够对新形成的亚种进行早期的识别和鉴定。克服了传统的活组织检测只能获取部分的肿瘤特性,不能表现整个肿瘤细胞群,无法区分肿瘤随时间的改变的缺点。

2007年美国临床肿瘤协会首次将CTCs列入到肿瘤标志物种,近年来,CTCs检测在临床方面的应用使其成为国际肿瘤分期系统的标准之一^[48]。刘艳辉等^[49]的研究发现,CTCs作为一个单独的胰腺癌的诊断指标有较好的利用价值,而且CTCs与CA19-9具有较好的一致性,这些都表明CTCs可能成为胰腺癌的理想诊断标志物。Sastre等^[50]的研究发现CTCs不仅存在于发生肿瘤转移的患者,也存在于早期局部肿瘤患者,因此CTCs可以用于肿瘤辅助诊断。Cen等^[35]的研究证实,在胰腺癌早期肿瘤细胞扩散和远距离转移过程中,CTCs可以作为实时活组织检查的替代物用于胰腺癌的诊断。

4 结论

胰腺癌的早期诊断、CTCs检测都是当下肿瘤学方面的研究热点。目前CTCs检测在胰腺癌方面的研究仍处在不断探索的过程,尚未形成固定的胰腺癌判断标准,并且CTCs检测在胰腺癌方面的研究多为扩散晚期肿瘤,对早期胰腺癌的研究尤其缺少,加上CTCs检测高费用的问题,为CTCs的临床应用带来一定的困难。因此,CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚需谨慎。然而,CTCs能够实时揭示肿瘤的转移性以及侵袭性,其检测有助于肿瘤早期转移患者的诊断、术后反应及预后情况的评估。因此,若能能够找到一种准确检测早期胰腺癌CTCs的方法,将为胰腺癌的早诊断带来很大的方便。总之,检测患者CTCs作为一种新兴的诊断和判断预后及疗效评价的方法值得肯定和推广,并且要将CTCs的检测成功应用于早期胰腺癌的诊断还需要更深远的探索和研究。

5 参考文献

- Shi S, Yao W, Xu J, Long J, Liu C, Yu X. Combinational therapy: new hope for pancreatic cancer? *Cancer Lett* 2012; 317: 127-135 [PMID: 22138436 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.11.029]
- Ni X, Yang J, Li M. Imaging-guided curative surgical resection of pancreatic cancer in a xenograft mouse model. *Cancer Lett* 2012; 324: 179-185 [PMID: 22617626 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.013]
- Kaur S, Baine MJ, Jain M, Sasson AR, Batra SK. Early diagnosis of pancreatic cancer: challenges and new developments. *Biomark Med* 2012; 6: 597-612 [PMID: 23075238 DOI: 10.2217/bmm.12.69]
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96 [PMID: 18287387 DOI: 10.3322/CA.2007.0010]
- 纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2406-2413
- Guo X, Cui Z. Current diagnosis and treatment of pancreatic cancer in China. *Pancreas* 2005; 31: 13-22 [PMID: 15968242 DOI: 10.1097/01.mpa.0000168220.97967.d1]
- 钱家鸣, 杨红. 胰腺癌早期诊断及筛查中的问题及进展. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 2-4
- 付岚, 张晓霞, 陈旭霞, 李俊英. 胰腺癌临床诊断现状的单中心调查分析. *重庆医科大学学报* 2014; 39: 357-359
- Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, Anand A, Smith K, Maslak P, Doyle GV, Terstappen LW, Lilja H, Heller G, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2023-2029 [PMID: 17404082 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2701]
- Goh KL, Yoon BK. Early detection of pancreatic cancer: a possibility in some cases but not a reality in most. *J Dig Dis* 2012; 13: 389-392 [PMID: 22788923 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00609.x]
- Wu C, Hao H, Li L, Zhou X, Guo Z, Zhang L, Zhang X, Zhong W, Guo H, Bremner RM, Lin P. Preliminary investigation of the clinical significance of detecting circulating tumor cells enriched from lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 30-36 [PMID: 19096303 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181914125]
- Cai QQ, Huang HQ, Lin TX, Jiang WQ. [Detection and clinical significance of circulating tumor cells in peripheral blood of breast cancer patients]. *Ai Zheng* 2005; 24: 837-841 [PMID: 16004811]
- Xi L, Nicastri DG, El-Hefnawy T, Hughes SJ, Luketich JD, Godfrey TE. Optimal markers for real-time quantitative reverse transcription PCR detection of circulating tumor cells from melanoma, breast, colon, esophageal, head and neck, and lung cancers. *Clin Chem* 2007; 53: 1206-1215 [PMID: 17525108 DOI: 10.1373/clinchem.2006.081828]
- Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Solomayer EF, Wallwiener D, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast*

■ 创新盘点

本文综述近几年来主要CTCs检测及其在胰腺癌方面的应用,CTCs能够作为胰腺癌诊断及预后评估的指标,而且美国临床肿瘤协会首次将CTCs列为肿瘤标志物,然而胰腺癌早期诊断及CTCs的检测仍然是国内外的研究热点。

应用要点

通过综述CTCs检测在胰腺癌方面的应用, 为CTCs在临床胰腺癌的诊断及其预后上的应用提供理论指导, 方便大家对CTCs检测方法研究进展及CTCs检测在胰腺癌方面的应用进行了解。

- 15 Ashworth T. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14: 146-147
- 16 Hu B, Rochefort H, Goldkorn A. Circulating tumor cells in prostate cancer. *Cancers* (Basel) 2013; 5: 1676-1690 [PMID: 24305656 DOI: 10.3390/cancers5041676]
- 17 Pachmann K, Clement JH, Schneider CP, Willen B, Camara O, Pachmann U, Höffken K. Standardized quantification of circulating peripheral tumor cells from lung and breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 617-627 [PMID: 16006258 DOI: 10.1515/CCLM.2005.107]
- 18 Winter SC, Stephenson SA, Subramaniam SK, Paleri V, Ha K, Marnane C, Krishnan S, Rees G. Long term survival following the detection of circulating tumour cells in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 424 [PMID: 19961621 DOI: 10.1186/1471-2407-9-424]
- 19 Alunni-Fabbroni M, Sandri MT. Circulating tumour cells in clinical practice: Methods of detection and possible characterization. *Methods* 2010; 50: 289-297 [PMID: 20116432 DOI: 10.1016/j.jymeth.2010.01.027]
- 20 Wittekind C, Neid M. Cancer invasion and metastasis. *Oncology* 2005; 69 Suppl 1: 14-16 [PMID: 16210871 DOI: 10.1159/000086626]
- 21 田向阳, 魏子白. 循环肿瘤细胞研究新进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2014; 8: 121-124
- 22 Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C, Tibbe AG, Uhr JW, Terstappen LW. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6897-6904 [PMID: 15501967 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0378]
- 23 Aihara T, Noguchi S, Ishikawa O, Furukawa H, Hiratsuka M, Ohigashi H, Nakamori S, Monden M, Imaoka S. Detection of pancreatic and gastric cancer cells in peripheral and portal blood by amplification of keratin 19 mRNA with reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1997; 72: 408-411 [PMID: 9247282 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970729)72]
- 24 Clarke LE, Leitzel K, Smith J, Ali SM, Lipton A. Epidermal growth factor receptor mRNA in peripheral blood of patients with pancreatic, lung, and colon carcinomas detected by RT-PCR. *Int J Oncol* 2003; 22: 425-430 [PMID: 12527944 DOI: 10.3892/ijo.22.2.425]
- 25 Noguchi T, Shibata T, Fumoto S, Sato T, Uchida Y, Daa T, Yokoyama S, Gabbert HE, Mueller W, Takeno S. Detection of disseminated cancer cells in rib marrow of patients with esophageal cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 623-627 [PMID: 12684634]
- 26 任传利. 胰腺癌外周血循环肿瘤细胞的鉴定及其生物学意义研究. 北京: 中国医学科学院肿瘤医院, 2008
- 27 Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: clinical impact and future directions. *Cancer Lett* 2007; 253: 180-204 [PMID: 17314005 DOI: 10.1016/j.canlet.2006.12.014]
- 28 王振丹, 赵文华, 李胜. 循环肿瘤细胞检测方法研究现状. *中华肿瘤防治杂志* 2014; 21: 1391-1393
- 29 Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3213-3221 [PMID: 18591556 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.8923]
- 30 Wong SC, Chan CM, Ma BB, Hui EP, Ng SS, Lai PB, Cheung MT, Lo ES, Chan AK, Lam MY, Au TC, Chan AT. Clinical significance of cytokeratin 20-positive circulating tumor cells detected by a refined immunomagnetic enrichment assay in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1005-1012 [PMID: 19188172 DOI: 10.1158/1078-0432]
- 31 Cristofanilli M. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33: S9-14 [PMID: 16797376 DOI: 10.1056/NEJMoa040766]
- 32 Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Krauspe S, Malarski N, Gajda M, Kroll T, Jörke C, Hammer U, Altendorf-Hofmann A, Rabenstein C, Pachmann U, Runnebaum I, Höffken K. Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1208-1215 [PMID: 18323545 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.6523]
- 33 Danila DC, Heller G, Gignac GA, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Tanaka E, Lilja H, Schwartz L, Larson S, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7053-7058 [PMID: 18056182 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1506]
- 34 Morgan TM, Lange PH, Porter MP, Lin DW, Ellis WJ, Gallaher IS, Vessella RL. Disseminated tumor cells in prostate cancer patients after radical prostatectomy and without evidence of disease predicts biochemical recurrence. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 677-683 [PMID: 19147774 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1754]
- 35 Cen P, Ni X, Yang J, Graham DY, Li M. Circulating tumor cells in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826: 350-356 [PMID: 22683404 DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.05.007]
- 36 Kurihara T, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, Ishii K, Ikeuchi N, Tsuchida A, Kasuya K, Kawai T, Sakai Y, Moriyasu F. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a preliminary result. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 189-195 [PMID: 18392713 DOI: 10.1007/s00534-007-1250-5]
- 37 Vona G, Sabile A, Louha M, Sitruk V, Romana S, Schütze K, Capron F, Franco D, Pazzagli M, Vekemans M, Lacour B, Bréchet C, Paterlini-Brechot P. Isolation by size of epithelial tumor cells : a new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 57-63 [PMID: 10623654]
- 38 胡良硕, 吕毅. 膜滤过分离肿瘤细胞技术简介. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1643-1644

- 39 Khoja L, Backen A, Sloane R, Menasce L, Ryder D, Krebs M, Board R, Clack G, Hughes A, Blackhall F, Valle JW, Dive C. A pilot study to explore circulating tumour cells in pancreatic cancer as a novel biomarker. *Br J Cancer* 2012; 106: 508-516 [PMID: 22187035 DOI: 10.1038/bjc.2011.545]
- 40 Stott SL, Hsu CH, Tsukrov DI, Yu M, Miyamoto DT, Waltman BA, Rothenberg SM, Shah AM, Smas ME, Korir GK, Floyd FP, Gilman AJ, Lord JB, Winokur D, Springer S, Irimia D, Nagrath S, Sequist LV, Lee RJ, Isselbacher KJ, Maheswaran S, Haber DA, Toner M. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18392-18397 [PMID: 20930119 DOI: 10.1073/pnas.1012539107]
- 41 Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Utkus L, Smith MR, Kwak EL, Digumarthy S, Muzikansky A, Ryan P, Balis UJ, Tompkins RG, Haber DA, Toner M. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007; 450: 1235-1239 [PMID: 18097410 DOI: 10.1038/nature06385]
- 42 Soeth E, Grigoleit U, Moellmann B, Röder C, Schniewind B, Kremer B, Kalthoff H, Vogel I. Detection of tumor cell dissemination in pancreatic ductal carcinoma patients by CK 20 RT-PCR indicates poor survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 669-676 [PMID: 16136352 DOI: 10.1007/s00432-005-0008-1]
- 43 Hoffmann K, Kerner C, Wilfert W, Mueller M, Thiery J, Hauss J, Witzigmann H. Detection of disseminated pancreatic cells by amplification of cytokeratin-19 with quantitative RT-PCR in blood, bone marrow and peritoneal lavage of pancreatic carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 257-263 [PMID: 17226905]
- 44 Sergeant G, Roskams T, van Pelt J, Houtmeyers F, Aerts R, Topal B. Perioperative cancer cell dissemination detected with a real-time RT-PCR assay for EpCAM is not associated with worse prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 47 [PMID: 21281486 DOI: 10.1186/1471-2407-11-47]
- 45 de Albuquerque A, Kubisch I, Breier G, Stamminger G, Fersis N, Eichler A, Kaul S, Stölzel U. Multimarker gene analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: a feasibility study. *Oncology* 2012; 82: 3-10 [PMID: 22270149 DOI: 10.1159/000335479]
- 46 Tjensvoll K, Nordgård O, Smaaland R. Circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: methods of detection and clinical implications. *Int J Cancer* 2014; 134: 1-8 [PMID: 23447365 DOI: 10.1002/ijc.28134]
- 47 高杰, 于法常, 崔凯, 张波, 李胜. 循环肿瘤细胞检测技术及其临床应用研究进展. *国际外科杂志* 2013; 20: 327-331
- 48 Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-5312 [PMID: 17954709 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364]
- 49 刘艳辉, 唐甜甜, 孙丽丽. 肿瘤外周血循环细胞对胰腺癌的诊断价值. *解放军医学院学报* 2013; 34: 1045-1047
- 50 Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, García-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla MT, Díaz-Rubio E. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008; 19: 935-938 [PMID: 18212090 DOI: 10.1093/annonc/mdm583]

同行评价

本文具有一定的临床和科研指导价值。虽然CTCs作为早期胰腺癌的诊断方法尚不成熟, 目前检出率不高且费用较贵, 但作为一种新兴的诊断方法和判断预后及疗效评价的方法, 其值得肯定和推广。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 与克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。由于 IBD 病程长、反复发作的特点, 患者需要长期服药以控制症状、减少复发。而服药依从性的高低直接影响着复发率、医疗费用和生活质量。国内对 IBD 患者服药依从性的关注甚少, 本文旨在回顾国内外相关研究, 对 IBD 患者服药依从性的影响因素进行综述。

Rana Sami Ullah Khan, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

Rana Sami Ullah Khan, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074; 云南省卫生计生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215; 云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021; 云南省消化疾病研究所基金资助项目, No. 2014NS123。

作者贡献分布: 本文综述由 Rana Sami Ullah Khan、刘晓琳及牛俊坤完成; 缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 云南省消化疾病研究所; 昆明医科大学第一附属医院消化内科。myldu@sina.com
电话: 0871-65324888-2532

收稿日期: 2016-04-18
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Factors affecting adherence to treatment in inflammatory bowel disease

Rana Sami Ullah Khan, Xiao-Lin Liu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Rana Sami Ullah Khan, Xiao-Lin Liu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Medical Academic Leader Training Program of Yunnan Provincial Health Bureau, No. D-201215; Social Development Science and Technology Project of Yunnan Province, No. 2013CA021; Foundation of Yunnan Institute of Digestive Disease, No. 2014NS123.

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2016-04-18
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-06-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory diseases of the intestine, which includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). IBD is a kind of refractory disease. Currently, drugs including 5-ASA, corticosteroids, and immunosuppressant drugs as well as biological agents are the basic treatment. The vast majority of patients need these drugs to induce and maintain remission. The choice of treatment and patients' adherence are equally important, because the disease prognosis is related to the medication adherence. Although current treatments have been greatly optimized, little attention has been paid to many factors associated with non-adherence to IBD medications in China. This article reviews the domestic and foreign research on the factors influencing IBD medication adherence, with an aim to help medical personnel identify factors that influence treatment adherence and effectively manage this refractory disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Medication

■同行评议者

陈凤媛, 副教授, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科; 冯百岁, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

adherence; Influencing factors; Research advance

Khan RSU, Liu XL, Niu JK, Miao YL. Factors influencing adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2844-2849 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2844.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2844>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD),属于一种难治性疾病。氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂和生物制剂仍然是现阶段治疗的基础,绝大多数患者需要这些药物诱导缓解并长期用药维持缓解,这就使得患者治疗方案的选择和服药依从性同等重要,依从性的高低影响着疾病预后的好坏,目前治疗方案已经得到巨大的优化,但服药依从性较少引起人们的关注。本文综述国内外关于IBD患者服药依从性的影响因素的相关研究进展,帮助医务人员识别影响依从性的因素以期更有效地管理患者。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 服药依从性; 影响因素; 研究进展

核心提示: 本文主要从炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疾病表现、药物因素、患者自身因素、医疗费用、社会因素、医患关系等诸多方面对影响IBD患者服药依从性的因素进行综述,以期使得临床医生加以识别并提高患者服药依从性,从而进一步提高临床疗效,改善IBD患者预后。

Khan RSU, 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷. 炎症性肠病患者服药依从性影响因素的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2844-2849 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2844.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2844>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性炎症性胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)。其病情迁延反复、难以

治愈,需要长期甚至终身服药。虽然干细胞移植、粒细胞洗脱和粪菌移植等非药物治疗已尝试运用于临床,但以氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂和生物制剂为主的药物治疗仍为中流砥柱,用于大多数IBD患者的诱导缓解和维持治疗。Hommel等^[1]指出IBD患者服药依从率仅为16%-62%,其他多项研究数据也表明IBD患者服药不依从率达50%-88%^[2-5],而研究发现依从性差的患者疾病复发率较规范服药者明显增高5.5倍^[6],且每年的医疗保健费用也会较规律服药者增加29%^[7],可见遵从医嘱并且规范服药在IBD患者治疗中至关重要。疾病表现、药物因素、患者心理以及治疗花费等诸多影响服药依从性的因素在日常临床实践中往往容易被消化科医生所忽视,并严重干扰临床疗效。因此本文针对IBD患者服药依从性的影响因素作一综述,旨在帮助临床医生更好地加以识别,从而更有效地管理患者,达到提高治疗效率、降低疾病复发率的成效。

1 服药依从性的定义及分类

患者服药依从性是指患者对医嘱的执行程度^[8],是患者遵照医嘱正规服药的表现,实质是患者行为与医嘱的一致性^[9]。服药依从性是治疗依从性的重要组成部分,主要包含了服药剂量准确、服药次数正确、按医生的要求定时服药、坚持长期不间断服药4个方面。根据产生原因可以将服药不依从分为:意识性和非意识性两类^[10,11]。非意识性的不依从表现为患者主观想要遵从医嘱治疗,但是受客观因素限制(例如遗忘、理解力差、缺乏资金等)。然而意识性的不依从表现为患者主观决意不按医生的建议服药,这种现象可以与患者的偏好和信念相关。二者均普遍见于IBD患者^[12-14]。

2 服药依从性的影响因素

2.1 疾病方面的因素 服药依从性贯穿于IBD疾病的整个过程,病情严重或经常复发的患者有更高的依从性,而处于缓解期的患者依从性相对较差,常常服用不超过70%的处方剂量^[6]。此外,依从性不仅取决于患者疾病的严重程度,而且随着时间的推移而改变。类似于其他慢性疾病,在急性加重期规范遵医嘱服药的患者当进入疾病缓解期时往往会降低其依从性,处于缓解期的患者因缺乏临床症状而难以遵照医嘱服用相应的药物,表现为自行停药或减少药

■ 研究前沿

IBD患者服药依从性受疾病表现、患者自身特征、用药情况、经济花费、家庭和社会因素、医患关系的影响,但在患者疾病知识和心理因素方面尚未有统一的结论,有待进一步的调查研究。

■ 相关报道

多项研究数据表明IBD患者服药不依从率高达50%-88%,而依从性差的患者疾病复发率较规范服药者明显增高5.5倍,并且每年的医疗保健费用也会较规范服药者增加29%,健康相关的生活质量随之也会变得更差,可见遵从医嘱并且规范服药在IBD患者治疗中至关重要。

■ 创新盘点

本文以目前临床实际存在的问题为着眼点,对临床发现相关影响IBD患者服药依从性的因素提供思路,并为开展依从性相关研究提供借鉴。

量、忘记服药或仅在出现临床症状时服药等一系列不规范服药的行为^[15]。

2.2 药物方面的因素

2.2.1 用药方案: 服药不依从率与用药方案密切相关。Hommel等^[16]发现服用硫唑嘌呤的不依从率占比42%,而在5-氨基水杨酸治疗中的占比为50%。Selinger等^[17]也认为与服用硫唑嘌呤或免疫抑制剂治疗相比,服用5-氨基水杨酸的不依从性最常见。这是由于需要硫唑嘌呤或免疫抑制剂治疗的患者常处在疾病严重活动期,可能更能促使患者更好地遵从医嘱。研究显示长期服用激素的依从性最低^[10],而也有研究^[18]认为同时服用激素的患者依从性较高。因此同时服用激素是否可以提高患者服药依从性还有待进一步研究。

服药不依从率还与患者对用药方案的理解有关,自从免疫抑制剂及生物制剂应用于临床治疗后,IBD的治疗日趋复杂。一项关于354例IBD患者对免疫疗法及生物疗法认知的测量研究发现,只有60%的患者了解免疫疗法及生物疗法的作用^[19]。患者往往因为缺乏知识而出现不规范服药行为。

此外,额外添加其他一些不必要的处方药也会增加患者的不依从性^[20]。总之用药种类越复杂,每天用药次数越多,疗程越长,患者的依从性越差^[15,21]。

2.2.2 药物不良反应和特征: IBD常用药物均会出现不同程度的不良反应,如恶心、呕吐、感染和脱发^[22],出现不良反应后会影响患者服药的依从性^[23]。一项研究^[24]显示,有11%的患者由于发生与药物有关的不良反应而中断服用该药并改为服用其他药物。Ediger等^[25]指出有13%的患者由于担心不良反应自行减量甚至停药。Bajaj等^[26]证实使用硫唑嘌呤治疗的CD患者中,有29%的患者早期发生药物不良反应,是应用硫唑嘌呤治疗自身免疫性肝病的患者发生不良反应的6倍。

药物的口感和性状也会影响患者的服药依从性。一些研究指出较大的难以吞咽的药物以及味道不佳的药物都会成为患者服药依从性的障碍^[16,27]。另外对于使用美沙拉嗪栓剂意识性不依从的部分患者,其并没有因为症状的增加而提高对该药的依从性^[28]。

2.3 患者因素

2.3.1 患者的自身特征: 在小儿IBD患者中,年

龄、性别、种族等社会人口学因素不会增加服药不依从性的风险;然而在成人IBD患者中,全日制工作、高等教育水平、单身、男性以及美国黑人都是服药不依从性的高危因素^[12,14,25,29-31]。类似地,Nguyen等^[32]也报道依从性与年龄增加以及不断恶化的健康生活质量成正比,患者的年龄每增加10岁,相应的依从性可能增加47%,白人的依从性也比黑人高。另外,吸烟也会增加服药不依从性^[33]。

2.3.2 患者的用药信念及主观因素: 服药不依从性与患者对药物的消极态度有一定的关系。Selinger等^[17]发现依从性高的患者对药物治疗的必要性有较强的意识,他们对药物的担忧更少。Horne等^[10]的一项横断面研究中,通过问卷调查法评估1871位全国结肠炎和克罗恩病协会(the National Association for Colitis and Crohn's Disease, NACC)成员对维持治疗的信任以及依从性的关系,结果发现这些患者对于维持治疗的依从性只有29%,并与个人对于维持治疗的需要持质疑态度及担心潜在的不良反应有关,有趣的是,这种相关性只在服用5-氨基水杨酸患者身上存在,对于使用硫唑嘌呤及生物制剂的患者来说没有影响。

在一项纳入107例IBD患者的研究中显示,66%表现为非意识性的不依从,忘记服用规定的剂量(63%)或者忽略服药(27%);16%表现为意识性的不依从,当患者感觉病情有所好转(13%)或病情恶化(6%)时擅自停药^[21]。

2.3.3 对疾病的认知程度: 疾病相关知识是人们获得的关于某一疾病在社会学和医学层面的相关信息^[34]。由于缺乏疾病相关知识患者很可能经历恐惧和困惑而进一步影响患者的应对能力和服药依从性^[35]。大量研究表明提高患者的疾病相关知识可以显著增加服药依从性^[4,12,36],随着疾病知识的增加,使得患者更好地理解疾病和不遵医嘱服药的后果而使得服药依从性提高^[37-40]。但也有研究指出服药不依从性与患者的疾病相关知识无关^[17]。故疾病相关知识与服药依从性之间的关联与否有待更深入的调查研究。

2.3.4 心理因素: 一项纳入1663例IBD患者的调查研究^[41]发现,有181例(11%)表现为抑郁,有689例(41%)表现为焦虑,而服药不依从性与焦虑、抑郁密切相关,呈正相关^[42]。在一项针对青少年IBD患者口服药物维持治疗依从性的

系统评价中, Spekhorst等^[43]指出普遍认同的服药依从性降低相关因素为遗忘、外出、受其他活动的影响、家庭功能障碍、同伴侵害、较低的健康相关的生活质量、儿童较差的应对策略、焦虑和抑郁状态。Long等^[44]的一项纳入359例老年IBD患者的研究中也发现抑郁症可降低药物治疗的依从性, 在老年IBD患者中识别和治疗抑郁症可提高临床疗效。而其他报道^[17]则显示服药不依从性与患者的焦虑抑郁状态无关。可见患者的心理因素是否与服药不依从性相关尚存在争议, 有待进一步的调查研究。

2.3.5 经济花费、家庭和社会因素: 患者治疗的经济耗费和缺乏医疗保险支撑是影响服药依从性不容忽视的客观因素之一。经济压力以及药物成本将迫使患者对如何服药、何时服药做出艰难的抉择^[25]。Ediger等^[25]针对新近诊断的326例加拿大IBD患者依从性数据分析中得出医疗费用是服药依从性最常见的障碍, 25%患者表示医疗费用的支出常常让他们难以坚持服药。Kane^[15]也指出随着病程的延长, 依从性也随之降低, 对于住院和门诊IBD患者服药不依从性与高额的医疗费用息息相关。

通过在不同慢性疾病人群的研究中发现家庭冲突可降低服药依从性^[45]。这种影响对于青少年IBD患者更为突出, Mackner等^[46]指出小儿IBD患者服药不依从性与家庭功能障碍的程度高低相关。同样地, Hommel等^[16]也指出家庭里或者是父母与子女之间对服药有冲突是依从性的一大障碍。而青少年以及他们的父母共同参与疾病管理将会有更好的依从性^[47,48]。

在青少年IBD患者中, 诸如不希望朋友知道自己的病情以及拒绝在公众面前服药等其他社会因素也可能成为服药依从性的障碍^[27]。类似地, 认为药物治疗干涉其他的社会活动也是一个潜在的依从性障碍^[16,27,49]。

2.4 医患、护患关系 医生和患者之间的合作关系在患者服药依从性中至关重要^[50], 有效的交流是提高依从性的重要办法^[31]。很多研究表明医患间的互动对健康的结局和支出有巨大的影响, 而交流的质量和次数同样重要。Sewitch等^[18]发现在同一个医生治疗的前提下超过一年未进行患者病情的沟通将会增加意识性不依从的风险, 而医患关系的不和谐将使得这种风险增加更大。

3 结论

IBD既往多见于西方发达国家, 但近20年来我国IBD病例日益剧增。IBD的病因、治疗等方面越来越受更多人的关注, 目前治疗方案已经得到巨大的优化, 但服药依从性较少引起人们的关注, 尤其是在中国。依从性差将使得疾病的复发率和医疗费用增高、结肠癌的风险大大增加, 给患者的健康、生活质量和社会经济效益造成严重影响^[6,7,15,51]。提高服药依从性是有效治疗IBD的重要策略, 识别影响患者服药依从性的危险因素是进一步干预患者治疗依从性的首要步骤。

总之, IBD患者服药依从性受疾病表现、患者自身特征、用药情况、经济花费、家庭和社会因素、医患关系的影响, 但在患者疾病知识和心理因素方面尚未有统一的结论, 有待进一步的调查研究。另外, 通过综述上述影响因素, 以便于医务人员更好地识别和把握患者服药不依从因素, 为进一步提高IBD患者的综合治疗效果提供思路, 使得广大IBD患者获益。

4 参考文献

- Hommel KA, Mackner LM, Denson LA, Crandall WV. Treatment regimen adherence in pediatric gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 526-543 [PMID: 18955858 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318175dda1]
- Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 Suppl 1: 9-14 [PMID: 18307644 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03604.x]
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 599-604 [PMID: 20848512 DOI: 10.1002/ibd.21310]
- Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S. Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis--strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1157-1166 [PMID: 18384664 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03698.x]
- Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Objective versus subjective assessment of oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 589-593 [PMID: 18985746 DOI: 10.1002/ibd.20798]
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39-43 [PMID: 12543288]
- Mitra D, Hodgkins P, Yen L, Davis KL, Cohen

应用要点

本文详尽介绍了IBD患者服药依从性影响因素, 将有助于发现处于无依从性或依从性较差的患者, 从而有利于多方面根据患者存在的问题制定针对性的解决方案来提高服药依从性, 并达到长期稳定的防治效果。

■ 名词解释

服药依从性: 治疗依从性的重要组成部分, 是指患者对医嘱的执行程度, 是患者遵照医嘱正规服药的表现, 实质是患者行为与医嘱的一致性。主要包含了服药剂量准确、服药次数正确、按医生的要求定时服药、坚持长期不间断服药4个方面。

- RD. Association between oral 5-ASA adherence and health care utilization and costs among patients with active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 132 [PMID: 23006789 DOI: 10.1186/1471-230X-12-132]
- 8 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMra050100]
- 9 Bernick SJ, Kane S. Insight into the widespread problem of nonadherence to therapy in ulcerative colitis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 677-682 [PMID: 20594140 DOI: 10.1586/eci.10.28]
- 10 Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 837-844 [PMID: 19107771 DOI: 10.1002/ibd.20846]
- 11 Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013; 8: e80633 [PMID: 24312488 DOI: 10.1371/journal.pone.0080633]
- 12 Cervený P, Bortlík M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos PL, Lukás M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1244-1249 [PMID: 17538983 DOI: 10.1002/ibd.20189]
- 13 Sewitch MJ, Leffondré K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J Psychosom Res* 2004; 56: 323-332 [PMID: 15046970 DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00508-7]
- 14 López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-257 [PMID: 15982180]
- 15 Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 577-585 [PMID: 16480396 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02809.x]
- 16 Hommel KA, Baldassano RN. Brief report: Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 1005-1010 [PMID: 20026567 DOI: 10.1093/jpepsy/jsp126]
- 17 Selinger CP, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, Smith P, Lal S, Leong RW, McLaughlin J, Robinson A. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2199-2206 [PMID: 23899547 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6]
- 18 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, Dobkin PL. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1535-1544 [PMID: 12873575 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07522.x]
- 19 Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A, Pocobelli G. Complementary and alternative medicine use by Canadian patients with inflammatory bowel disease: results from a national survey. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1563-1568 [PMID: 12873578 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07519.x]
- 20 Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 916-936; discussion 937-938 [PMID: 17846042 DOI: 10.1093/jpepsy/jsm064]
- 21 Bermejo F, López-San Román A, Algaba A, Guerra I, Valer P, García-Garzón S, Piqueras B, Villa C, Bermejo A, Rodríguez-Agulló JL. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 422-426 [PMID: 21122538 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.01.005]
- 22 Bryant RV, Brain O, Travis SP. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 90-112 [PMID: 25523560 DOI: 10.3109/00365521.2014.968864]
- 23 Greenley RN, Stephens M, Doughty A, Raboin T, Kugathasan S. Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 36-41 [PMID: 19434722 DOI: 10.1002/ibd.20988]
- 24 Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Barriers to mesalamine adherence in patients with inflammatory bowel disease: a qualitative analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2014; 20: 309-314 [PMID: 24564811]
- 25 Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1417-1426 [PMID: 17437505 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01212.x]
- 26 Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, Franco J, Knox JF, Podoll J, Emmons J, Levy M, Binion DG. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1121-1125 [PMID: 15842588 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41598.x]
- 27 Schurman JV, Cushing CC, Carpenter E, Christenson K. Volitional and accidental nonadherence to pediatric inflammatory bowel disease treatment plans: initial investigation of associations with quality of life and disease activity. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 116-125 [PMID: 20498007 DOI: 10.1093/jpepsy/jsq046]
- 28 Boyle M, Ting A, Cury DB, Nanda K, Cheifetz AS, Moss A. Adherence to Rectal Mesalamine in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2873-2878 [PMID: 26313693 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000562]
- 29 Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 191-198 [PMID: 12869079]
- 30 Bernal I, Domènech E, Garcia-Planella E, Marín L, Mañosa M, Navarro M, Cabré E, Gassull MA. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2165-2169 [PMID: 17086434 DOI: 10.1007/s10620-006-9444-2]
- 31 D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for

- non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 166-172 [PMID: 17949472 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03555.x]
- 32 Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1233-1239 [PMID: 19177509 DOI: 10.1002/ibd.20883]
 - 33 Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Gendre JP. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1270-1276 [PMID: 21560190 DOI: 10.1002/ibd.21482]
 - 34 Jones SC, Gallacher B, Lobo AJ, Axon AT. A patient knowledge questionnaire in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 21-24 [PMID: 8409293]
 - 35 Casati J, Toner BB, de Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 26-31 [PMID: 10695609]
 - 36 Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Self-reported disease awareness--a questionnaire survey of ulcerative colitis patients. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 6-8 [PMID: 11206883]
 - 37 Dudley-Brown S, Nag A, Cullinan C, Ayers M, Hass S, Panjabi S. Health-related quality-of-life evaluation of crohn disease patients after receiving natalizumab therapy. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 327-339 [PMID: 19820441 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181bb1484]
 - 38 Larsson K, Löf L, Rönnblom A, Nordin K. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *J Psychosom Res* 2008; 64: 139-148 [PMID: 18222127 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.10.007]
 - 39 Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Ediger J, Pretorius T, Bernstein CN. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1575-1584 [PMID: 18512245 DOI: 10.1002/ibd.20511]
 - 40 Quan H, Present JW, Sutherland LR. Evaluation of educational programs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 356-362 [PMID: 14671484]
 - 41 Nahon S, Lahmek P, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, Colombel JF, Gendre JP. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2086-2091 [PMID: 22294486 DOI: 10.1002/ibd.22888]
 - 42 Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Treatment adherence in adolescents with inflammatory bowel disease: the collective impact of barriers to adherence and anxiety/depressive symptoms. *J Pediatr Psychol* 2012; 37: 282-291 [PMID: 22080456 DOI: 10.1093/jpepsy/jsr092]
 - 43 Spekhorst LM, Hummel TZ, Benninga MA, van Rhee PF, Kindermann A. Adherence to Oral Maintenance Treatment in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 264-270 [PMID: 26230905 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000924]
 - 44 Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 113-119 [PMID: 23932782 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.07.002]
 - 45 Fiese BH, Everhart RS. Medical adherence and childhood chronic illness: family daily management skills and emotional climate as emerging contributors. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 551-557 [PMID: 16969171 DOI: 10.1097/01.mop.0000245357.68207.9b]
 - 46 Mackner LM, Crandall WV. Oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1006-1012 [PMID: 16239847]
 - 47 Greenley RN, Kunz JH, Biank V, Martinez A, Miranda A, Noe J, Telega G, Tipnis NA, Werlin S, Stephens MC. Identifying youth nonadherence in clinical settings: data-based recommendations for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1254-1259 [PMID: 22689633 DOI: 10.1002/ibd.21859]
 - 48 Reed-Knight B, Lewis JD, Blount RL. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 308-317 [PMID: 20798185 DOI: 10.1093/jpepsy/jsq076]
 - 49 Ingerski LM, Baldassano RN, Denson LA, Hommel KA. Barriers to oral medication adherence for adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 683-691 [PMID: 19776229 DOI: 10.1093/jpepsy/jsp085]
 - 50 Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 525-539 [PMID: 19997092 DOI: 10.1038/ajg.2009.685]
 - 51 Feagins LA, Iqbal R, Spechler SJ. Case-control study of factors that trigger inflammatory bowel disease flares. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4329-4334 [PMID: 24764669 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4329]

同行评价

本文对IBD患者的服药依从性的相关因素进行了较为全面、清晰的总结,对临床进一步提高IBD患者治疗效果具有实际意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响

张惠锋, 王昆华

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 其治疗一直备受国内外学者的关注, 靶向治疗被认为是当前治疗转移性CRC最理想的方案, 而KRAS基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联, 因此, 明确KRAS基因的突变状态对EGFR单抗治疗CRC有重要意义。

张惠锋, 昆明理工大学生命科学与技术学院 云南省昆明市 650500

张惠锋, 云南省第一人民医院药学部 云南省昆明市 650031

王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

张惠锋, 主管药师, 主要从事肿瘤药理的研究。

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目, No. 2015FB100; 云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2014NS122。

作者贡献分布: 本文由张惠锋综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科; 云南省消化病研究所. laddie92@163.com

收稿日期: 2016-05-17

修回日期: 2016-06-01

接受日期: 2016-06-03

在线出版日期: 2016-06-28

Effect of KRAS mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer

Hui-Feng Zhang, Kun-Hua Wang

Hui-Feng Zhang, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Hui-Feng Zhang, Department of Pharmacology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Joint Special Fund of Department of Science and Technology of Yunnan Province-Kunming Medical University, No. 2015FB100; Health Science and Technology Plan Funded Projects of Yunnan Province, No. 2014NS122.

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. laddie92@163.com

Received: 2016-05-17

Revised: 2016-06-01

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-06-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. With the development of economy and the improvement of living standard in China, which have resulted in great changes in lifestyle and eating habits, the incidence of colorectal cancer has increased year by year. Among all treatments currently available, targeted therapy is considered to be the most ideal treatment for metastatic colorectal cancer. KRAS mutation is closely related to the efficacy of targeted therapy for colorectal cancer. Thus, it is important to clarify the KRAS mutation status before targeted therapy is considered. This paper mainly elaborates the effect of KRAS mutation status on the efficacy of epidermal growth factor receptor monoclonal antibody treatment of colorectal cancer with regard to the structure and function of KRAS gene, KRAS mutations and heterogeneity.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

Key Words: *KRAS* mutation; EGFR monoclonal antibody; Colorectal cancer

Zhang HF, Wang KH. Effect of *KRAS* mutation status on efficacy of EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2850-2855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2850.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2850>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一,随着我国经济发展和人民生活水平的不断提高,生活方式及饮食结构的改变, CRC的发病率呈逐年上升趋势。CRC的治疗一直备受国内外学者的关注,靶向治疗被认为是目前治疗转移性CRC最理想的方案,而*KRAS*基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联。因此,明确*KRAS*基因的突变对表皮生长因子受体单抗治疗CRC有重要意义。本文主要从*KRAS*基因结构与功能、*KRAS*基因的突变和异质性对表皮生长因子受体单抗治疗CRC的影响作用进行阐述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *KRAS*基因突变; EGFR单抗; 结直肠癌

核心提示: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的靶向治疗是目前治疗转移性CRC最理想的方案,而*KRAS*基因的突变与靶向治疗有着密切的关联。本文主要对*KRAS*基因结构与功能、*KRAS*基因的突变和异质性对EGFR单抗治疗CRC的影响作用进行了较为全面阐述。

张惠锋, 王昆华. *KRAS*基因的突变状态对EGFR单抗治疗结直肠癌的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2850-2855 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2850.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2850>

0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最为常见的恶性肿瘤之一,2012年CRC新增病例数分别位列男性和女性的第3、2位^[1,2]。我国随着经济发展和人民生活水平的不断提高,生活方式及饮食结构的改变, CRC的发病率呈逐年上升趋势,因而对他的治疗一直受到大家的关注^[3]。随着靶向药物表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单

抗的成功应用^[4], CRC的治疗进入了靶向治疗时代,然而EGFR单抗的有效性受其下游*KRAS*基因状态的影响^[5-11]。本文就*KRAS*基因的突变对EGFR单抗治疗CRC效果的影响作一综述。

1 *KRAS*基因的结构与功能

*KRAS*基因是*RAS*基因家族的主要成员之一,位于EGFR信号通路的下游。*RAS*基因最先发现是在Harvery鼠肉瘤病毒和Kirsten鼠肉瘤病毒中,随后,研究人员相继在大鼠、小鼠、人类的基因组上发现了同源的*RAS*基因^[12-14]。目前研究发现*RAS*家族的主要成员分别为: HRAS、KRAS和NRAS,其中KRAS与人类肿瘤发生的关系最为密切^[15,16]。*KRAS*基因位于人染色体的12p12,共有5个外显子(包括4个编码外显子和1个非编码外显子),共同编码189个氨基酸组成的RAS蛋白^[17,18],RAS蛋白又名p21蛋白,分子量为21 kDa。

RAS蛋白在功能上与G蛋白相似,除了具有与鸟苷酸结合的能力外,自身还具有弱GTPase活性。RAS蛋白属于膜结合型蛋白,当其与二磷酸鸟苷结合时为非活性状态,而当与三磷酸鸟苷结合时为活性状态。*KRAS*基因作为EGFR信号通路的下游基因,就像体内一个“开关”,当接受到外界传来的信号时,可以激活下游的信号通路(主要为RAS/MAPK和RAS/PIK3/AKT通路),从而调控细胞生长、增殖、分化等重要生理功能^[19-21]。

2 *KRAS*基因的突变与CRC的EGFR单抗治疗

近年来随着靶向药物逐渐应用于肿瘤的临床治疗, CRC的靶向治疗也向前迈出了重要的一步,靶向治疗模式被认为是目前治疗转移性CRC最理想的方案(该治疗方案明显延长了转移性CRC患者的生存时间)。治疗转移性CRC的靶向药物: EGFR单抗(如西妥昔单抗和帕尼单抗)的治疗效果与*KRAS*基因的突变状态有重要关系。突变型的KRAS无需EGFR接收信号能够自动活化该通路并启动下游信号的转导,因此,只有野生型*KRAS*基因的患者才能从EGFR单抗中获益,而突变型的患者则不能。*KRAS*基因的突变发生在CRC恶变的早期,以点突变为主,90%以上的突变位于2号外显子的第12、13位密码子和3号外显子的第61位密码子,也有研究发现在*KRAS*基因的第59、117等密码子有突变存在^[22-25]。

■ 研究前沿

目前靶向药物治疗转移性CRC被认为是最理想的方式,但*KRAS*基因突变的异质性会影响靶向药物的效果,如何克服肿瘤异质性防止肿瘤复发,亟待大家进一步研究。

■ 相关报道

由于CRC在不同组织部位的发展速度不一,导致*KRAS*基因的突变在CRC原发灶与转移灶、肿瘤内的不同区域之间产生异质性。Baldus等检测了*KRAS*基因在CRC原发灶、转移灶、原发灶瘤内的突变情况,发现*KRAS*基因在原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的异质性为10%,CRC原发灶与淋巴结之间的*KRAS*基因的异质性为31%。

创新盘点

本文主要介绍了*KRAS*基因结构与功能, 较为全面、深入的总结了*KRAS*基因的突变和异质性对EGFR单抗治疗CRC的影响作用。

Karapetis等^[26]通过对394例接受西妥昔单抗治疗的转移性CRC患者研究发现42.3%的患者存在*KRAS*基因突变。对*KRAS*野生型和突变型患者同时给予西妥昔单抗治疗后, *KRAS*野生型患者的无进展, 存活时间明显延长, 而*KRAS*突变型患者与没有接受西妥昔单抗治疗的患者在存活时间上没有显著。Amado等^[27]为了验证*KRAS*基因的状态对帕尼单抗治疗转移性CRC患者的影响, 采用RT-PCR检测了427例CRC患者的第12和13密码子的7个突变位点(Gly12Asp、Gly12Ala、Gly12Val、Gly12Ser、Gly12Arg、Gly12Cys、Gly13Asp), 结果发现43% CRC患者有*KRAS*基因突变。*KRAS*野生型组在用了帕尼单抗治疗后比*KRAS*突变型组无进展, 存活时间明显延长。*KRAS*野生型组中位生存时间为12.3 wk, 但*KRAS*突变型组的中位生存时间只有7.3 wk, 且该组患者对帕尼单抗治疗后的反应率为0%。其他学者研究结果显示与上述一致, 当CRC患者*KRAS*基因为野生型时, 对西妥昔单抗治疗敏感, 而当*KRAS*基因发生突时, 则对西妥昔单抗治疗不敏感^[27-33]。因此, *KRAS*基因的状态对EGFR单抗治疗的敏感性有着重要意义, 在决定使用西妥昔单抗靶向治疗之前, 首先应检测*KRAS*基因的突变状态, 以决定患者是否适合使用指针的方能使用抗EGFR抗体治疗^[34-38]。

3 *KRAS*基因的异质性与CRC的EGFR单抗治疗

由于CRC在不同组织部位的发展速度不一, 导致由*KRAS*基因的突变时产生的CRC原发灶与转移灶、肿瘤不同区域之间的异质性。Balduis等^[39]采用测序的方法, 分别检测了*KRAS*基因在CRC原发灶(分别在中心位置和周边的不同空间位置取3个样本)、转移灶、原发灶瘤内的突变情况, 发现*KRAS*基因在CRC原发灶的突变率为41%, CRC原发灶瘤内*KRAS*基因突变的异质性为8%, CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的异质性为10%, CRC原发灶与淋巴结之间的*KRAS*基因的异质性为31%。Watanabe等^[40]的研究得到了与上述研究一致的结果, *KRAS*基因在原发灶的突变率为34.9%, CRC原发灶与转移灶之间的*KRAS*基因的异质性为11.6%。为了研究CRC原发灶与不同转移灶之间*KRAS*基因的异质性, Kim等^[41]对143位韩国人的*KRAS*基因的第12、

13、61密码子在不同突变情况进行了分析, 结果显示CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因总的异质性为17.5%。尽管远处转移的器官不同, 但是各个转移灶和CRC原发灶之间的异质性没有差异, CRC原发灶与肝、肺、腹膜、淋巴结、卵巢转移灶之间的异质性分别为10.6%、32.4%、13.3%、11.8%、18.2%。但也有研究报道CRC原发灶与转移灶之间*KRAS*基因的突变情况一致, 没有*KRAS*基因突变的异质性存在^[42,43]。由于CRC的*KRAS*基因存在原发灶与转移灶之间的异质性, 因此容易导致EGFR单抗的耐药; 同时CRC的*KRAS*基因存在不同空间位置的异质性, CRC某一个区域*KRAS*基因的状态并不能代表整个肿瘤*KRAS*基因的状态, *KRAS*基因突变的检测可能是假阴性, 因此也会影响EGFR单抗对CRC的治疗^[44-49]。

4 结论

目前CRC可通过手术切除、化疗、放疗、靶向治疗等多种方式进行治疗, EGFR单抗药物的出现对治疗转移性CRC具有里程碑的意义, 相比传统化疗药物有明显优势, 但同时他也存在一些不足之处。如当CRC患者存在*KRAS*基因的突变时, 对EGFR单抗治疗的反应较差; *KRAS*基因的突变在CRC原发灶与转移灶之间存在异质性时, 采用EGFR单抗治疗易产生耐药和复发。因而, 提高EGFR单抗的疗效, 减少CRC患者的耐药和复发, 需要我们进一步深入的研究。

5 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- 3 Li M, Gu J. Changing patterns of colorectal cancer in China over a period of 20 years. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4685-4688 [PMID: 16094710 DOI: 10.3748/wjg.v11.i30.4685]
- 4 Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K. [Anti-EGFR antibody therapy for colorectal cancer]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 2152-2158 [PMID: 23259389]
- 5 Li XX, Liang L, Huang LY, Cai SJ. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7022-7035 [PMID: 26078581 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7022]
- 6 Li X, Pezeshkpour G, Phan RT. *KRAS* mutation status impacts diagnosis and treatment decision

- in a patient with two colon tumours: a case report. *J Clin Pathol* 2015; 68: 83-85 [PMID: 25313410 DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202591]
- 7 Shan L, Li M, Ma J, Zhang H. PCR-based assays versus direct sequencing for evaluating the effect of KRAS status on anti-EGFR treatment response in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107926 [PMID: 25260023 DOI: 10.1371/journal.pone.0107926]
 - 8 Kishiki T, Ohnishi H, Masaki T, Ohtsuka K, Ohkura Y, Furuse J, Sugiyama M, Watanabe T. Impact of genetic profiles on the efficacy of anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal cancer with KRAS mutation. *Oncol Rep* 2014; 32: 57-64 [PMID: 24839940 DOI: 10.3892/or.2014.3179]
 - 9 Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 852-864 [PMID: 24666267 DOI: 10.3109/0284186X]
 - 10 Yu S, Xiao X, Lu J, Qian X, Liu B, Feng J. Colorectal cancer patients with low abundance of KRAS mutation may benefit from EGFR antibody therapy. *PLoS One* 2013; 8: e68022 [PMID: 23874486 DOI: 10.1371/journal.pone.0068022]
 - 11 Tougeron D, Cortes U, Ferru A, Villalva C, Silvain C, Tourani JM, Levillain P, Karayan-Tapon L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and KRAS mutations during chemotherapy plus anti-EGFR monoclonal antibody treatment in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 397-403 [PMID: 23765179 DOI: 10.1007/s00280-013-2211-0]
 - 12 Chang EH, Gonda MA, Ellis RW, Scolnick EM, Lowy DR. Human genome contains four genes homologous to transforming genes of Harvey and Kirsten murine sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4848-4852 [PMID: 6289320 DOI: 10.1073/pnas.79.16.4848]
 - 13 DeFeo D, Gonda MA, Young HA, Chang EH, Lowy DR, Scolnick EM, Ellis RW. Analysis of two divergent rat genomic clones homologous to the transforming gene of Harvey murine sarcoma virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3328-3332 [PMID: 6267583 DOI: 10.1073/pnas.78.6.3328]
 - 14 Ellis RW, DeFeo D, Furth ME, Scolnick EM. Mouse cells contain two distinct ras gene mRNA species that can be translated into a p21 onc protein. *Mol Cell Biol* 1982; 2: 1339-1345 [PMID: 6131379 DOI: 10.1128/MCB.2.11.1339]
 - 15 Hall A, Marshall CJ, Spurr NK, Weiss RA. Identification of transforming gene in two human sarcoma cell lines as a new member of the ras gene family located on chromosome 1. *Nature* 1983; 303: 396-400 [PMID: 6304521 DOI: 10.1038/303396a0]
 - 16 Murray MJ, Cunningham JM, Parada LF, Dautry F, Lebowitz P, Weinberg RA. The HL-60 transforming sequence: a ras oncogene coexisting with altered myc genes in hematopoietic tumors. *Cell* 1983; 33: 749-757 [PMID: 6683594 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90017-X]
 - 17 Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 4682-4689
 - 18 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]
 - 19 Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 11-22 [PMID: 12509763 DOI: 10.1038/nrc969]
 - 20 Colicelli J. Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Sci STKE* 2004; 2004: RE13 [PMID: 15367757 DOI: 10.1126/stke.2502004re13]
 - 21 Li M, Zhang Z, Li X, Ye J, Wu X, Tan Z, Liu C, Shen B, Wang XA, Wu W, Zhou D, Zhang D, Wang T, Liu B, Qu K, Ding Q, Weng H, Ding Q, Mu J, Shu Y, Bao R, Cao Y, Chen P, Liu T, Jiang L, Hu Y, Dong P, Gu J, Lu W, Shi W, Lu J, Gong W, Tang Z, Zhang Y, Wang X, Chin YE, Weng X, Zhang H, Tang W, Zheng Y, He L, Wang H, Liu Y, Liu Y. Whole-exome and targeted gene sequencing of gallbladder carcinoma identifies recurrent mutations in the ErbB pathway. *Nat Genet* 2014; 46: 872-876 [PMID: 24997986 DOI: 10.1038/ng.3030]
 - 22 Gorukmez O, Yakut T, Gorukmez O, Sag SO, Karkucak M, Kanat O. Distribution of KRAS and BRAF Mutations in Metastatic Colorectal Cancers in Turkish Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 1175-1179 [PMID: 27039744 DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.1175]
 - 23 Edkins S, O'Meara S, Parker A, Stevens C, Reis M, Jones S, Greenman C, Davies H, Dalgliesh G, Forbes S, Hunter C, Smith R, Stephens P, Goldstraw P, Nicholson A, Chan TL, Velculescu VE, Yuen ST, Leung SY, Stratton MR, Futreal PA. Recurrent KRAS codon 146 mutations in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 928-932 [PMID: 16969076 DOI: 10.4161/cbt.5.8.3251]
 - 24 Janakiraman M, Vakiani E, Zeng Z, Pratilas CA, Taylor BS, Chitale D, Halilovic E, Wilson M, Huberman K, Ricarte Filho JC, Persaud Y, Levine DA, Fagin JA, Jhanwar SC, Mariadason JM, Lash A, Ladanyi M, Saltz LB, Heguy A, Paty PB, Solit DB. Genomic and biological characterization of exon 4 KRAS mutations in human cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 5901-5911 [PMID: 20570890 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0192]
 - 25 Smith G, Bounds R, Wolf H, Steele RJ, Carey FA, Wolf CR. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. *Br J Cancer* 2010; 102: 693-703 [PMID: 20147967 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605534]
 - 26 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765 [PMID: 18946061 DOI: 10.1056/

应用要点

由于CRC的KRAS基因存在原发灶与转移灶之间的异质性, 容易导致EGFR单抗耐药. 因此克服CRC的异质性, 对防止肿瘤的复发、延长生存期具有重要意义.

■ 名词解释

EGFR单抗: 即表皮生长因子受体单克隆抗体, 属肿瘤靶向治疗药物, 通过竞争性的抑制内源性配体, 阻断其与胞外受体相关酶的磷酸化, 进而阻断其下游的信号传导通路, 起到直接抑制肿瘤细胞生长作用。主要用于CRC、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗。

- NEJMoa0804385]
- 27 Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634 [PMID: 18316791 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116]
- 28 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Vermorken JB, De Hertogh G, De Roock W, Nippgen J, von Heydebreck A, Stroh C, Van Cutsem E. Relationship of efficacy with *KRAS* status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan(q2w) and escalating doses of cetuximab(q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001
- 29 Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J and Köhne C. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 4000
- 30 Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. *KRAS* status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2
- 31 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT. *KRAS* status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4000
- 32 Smits KM, Cleven AH, Weijenberg MP, Hughes LA, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. Pharmacopigenomics in colorectal cancer: a step forward in predicting prognosis and treatment response. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1903-1916 [PMID: 19072647 DOI: 10.2217/14622416.9.12.1903]
- 33 Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Benson AB, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Fuchs CS. *KRAS* mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7322-7329 [PMID: 19934290 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1570]
- 34 Roberts PJ, Stinchcombe TE. *KRAS* mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013; 31: 1112-1121 [PMID: 23401440 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0454]
- 35 Kimura T, Okamoto K, Miyamoto H, Kimura M, Kitamura S, Takenaka H, Muguruma N, Okahisa T, Aoyagi E, Kajimoto M, Tsuji Y, Kogawa T, Tsuji A, Takayama T. Clinical benefit of high-sensitivity *KRAS* mutation testing in metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR antibody therapy. *Oncology* 2012; 82: 298-304 [PMID: 22555244 DOI: 10.1159/000336792]
- 36 Gajate P, Sastre J, Bando I, Alonso T, Cillero L, Sanz J, Caldés T, Díaz-Rubio E. Influence of *KRAS* p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 291-296 [PMID: 22537608 DOI: 10.1016/j.clcc.2012.02.003]
- 38 Aubin F, Gill S, Burkes R, Colwell B, Kamel-Reid S, Koski S, Pollett A, Samson B, Tehfe M, Wong R, Young S, Soulières D. Canadian Expert Group consensus recommendations: *KRAS* testing in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011; 18: e180-e184 [PMID: 21874108]
- 39 Baldus SE, Schaefer KL, Engers R, Hartleb D, Stoecklein NH, Gabbert HE. Prevalence and heterogeneity of *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 790-799 [PMID: 20103678 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2446]
- 40 Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Shibuya H, Eshima K. Heterogeneity of *KRAS* status may explain the subset of discordant *KRAS* status between primary and metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1170-1178 [PMID: 21825899 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821d37a3]
- 41 Kim MJ, Lee HS, Kim JH, Kim YJ, Kwon JH, Lee JO, Bang SM, Park KU, Kim DW, Kang SB, Kim JS, Lee JS, Lee KW. Different metastatic pattern according to the *KRAS* mutational status and site-specific discordance of *KRAS* status in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 347 [PMID: 22876814 DOI: 10.1186/1471-2407-12-347]
- 42 Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE, Scott SN, McDermott G, Shah RH, Kania K, Viale A, Oschwald DM, Vacic V, Emde AK, Cercek A, Yaeger R, Kemeny NE, Saltz LB, Shia J, D'Angelica MI, Weiser MR, Solit DB, Berger MF. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol* 2014; 15: 454 [PMID: 25164765 DOI: 10.1186/s13059-014-0454-7]
- 43 Jo P, König A, Schirmer M, Kitz J, Conradi LC, Azizian A, Bernhardt M, Wolff HA, Grade M, Ghadimi M, Ströbel P, Schildhaus HU, Gaedcke J. Heterogeneity of *KRAS* Mutation Status in Rectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0153278 [PMID: 27064574 DOI: 10.1371/journal.pone.0153278]
- 44 He Q, Xu Q, Wu W, Chen L, Sun W, Ying J. Comparison of *KRAS* and *PIK3CA* gene status between primary tumors and paired metastases in colorectal cancer. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 2329-2335 [PMID: 27143928 DOI: 10.2147/OTT.S97668]
- 45 Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Overcoming Resistance to Anti-EGFR Therapy in Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015: e149-e156 [PMID: 25993166 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e149]
- 46 Mao C, Wu XY, Yang ZY, Threapleton DE, Yuan JQ, Yu YY, Tang JL. Concordant analysis of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* mutations, and *PTEN* expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep* 2015; 5: 8065 [PMID: 25639985 DOI: 10.1038/srep08065]
- 47 Paliogiannis P, Cossu A, Tanda F, Palmieri G,

- Palomba G. *KRAS* mutational concordance between primary and metastatic colorectal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1422-1426 [PMID: 25202344]
- 48 Lee SY, Haq F, Kim D, Jun C, Jo HJ, Ahn SM, Lee WS. Comparative genomic analysis of primary and synchronous metastatic colorectal cancers.

- PLoS One* 2014; 9: e90459 [PMID: 24599305 DOI: 10.1371/journal.pone.0090459]
- 49 Li Z, Jin K, Lan H, Teng L. Heterogeneity in primary colorectal cancer and its corresponding metastases: a potential reason of EGFR-targeted therapy failure? *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 411-416 [PMID: 21661405]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



同行评价
本文提出*KRAS*基因的突变与CRC的靶向治疗有着密切的关联, 并就*KRAS*基因的突变状态对EGFR单抗治疗CRC效果的进行了较为深入、详尽的综述。选题有应用意义, 具有一定的科学性。

谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题

李庆, 雷招宝

■背景资料

国内有关文献在讨论质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)与促动力药联合治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)时认为可增加疗效,但促动力药可“加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,故两药至少应间隔1-2 h服用”。这种观点会给临床医生处方用药和药师评价处方用药的合理性带来误解,无所适从。

李庆, 雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

李庆, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

作者贡献分布: 论文题目、书写格式、内容的确定以及论文的审校、修改由雷招宝完成; 查找资料与撰写论文由李庆完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云大道553号, 江西省丰城市人民医院药剂科。fcszlb@163.com
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2016-05-02

修回日期: 2016-05-12

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-28

Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions

Qing Li, Zhao-Bao Lei

Qing Li, Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun Street, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. fcszlb@163.com.

Received: 2016-05-02

Revised: 2016-05-12

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-28

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a group of preferred medicines for treating acid related diseases. Prokinetic drugs are widely used in gastroesophageal reflux disease and diseases caused by gastrointestinal motility. The

combined use of PPIs and prokinetic drugs has been considered irrational when some authors discuss the clinical rational use of PPIs and prokinetic drugs, and they recommended that PPI and prokinetic drugs should not be taken at the same time, but should be separated by 1-2 h. This is somewhat misleading for clinicians to prescribe medicines and pharmacists to evaluate the rational use of the drugs. In this paper, we discuss the feasibility and cautions of combined use of PPIs and prokinetic drugs, to provide a reference for clinicians and pharmacists.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Prokinetic drugs; Combined use of drugs; Rational use of drug

Li Q, Lei ZB. Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2856>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病的首选药物。促动力药在胃食管反流和胃肠动力不足所致的疾病中应用广泛。但国内部分作者在讨论PPI与促动力药临床合理用药问题时认为两类药物不可同时服用,使得临床医生用药和临床药师进行处方合理用药评价时产生误解,无所适从。本文就PPI和促动力药能否合用,以及联合应用时应注意的问题进行讨论,供临床医生和药师参考。

■同行评议者

王荣福, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院核医学科; 姚继红, 教授, 大连医科大学药学院

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 促动力药; 联合用药; 合理用药

核心提示: 本文针对国内部分作者认为促动力药加快胃排空, 不利于质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的胃内滞留, 而影响PPI吸收的问题, 从PPI的吸收部位、发挥药理作用的部位以及两类药物联合应用应注意的问题进行了讨论。

李庆, 雷招宝. 谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2856>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的发现与临床应用是酸相关疾病治疗领域里具有划时代意义的里程碑. 自1989年第一个PPI奥美拉唑(Omeprazole)问世至今, 相继有兰索拉唑(Lansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、右兰索拉唑、艾普拉唑等多个PPI上市^[1-3]. 抑酸药与促动力药是目前治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)最常用的联合治疗方法^[4,5], 其中PPI与多潘立酮或莫沙必利合用的疗效较为明显, 轻度的GERD可单独选用PPI或促动力药, 中度GERD宜采用PPI和促动力药联用, 重度GERD宜加大PPI口服剂量, 或PPI与促动力药联合使用^[4]. 促动力药和PPI都是治疗功能性消化不良的一线药物, 与进餐相关的消化不良(如餐后不适综合征)可首选促动力剂或合用抑酸剂; 非进餐相关的酸相关性消化不良可选用抑酸剂, 必要时合用促动力剂^[6,7]. 但国内有关文献在讨论PPI与促动力药(如多潘立酮)合用治疗GERD时认为可增加疗效, 但促动力药可“加速胃肠蠕动, 使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收, 因此两药至少应间隔1-2 h”^[8-11], 这种观点会给临床医生处方用药和临床药师评价处方用药的合理性时容易带来误解, 无所适从. 因此, 本文作者从PPI的药剂学与体内抑酸作用机制等方面对此进行分析, 供临床医师和药师参考.

1 PPI的稳定性

PPI都是弱碱性药物, 对酸均不稳定(酸稳定顺序为: 泮托拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑^[1,2,12]), 口服会被胃酸破坏, 所以必须采用肠溶制剂以确保在胃内不降解^[13]. PPI也不能通过与胃的直接接触发挥疗效, 不论口服还是静脉给药, 都必须经血液循环到达胃壁细胞后, 在壁细胞泌酸小管的酸性环境下解离为次磺酰胺(sulfenamide), 再与质子泵上的半胱氨酸SH残基以共价结合形成复杂的化合物而不可逆地抑制胃酸分泌^[1,2,12,14]. 故目前国内外临床上使用的PPI口服制剂都是肠溶制剂. 认为PPI“在胃内吸收以及促动力药加速胃排空而减少PPI吸收”的说法^[8-11]是不成立的, 必须予以澄清. 相反, PPI肠溶制剂口服时不能嚼碎或碾碎, 应整片或整粒吞服, 以免破坏肠溶衣膜, 导致药物在胃内释放并降解.

PPI中埃索美拉唑镁肠溶片属于例外. 该药是采用了多元微粒系统技术制备的极小微丸, 微丸包肠溶衣通过直接压片制得肠溶多颗粒系统型片剂, 口服后在肠道内均匀分散成肠溶微丸, 能有效避免因局部药物浓度过高导致的肠黏膜刺激, 有利于药物吸收, 提高生物利用度. 因此, 埃索美拉唑镁肠溶片为缓释多单元片剂, 可以掰开服用或分散于不含碳酸盐的水中服用^[15].

2 PPI的吸收部位

PPI口服后在胃内不崩解, 其崩解、吸收的部位在十二指肠和小肠^[1,2,14-16], 吸收入血后再转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 故PPI制剂口服后在胃中不崩解、不溶出、不破坏是确保其达到十二指肠与小肠进而被吸收的关键. 因此, 认为PPI在胃内停留、被吸收的说法^[8-11]是不成立的, 有必要进行纠正.

3 PPI体内活化与发挥药理作用的部位

PPI都是前体药物, 原型药物并不能抑制质子泵, 即不是原药发挥药理作用. PPI在十二指肠与小肠被吸收入血后被转运至胃壁细胞, 要在pH≤4的环境中才能被活化(因奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑的pKa = 4.0, 雷贝拉唑的pKa = 5.0), 但这种酸性环境只有在胃壁细胞内才有^[1,2]. PPI在胃壁细胞的泌酸小管中大量浓集、转化为带有四环结构的永久阳离子化

■ 研发前沿

本文从PPI的吸收部位、药理作用部位以及两类药物联合使用相互作用和安全性方面进行了阐述.

■ 相关报道

国内外文献对PPI的临床药理学和药效学的研究比较透彻, 结果比较一致, 对PPI与促动力药合用的有效性与安全性问题也有较多研究报道. 但对两类药物联合应用的时机、疗程以及相互作用问题研究不多.

■ 创新盘点

本文从PPI和促动力药联合应用的时机、相互作用以及不良反应等方面进行了阐述。

合物一次磺酰胺(活性成分), 次磺酰胺再与暴露在泌酸小管管腔面上的活性质子泵的半胱氨酸SH残基反应, 形成共键化合物, 不可逆地抑制活性质子泵的活性, 但对无活性(静止型)的质子泵无抑制作用。与其他前体药物的活化过程不同, PPI的活化无需酶的催化, 仅需酸性环境便可完成, 并且是酸度越高, 活化速率越快^[14]。但次磺酰胺在pH 7.0的中性环境中极不稳定, 在细胞质中半衰期以毫秒计, 不可能像PPI那样经十二指肠和小肠吸收入血后经胃壁细胞胞质到达泌酸小管, 即次磺酰胺不能从胃外转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 只有在胃内的泌酸小管内生成才能发挥抑制质子泵的作用^[1,2,14]。同时由于次磺酰胺是永久性阳离子, 众所周知极性分子是不能跨越细胞膜的脂质双层结构进而扩散进入胃壁细胞的泌酸小管的; 在体内次磺酰胺可与胞质中的硫醇类物质如谷胱甘肽反应, 从而失去结合质子泵的能力。

PPI的药理作用对胃内pH值具有依赖性, 就是说PPI抑制胃酸分泌具有自限性, 即存在PPI→抑制质子泵→胃内pH值升高→PPI活化速率降低→质子泵被抑制的作用减弱。在特定pH值条件下, PPI活化的速度是不同的, 速度从高到低的次序是雷贝拉唑>奥美拉唑=埃索美拉唑=兰索拉唑>泮托拉唑, 这与PPI的pKa值有关。与对酸稳定性的顺序相反, PPI的pKa值越大, 则活化速度越快^[1,2,12,14]。

4 PPI与促动力药联合使用问题

PPI与促动力药能否联合使用主要由其所治疗的疾病所决定。首先, 治疗GERD时PPI与促动力药联合使用^[3]效果最佳, 国内外临床报道最多^[16-22]。尽管存在患者对治疗的依从性降低而导致复发率高、需要较长时间用药的问题, 但联合用药对缓解GERD临床症状具有立竿见影的效果; 其次, 在治疗功能性消化不良中也可将PPI与促动力药联合使用, 其中以莫沙必利与PPI联合使用的报道较多^[23-27]。

5 PPI与促动力药合用应注意的问题

5.1 联合用药的药品品种选择问题 PPI的品种选择比较容易, 因为PPI不同品种在治疗GERD和功能性消化不良方面的疗效差别不大^[23]。但从成本-效益、维持24 h胃内pH值在某一最佳值的时间百分数、药物相互作用影响的程度等方面考虑, 雷贝拉唑和埃索美拉唑分别与多

潘立酮或莫沙必利联合可能是较佳选择^[7,18-22]。甲氧氯普胺疗效肯定, 又是美国FDA批准治疗糖尿病胃轻瘫和GERD的唯一促动力药物^[23,24], 但不良反应较多, 现已少用。多潘立酮疗效肯定, 是国家基本药物和OTC药物, 价格低廉, 是目前临床医生首选的促动力药。莫沙必利等较新的促动力药也可供选择, 如PPI治疗非糜烂性反流病方案中加入莫沙必利可达到加快胃排空、改善胃食管反流症状的良好效果^[25]。

5.2 注意联合用药的时间与疗程问题 PPI一般是每日口服一次, 早餐前30 min空腹口服, 此时的胃内pH值正好符合活化PPI的酸度^[1,2,12,28,29]。食物可刺激胃泌素的分泌, 服用PPI后再进食有助于PPI吸收入血到达胃壁细胞泌酸小管内的活化, 禁食状态(5 h)下服用PPI常常导致治疗的失败^[30]。西方国家一般推荐PPI餐前服用, 但日本医生一般推荐餐后服药, 这可能降低PPI的抑酸效果。国内外有关文献^[1,13,28,31]在描述PPI口服的时间上也不尽一致, 如泮托拉唑片早餐前或早餐间用少量水送服, 不可嚼碎; 雷贝拉唑片早晨服用, 必须吞服; 埃索美拉唑饭前服药的抑酸效果比饭后更强, 故埃索美拉唑片应至少于餐前1 h整片吞服, 不应嚼碎或压碎。

然而, 促动力药也是饭前15-30 min服用。故就出现一个哪个药先服哪个药后服的问题。由于促动力药有助于PPI快速到达十二指肠与小肠被吸收入血, 故从理论上推测, 应该是促动力药先服, 15-30 min后再服用PPI, 即促动力药应在早餐前45-60 min服用, PPI早餐前30 min服用。如果PPI在晚饭前30 min加服1次(如奥美拉唑等PPI每日使用双倍标准剂量时就应分2次服用), 也是晚餐前45-60 min服用促动力药, 然后再服PPI。

Furuta等^[28]以交叉设计的方式在15例幽门螺杆菌阴性的健康志愿者中研究比较了饭前和饭后给予雷贝拉唑(10 mg)和埃索美拉唑(20 mg)共7 d对胃内pH值的影响。结果显示, 餐前服用埃索美拉唑比餐后具有更强的抑酸作用, 其24 h内pH值>4.0的时间的百分数从餐后的45.3%增加至餐后的54.4%, 白天pH值>4.0的时间百分数从51.4%增至66.5%($P = 0.05$)。相反, 雷贝拉唑的抑酸效果不受给药时间的影响。故埃索美拉唑应餐前服药, 雷贝拉唑餐前或餐后服药均可。Miner等^[29]在一个研究中比较了5种PPI早餐前30 min口服1次后第5天24 h内胃

内平均pH值以及1 d内胃内pH值>4.0时间百分数, 结果表明埃索美拉唑24h内胃内pH值>4.0时间最长. 赵明等^[32]的研究表明, 清晨和睡前1 h口服雷贝拉唑(联合阿莫西林克拉维酸钾)治疗消化性溃疡的痊愈率(93.3%)明显高于早餐后和睡前1 h口服时的痊愈率(62.5%, $P<0.05$). 由于夜间胃内pH值(夜间胃酸合成增加)比白天要低, 胃酸分泌量比白天多. 因此, 每天早晨6:30和每晚19:30给药, 可较好地控制和减少夜间和清晨胃内pH值偏低的问题, 更好地缓解患者的临床症状, 有利于病情恢复. 雷贝拉唑的抑酸效果不受食物影响, 埃索美拉唑等其他PPI活化成次磺酰胺所需的氢离子浓度比较高, 餐前服用效果更好.

PPI治疗GERD时一般经过常规或加倍剂量治疗8 wk后大多数患者的临床症状可完全缓解, 糜烂性食管炎得到愈合. 但由于食管下括约肌的张力未得到根本改善, 故停药后近80%GERD患者在半年内复发, 故推荐在愈合后继续维持治疗1 mo. 若停药后仍有复发, 可再次用药, 得到缓解后按需(on demand)任选一种PPI维持治疗, 可部分克服酸反跳问题^[31,33]. 对部分需要严格控制胃酸分泌的患者, 可在早晨服用1次PPI的基础上, 晚上加服1次 H_2 -受体拮抗剂, 可预防夜间酸突破的现象^[34].

5.3 注意联合用药中的药物相互作用问题 关于PPI与促动力药之间产生不良药物相互作用的报道不多. 据报道^[35], 奥美拉唑不会影响马来酸多潘立酮的吸收, 但会适度降低多潘立酮游离碱制剂的吸收率, C_{max} 降低约25.9%($P<0.05$). 因此, 奥美拉唑与多潘立酮游离碱联合使用时应注意这一问题. 另外, 莫沙必利由于可促进胃排空, 使雷贝拉唑的 C_{max} 缩短和生物利用度提高^[36]; 西沙必利对泮托拉唑的药物动力学无影响, 莫沙必利与奥美拉唑合用得到了有利的药物相互作用结果^[37]. 有临床研究发现, 莫沙必利加入到PPI治疗GERD的治疗方案中在有效缩短胃排空时间的同时, 还能有效预防PPI引起的血浆胃泌素水平的升高, 对患者的治疗产生有利影响^[38]. 老年人宜优先选用与其他常用药物相互作用较少的PPI, 如泮托拉唑和雷贝拉唑^[37].

5.4 注意监测联合用药中的不良反应 奥美拉唑是最早上市的PPI, 使用量最大, 因而不良反应的报道也最多^[39]. PPI短期使用耐受性良好, 总

不良反应发生率约1%-3%, 且PPI之间无明显差别. 常见的不良反应有头痛、腹泻、恶心、头晕、瘙痒、皮疹, 是一类安全性比较高的药物. 但PPI长期有潜在安全风险, 如可致骨折、感染增加、维生素 B_{12} 缺乏、低镁血症、促进萎缩性胃炎的发生或发展、致间质性肾炎和显微镜结肠炎, 致严重的皮肤过敏反应等^[40].

促动力药各品种之间不良反应的类型及其严重程度相差很大, 临床研究与病例报道也比较多. 甲氧氯普胺可致锥体外系反应等急性和慢性的神经系统反应, 且容易产生误诊误治, 故其剂量应严格限制, 不宜长期、大剂量使用^[41,42]. 多潘立酮不透过血脑屏障, 无锥体外系反应, 但长期服用个别患者可出现乳房胀痛或溢乳现象^[41]. 多潘立酮引起急性肌张力障碍也有报道^[43]. 值得警惕的是, 多潘立酮对心脏有严重影响, 可致QT间期延长和心律失常, 严重者可引起心脏猝死^[44,45]. 因此建议成人和体质量超过35 kg的青少年每日最多口服给药3次, 每次10 mg.

与甲氧氯普胺和多潘立酮相比, 莫沙必利的安全性较高, 无锥体外系反应、溢乳和心脏不良反应^[7], 在治疗剂量下, 短期应用的不良反应发生率较低且较轻微, 最常见的不良反应为乏力、腹泻、腹痛、头晕、头痛、皮疹、失眠等, 无论是单独使用还是与PPI联合应用, 成人及儿童的耐受性均属良好^[46-51].

6 结论

PPI的吸收部位在十二指肠和小肠, 在胃壁细胞的泌酸小管活化方可发挥药理作用. 治疗GERD和功能性消化不良等酸相关性疾病时, PPI可与促动力药合用. 促动力药加快胃排空, 有助于PPI快速进入十二指肠和小肠的吸收部位, 因而更快地发挥抑酸作用. 两类药物联合应用的耐受性良好, 合用时注意药物品种的选择(尤其是促动力药的选择), 密切监测联合用药中的不良反应, 确保患者用药安全、有效.

7 参考文献

- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 119-131 [PMID: 23512128]

应用要点

本文对临床医生处方用药和药师评价处方用药合理性方面具有参考价值.

■名词解释

药物相互作用: 主要是探讨两种或两种以上的药物通过相同或不同给药途径、同时或先后给药在体内所发生的联合效应。可分为药效学相互作用和药动学相互作用。PPI与促动力药主要存在药动学方面的相互作用, 促动力药可加快PPI的吸收而有利于PPI的抑酸作用的发挥。

- 3 Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5119-5123 [PMID: 24803828 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371]
- 4 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1899-1901
- 5 Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, Galvis-García ES, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arámbula M, Orozco-Gamiz A, Tamayo de-la-Cuesta JL, Mateos G, Jiménez A, Sáez A, Vargas JA. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: "a custom-tailored therapeutic regimen". *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 367-378 [PMID: 22849498 DOI: 10.4321/S1130-01082012000700006]
- 6 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/s00535-014-1022-3]
- 7 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识. *中华老年医学杂志* 2015; 34: 698-705
- 8 赵大贵, 袁川江, 张晋丹. 2169张门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *中国药业* 2014; 23: 50-51
- 9 卢小兰, 陈静, 黄富宏, 袁园. 某院门诊急诊1537张质子泵抑制剂处方分析. *中国药业* 2015; 24: 62-64
- 10 陈玲园, 黄天国, 宋爱华. 门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *临床合理用药* 2011; 4: 123-124
- 11 姚苏宁, 严小惠. 综合性医院门诊质子泵抑制剂合理用药情况分析. *中国全科医学* 2012; 15: 1882-1884
- 12 Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-534 [PMID: 19006606]
- 13 丁庆明, 陆进. 质子泵抑制剂注射剂型的稳定性和安全性. *药品评价* 2012; 9: 24-27
- 14 许国铭, 钟捷. 质子泵抑制剂—基础与临床. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2004: 24-38
- 15 徐飞, 兰昌云, 陈博, 王张. 埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片的制备及体外释放度研究. *中国药房* 2014; 25: 1969-1972
- 16 Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 391631 [PMID: 22844607 DOI: 10.5402/2012/391631]
- 17 van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-935 [PMID: 21464183 DOI: 10.1542/peds.2010-2719]
- 18 季代金, 黄茂涛, 余宁, 赵悦, 陈勇. NERD患者埃索美拉唑联合莫沙必利与加强生活方式干预对照研究 112例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1650-1653
- 19 曾云波, 程远. 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5130-5135
- 20 上海市医学会消化分会胃肠动力学组. 多中心临床观察雷贝拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的症状缓解情况. *中华消化杂志* 2011; 31: 761-765
- 21 Vela MF. Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 121-133 [PMID: 24503363]
- 22 Shahani S, Sawant P, Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastro-oesophageal reflux disease. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 264, 266, 268 [PMID: 18828350]
- 23 Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14: 623-625 [PMID: 23957752 DOI: 10.1111/1751-2980.12094]
- 24 Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 20: 221-233 [PMID: 25645940 DOI: 10.1517/14728214.2015.1009827]
- 25 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Tanaka Y, Kawami N, Gudis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413-421 [PMID: 19997942]
- 26 Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 25 [PMID: 22448810 DOI: 10.1186/1471-230X-12-25]
- 27 Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1035-1041 [PMID: 23053900]
- 28 Furuta K, Adachi K, Aimi M, Shimura S, Mikami H, Nishimura N, Ishimura N, Ishihara S, Naora K, Kinoshita Y. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid Suppression. *Digestion* 2016; 93: 111-120 [PMID: 26637113 DOI: 10.1159/000441972]
- 29 Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-2620 [PMID: 14687806 DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.053]
- 30 Freigofas J, Haefeli WE, Schöttker B, Brenner H, Quinzler R. Indirect evidence for proton pump inhibitor failure in patients taking them independent of meals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 768-772 [PMID: 24723311 DOI: 10.1002/pds.3620]
- 31 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 461, 469-472
- 32 赵明, 张弦. 雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗消化性溃疡不同服药时间对疗效的影响. *湖北中医杂志* 2011; 33: 43-44
- 33 Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398-405 [PMID: 21142586 DOI: 10.3109/00365521.2010.537

- 684]
- 34 陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2951-2955
 - 35 Zhang YF, Chen XY, Dai XJ, Zhang YN, Liu QZ, Yu HL, Zhong DF. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1243-1246 [PMID: 17640489 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00596.x]
 - 36 Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N, Imawari M. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008; 78: 67-71 [PMID: 18948689 DOI: 10.1159/000165351]
 - 37 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106]
 - 38 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010]
 - 39 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56
 - 40 Triadafilopoulos G, Roorda AK, Akiyama J. Indications and safety of proton pump inhibitor drug use in patients with cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 659-672 [PMID: 23647006 DOI: 10.1517/14740338.2013.797961]
 - 41 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良诊治指南. 中国实用乡村医生杂志 2012; 19: 9-11
 - 42 Valkova M, Stamenov B, Peychinska D, Veleva I, Dimitrova P, Radeva P. Metoclopramide-induced extrapyramidal signs and symptoms-brief review of literature and case report. *J IMAB-Ann Proceeding (Scientific Papers)* 2014; 20: 539-541 [DOI: 10.5272/jimab.2014206.539]
 - 43 Bonuccelli U, Nocchiero A, Napolitano A, Paoletti AM, Melis GB, Corsini GU, Muratorio A. Domperidone-induced acute dystonia and polycystic ovary syndrome. *Mov Disord* 1991; 6: 79-81 [PMID: 2005928]
 - 44 Arana A, Johannes CB, McQuay LJ, Varas-Lorenzo C, Fife D, Rothman KJ. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf* 2015; 38: 1187-1199 [PMID: 26350642]
 - 45 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯. 中国药物警戒 2014; 11: 512
 - 46 姚瑶, 郑晓媛, 张喆, 顾鹏, 张蓉. 莫沙必利对比质子泵抑制剂治疗功能性消化不良疗效与安全性的系统评价. 中国药房 2015; 26: 2094-2097
 - 47 刘欣, 李志恒. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床疗效及不良反应观察. 临床医药文献电子杂志 2014; 1: 1559, 1562
 - 48 杨正益. 泮托拉唑钠肠溶片与莫沙必利治疗功能性消化不良的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4514-4518
 - 49 杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1989-1993
 - 50 虞阳, 姚健凤, 夏俊, 赵尚敏, 于晓峰. 埃索美拉唑联合莫沙比利治疗老年低压型LES食管运动功能障碍29例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1359-1362
 - 51 宁磊, 李玲, 张所栋. 奥美拉唑肠溶胶囊、枸橼酸莫沙必利片及胃苏颗粒联合治疗老年胃食管反流病的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5495-5495

同行评价

本文针对近年来国内文献报道的“促动力药可加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,因此两药至少应间隔1-2 h”的观点,从PPI的作用机制,尤其是PPI在肠道内而不是胃内崩解吸收的观点予以反驳,文章具有一定的创新性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



蟾毒灵调控TGFβ1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾

背景资料

胃癌细胞的生长增殖在胃癌的发生发展中具有重要的地位, 是影响胃癌生物学行为改变的最主要原因, 因此, 发现与开发有效抑制胃癌细胞增殖的抗肿瘤药物对治疗胃癌具有重要意义。

王师英, 邢立凯, 陈腾, 上海中医药大学附属普陀医院普外科 上海市 200062

王师英, 林江, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

王师英, 主要从事胃肠肿瘤防治研究。

基金项目: 上海市教委创新基金资助项目, No. 13ZZ095。

作者贡献分布: 此课题由王师英与陈腾设计; MTT、蛋白质印迹和ELISA检测分析由王师英、邢立凯及林江操作完成; 试剂的准备由邢立凯完成; 数据统计与论文写作由王师英完成。

通讯作者: 陈腾, 主任医师, 博士生导师, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院普外科。
tengchen8076@163.com
电话: 021-22233189

收稿日期: 2016-04-17
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-06-28

Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells via TGFβ1/smad signaling pathways

Shi-Ying Wang, Jiang Lin, Li-Kai Xing, Teng Chen

Shi-Ying Wang, Li-Kai Xing, Teng Chen, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Shi-Ying Wang, Jiang Lin, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 13ZZ095.

Correspondence to: Teng Chen, Chief Physician, Department of General Surgery, Putuo Hospital, Shanghai

University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. tengchen8076@163.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-05-20

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To investigate whether TGFβ1/smad signaling pathways are involved in the effect of Bufalin on the proliferation of human gastric cancer MGC803 cells.

METHODS: Human gastric cancer MGC803 cells were treated with Bufalin. Cell proliferation was tested by MTT assay and Trypan blue assay. The content of TGFβ1 protein in culture medium treated with Bufalin was detected by ELISA. The expressions of cyclinD1, phosphorylated smad3 and smad4 was detected by Western blot.

RESULTS: Bufalin significantly reduced the viability of MGC803 cells in a dose-dependent manner, and there was a significant difference among different concentrations ($F = 13.216$, $P = 0.002$). The results of Trypan blue assay showed a similar trend ($\chi^2 = 9.667$, $P = 0.022$). Compared with the control group, the expression of TGFβ1 protein in culture medium was decreased after the cells were treated with Bufalin ($F = 36.455$, $P < 0.001$), and the expression of P-smad3 and cyclinD1 protein in MGC803 cells was also decreased after the cells were treated with Bufalin ($P < 0.05$). However, the content of smad4 protein in MGC803 cells was increased after the application of Bufalin ($P < 0.001$).

同行评议者

王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普外科

CONCLUSION: Bufalin inhibits the proliferation of MGC803 cells *via* mechanisms possibly associated with inhibiting TGFβ1/smad signaling transduction pathways.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Bufalin; Proliferation; TGFβ1/smad signaling pathway

Wang SY, Lin J, Xing LK, Chen T. Bufalin inhibits proliferation of human gastric cancer MGC803 cells *via* TGFβ1/smad signaling pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2862-2868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2862>

摘要

目的: 探讨蟾毒灵对人胃癌MGC803细胞生长增殖的影响, 并探索其可能的作用机制。

方法: 用蟾毒灵溶液干预胃癌MGC803细胞。采用MTT法与台盼蓝染色实验测蟾毒灵溶液作用对胃癌MGC803细胞生长增殖影响; ELISA法检测MGC803细胞培养基中转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)蛋白的含量; 蛋白质印迹法检测蟾毒灵干预后MGC803细胞中P-smad3、smad4、cyclin D1信号通路相关蛋白表达的变化。

结果: MTT检测显示: 低、中、高剂量的蟾毒灵组MGC803细胞的活力均发生明显一直, 且各剂量组间细胞活力存在明显差异($F = 13.216, P = 0.002$); 同时台盼蓝染色计数结果也发现: 低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞的死亡率也随药物浓度的过高而升高, 其中中、高剂量组MGC803细胞死亡率较对照组上升明显($\chi^2 = 9.667, P = 0.022$); 同时, 与对照组相比, 低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞上清液中TGF-β1的含量明显的下降, 组间数据比较具有明显统计差异($F = 36.455, P < 0.001$); 蛋白质印迹检测显示, 蟾毒灵干预后, MGC803细胞中P-smad3、cyclin D1蛋白水平明显下降, 并且随着蟾毒灵的剂量的增加, 抑制作用明显增强($P < 0.05$); 而同时smad4蛋白的表达水平呈现明显上调, 且亦与蟾毒灵剂量存在明显的量效关系($P < 0.001$)。

结论: 蟾毒灵可抑制胃癌MGC803细胞的增殖, 并且其作用的发挥可能与蟾毒灵对

TGFβ1/smad信号通路的调控作用有关。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 蟾毒灵; 增殖; TGFβ1/smad信号通路

核心提示: 本实验从细胞实验角度, 研究蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的作用, 发现其可明显抑制胃癌细胞MGC803的生长增殖, 且发现其作用机制可能与其通过阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 阻滞MGC803细胞的细胞增殖周期有关。

王师英, 林江, 邢立凯, 陈腾. 蟾毒灵调控TGFβ1/smad信号通路对胃癌MGC803细胞增殖的影响作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2862-2868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2862.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2862>

0 引言

近年来, 随着胃癌防治意识与治疗水平的提高, 其发病率和病死率均有所下降, 但在我国, 胃癌的发病率与癌性死亡率仍高居癌症第3位^[1]。华蟾素(蟾酥提取的抗癌制剂)作为重要的临床化疗药物, 具有较好的抗胃癌作用。但由于其成分复杂以及用量较大, 因而极易于对机体产生不良反应。因此, 进一步分析其主要活性成分, 开发更为有效且用量较少的药物成为相关研究的重点。其中蟾毒灵(Bufalin)是临床肿瘤化疗药华蟾素的重要活性成分, 具有抑制胃癌细胞生长增殖, 诱导细胞凋亡等多种抗肿瘤作用^[2,3], 但蟾毒灵抗胃癌作用的作用机制尚不明确; 其中TGFβ1/smad信号通路作为细胞内重要的信号通路, 与组织细胞生长增殖, 分化等生理过程的调控有关^[4,5]。相关研究发现TGFβ1/smad信号通路参与组织细胞的增殖、分化、凋亡和迁移等多种生物学行为调控, 而阻断该信号转导通路可产生抑制胃癌细胞生长增殖, 诱导细胞分化等特异性抗肿瘤效应^[6-8]。本实验通过研究蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖及对胃癌细胞中TGFβ1/smad信号通路的影响, 进而探讨蟾毒灵的抗肿瘤的可能作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株MGC803购自中国科

■ 研究前沿

转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)/smad信号通路在调控胃癌细胞的生长增殖方面具有重要的作用, 且阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 可以有效抑制肿瘤细胞的生长增殖。但蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的抑制作用是否与调控TGFβ1/smad信号通路信号传导有关, 尚不明确。

■ 相关报道

蟾毒灵是临床肿瘤化疗药华蟾素的重要活性成分,其具有多种抗肿瘤作用。且TGFβ1/smad信号通路参与组织细胞的增殖、分化、凋亡和迁移等多种生物学行为调控,而阻断该信号转导通路可产生抑制胃癌细胞生长增殖,诱导细胞分化等特异性抗肿瘤效应。但蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖抑制作用以及与TGFβ1/smad信号通路的关系,尚未见文献报道。

学院上海生命科学研究院细胞资源中心。胎牛血清、RMPI 1640培养液和0.25%胰蛋白酶购自美国Gibco公司;青霉素和链霉素购自上海博光生物科技有限公司;Bufalin(货号B0261),MTT和DMSO购自美国Sigma公司;鼠抗人P-smad3、smad4与辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗鼠IgG与羊抗兔IgG购自Santa Cruz公司、兔抗人cyclin D1、β-actin单克隆抗体均购自美国cell signaling公司;HRP发光试剂盒购自Millipore公司;ELISA购自美国BD公司;蛋白质印迹及蛋白质提取相关试剂购自碧云天生物技术研究所。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: MGC803细胞用含10%小牛血清的RMPI 1640培养液,置于37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养,待细胞铺满瓶底后,用0.25%胰蛋白酶和0.02%乙二胺四乙酸二钠的混合消化液消化,传代培养,取对数生长期的细胞进行相关实验。

1.2.2 实验分组: 实验处理前1 d传代细胞,实验分为3组: (1)对照组(MGC803细胞组); (2)低剂量蟾毒灵组(20 nmol/L); (3)中剂量蟾毒灵组(40 nmol/L); (4)高剂量蟾毒灵组(80 nmol/L)。蟾毒灵处理^[3]后培养24 h后,收集提取细胞总蛋白,采用蛋白质印迹法检测各组细胞中P-smad3、smad4、cyclin D1蛋白的表达水平,并用ELISA法检测MGC803培养液中TGFβ1蛋白含量。

1.2.3 蛋白质印迹法检测: 根据实验设计处理贴壁生长24 h后的各组细胞,提取细胞总蛋白;用10%SDS-PAGE配样。电泳分离蛋白,并转移至0.22 μm聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜上,室温条件下在含5%BSA中封闭处理2 h;分别加入兔抗人P-smad3(1:1000)、smad4(1:1000)、cyclin D1(1:1000)、β-actin(1:1000)单克隆抗体4℃摇床过夜,次日加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:5000),室温下孵育1 h后,采用HRP化学发光剂发光,压片显影。并测定条带灰度值与分析结果。

1.2.4 MTT法检测蟾毒灵对MGC803细胞活力的影响: 取对数生长期的MGC803细胞,调整细胞密度为1×10⁵个/mL,接种于96孔培养板上(每孔200 μL),取不含细胞的培养液作空白

调零。将96孔板置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养过夜后,用按上述分组处理细胞,各组均设4个复孔。培养24 h后,分别加入MTT(5 mg/mL)20 μL,继续培养4 h,吸除培养液,再加入150 μL DMSO,振荡10 min后,在免疫酶标检测仪波长490 nm处测各孔的吸光度(A)值,并计算细胞抑制率。抑制率(%)=[(1-实验组A值)/对照组A值]×100%。实验重复3次。

1.2.5 ELISA法检测实验处理后MGC803细胞培养上清液中TGFβ1蛋白的含量: 将处于对数生长期的MGC803细胞(1×10⁵个/mL)接种在6孔板内,培养24 h后,按实验设计实验处理MGC803细胞,培养24 h,采各组细胞培养基,离心1000 r/min×5 min,取上清液。按ELISA试剂盒说明书操作,检测各组上清液中TGFβ1的含量。

1.2.6 Typan蓝染色检测实验处理后MGC803细胞的状态: 取对数生长期的MGC803细胞,调整细胞密度为1×10⁵个/mL,接种于96孔培养板上(每孔200 μL),取不含细胞的培养液作空白调零。将96孔板置于37℃、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养过夜后,用按上述分组处理细胞,各组均设4个复孔。培养24 h后,分别加入去除培养基,并且用PBS轻轻清洗2次,加入0.4%的Typan蓝染液对各组细胞进行染色,随后在倒置显微镜下观察染色情况并记录10个视野中染色细胞数与总细胞数,计算细胞死亡率(细胞死亡率=着色细胞/总细胞×100%)。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件对实验结果进行统计学分析。计量资料以mean±SD表示,数据均符合正态分布且存在方差齐性,两组间比较采用独立样本的t检验,多个样本均数之间的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用%表示,数据采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的影响 在用蟾毒灵作用于MGC803细胞时,观察发现细胞的数目减少,摇动培养皿可见部分细胞脱落。

MTT法检测细胞活力结果显示: 低、中、高剂量的蟾毒灵组MGC803细胞的活力分别为

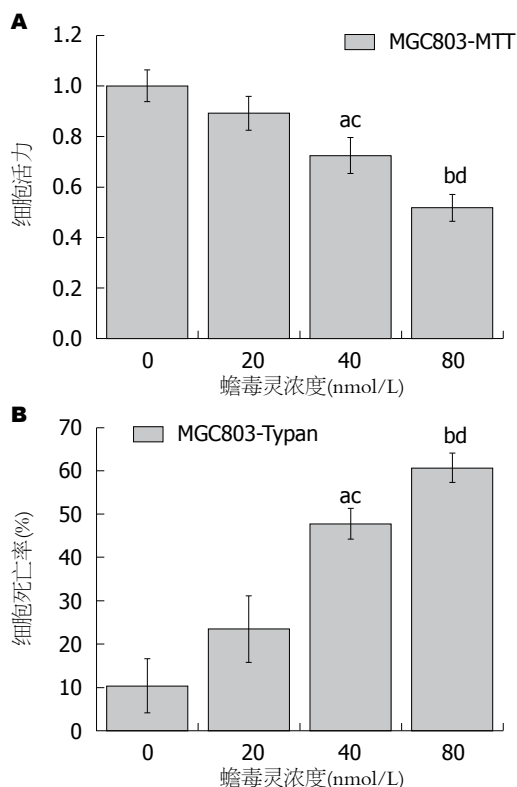


图1 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞活力及死亡率的影响。A: 细胞活力; B: 细胞死亡率。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 0 nmol/L组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 20 nmol/L组。

对照组的 0.892 ± 0.067 、 0.725 ± 0.071 和 0.518 ± 0.053 倍, 其中各剂量组之间细胞活力存在明显差异($F = 13.216$, $P = 0.002$)。其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞活力的影响作用较微弱($t = 1.453$, $P = 0.220 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞活力存在明显的抑制作用, 细胞活力随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系($t_{\text{中剂量}} = 3.527$, $P_{\text{中剂量}} = 0.024 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 7.817$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$)(图1A); 台盼蓝染色发现: 对照组、低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞的死亡率分别为 $10.40\% \pm 6.24\%$ 、 $23.50\% \pm 7.69\%$ 、 $47.70\% \pm 3.58\%$ 和 $60.60\% \pm 3.40\%$, 其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞的抑制作用较微弱($\chi^2 = 2.000$, $P = 0.275$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞的增殖存在明显的抑制作用, 两组细胞死亡率随药物作用浓度的增加而增加, 存在明显的量效关系, 且蟾毒灵各剂量组之间数据仍然存在明显差异($\chi^2 = 9.667$, $P = 0.022$)(图1B)。

2.2 蟾毒灵作用后, 胃癌MGC803细胞培养液中TGFβ1蛋白的含量变化 ELISA检测结果显示, 蟾毒灵处理后MGC803细胞24 h后, 对照

组、低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞上清液中TGF-β1的含量分别为 $1332.32 \text{ pg/mL} \pm 16.45 \text{ pg/mL}$ 、 $1293.94 \text{ pg/mL} \pm 15.13 \text{ pg/mL}$ 、 $1192.10 \text{ pg/mL} \pm 8.48 \text{ pg/mL}$ 和 $1146.45 \text{ pg/mL} \pm 15.83 \text{ pg/mL}$ 。其中低剂量蟾毒灵对MGC803细胞TGFβ1表达的影响较微弱($t = 1.717$, $P = 0.161 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对TGFβ1表达存在明显抑制, 且抑制作用随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系($t_{\text{中剂量}} = 7.575$, $P_{\text{中剂量}} = 0.002 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 8.141$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$), 且各用药组之间数据具有明显的统计差异($F = 36.455$, $P < 0.001$)。

2.3 蟾毒灵对MGC803细胞中P-smad3、cyclin D1、smad4蛋白表达影响 蛋白质印迹法检测显示(图2), 低剂量蟾毒灵对MGC803细胞内cyclin D1蛋白的表达的影响作用较微弱($t = 1.149$, $P = 0.314 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞内cyclin D1蛋白的表达具有明显的抑制作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系, 组间差异均具有统计学意义($t_{\text{中剂量}} = 4.060$, $P_{\text{中剂量}} = 0.015 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 5.889$, $P_{\text{高剂量}} = 0.004 < 0.01$); 并且各用药组之间比较, MGC803细胞中cyclinD1蛋白的表达水平依然存在明显的差异($F = 11.462$, $P = 0.003$)。

同时蟾毒灵处理MGC803细胞24 h后, 低剂量蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白的表达的影响作用较微弱($t = 2.163$, $P = 0.097 > 0.05$), 而中、高剂量蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白的表达具有明显的抑制作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系, 组间差异均具有统计学意义($t_{\text{中剂量}} = 7.147$, $P_{\text{中剂量}} = 0.002 < 0.05$; $t_{\text{高剂量}} = 9.627$, $P_{\text{高剂量}} = 0.001$); 并且各用药组之间比较, MGC803细胞中P-smad3蛋白的表达水平依然存在明显的差异($F = 46.746$, $P = 2.04 \times 10^{-5} < 0.001$)。

同时低、中、高剂量蟾毒灵均对MGC803细胞内smad4蛋白的表达具有明显的上调作用, 且随药物作用浓度的增加而增强, 存在明显的量效关系。其中低、中、高剂量蟾毒灵组MGC803细胞中smad4蛋白的表达分别为对照组的 1.21 ± 0.05 ($t = 3.386$, $P = 0.028 < 0.05$)、 1.83 ± 0.08 ($t = 10.268$, $P = 0.001$)、 2.60 ± 0.12 ($t = 10.225$, $P = 1.89 \times 10^{-4} < 0.001$)倍(图2C)。同时各用药组之间比较蛋白表达水平存在明显的

创新点

在前期相关研究的基础上, 从体外实验角度, 探讨蟾毒灵对胃癌细胞MGC803增殖抑制作用以及与TGFβ1/smad信号通路的关系, 从一定程度上明确蟾毒灵抗胃癌细胞MGC803增殖的作用机制, 为进一步明确蟾毒灵抗胃癌机制提供一定的理论基础。

应用要点

华蟾素作为重要的临床化疗药物, 具有较好的抗胃癌作用。但由于其成分复杂且用量较大, 因而极易对机体产生不良反应。因此, 进一步分析其主要活性成分-蟾毒灵的抗肿瘤作用以及作用机制, 对开发更为有效且用量较少的药物具有重要意义。

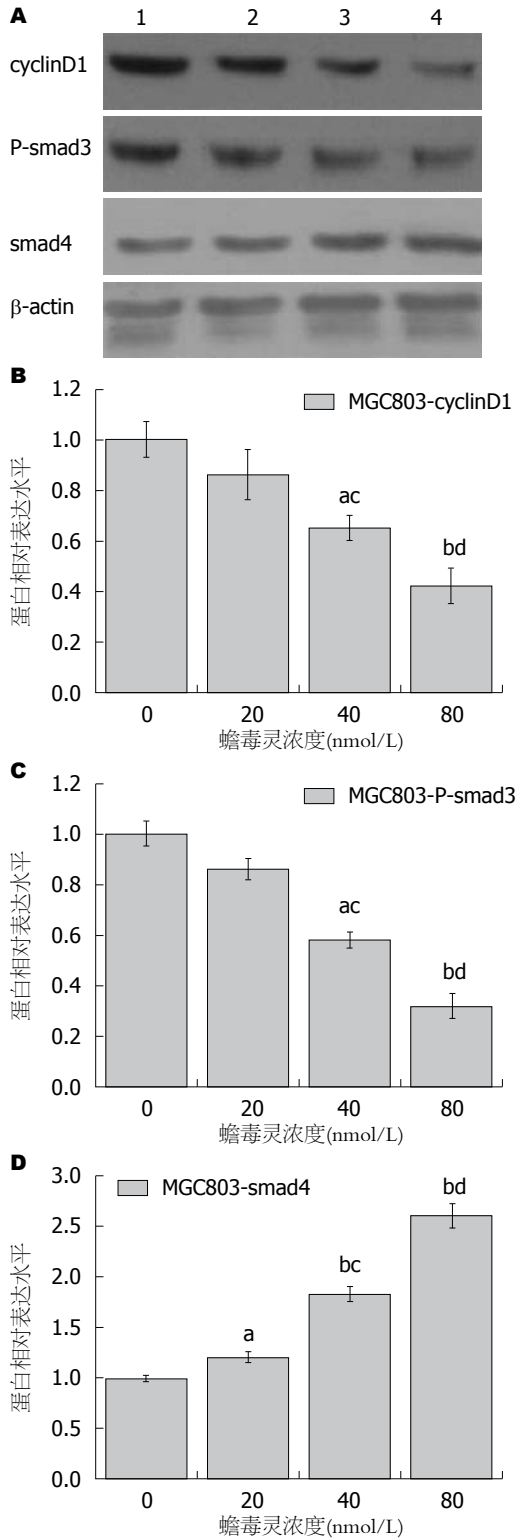


图 2 蟾毒灵作用后, 胃癌MGC803细胞cyclinD1、P-smad3与smad4蛋白的变化($n = 3$)。A: 蛋白印迹图; B: cyclinD1相对表达量; C: P-smad3相对表达量; D: smad4相对表达量。1: 0 nmol/L组; 2: 低剂量蟾毒灵组(20 nmol/L); 3: 中剂量蟾毒灵组(40 nmol/L); 4: 高剂量蟾毒灵组(80 nmol/L)。* $P < 0.05$, ^a $P < 0.01$ vs 0 nmol/L组; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs 20 nmol/L组。

差异($F = 89.052$, $P = 1.74 \times 10^{-6} < 0.001$)。

3 讨论

蟾毒灵作为华蟾素的重要活性成分, 前期研究已发现其具有多种抗肿瘤效应。在此实验中, 我们通过采用MTT法与台盼蓝染色法检测蟾毒灵对胃癌MGC803细胞增殖的影响发现存活MGC803细胞数以及细胞活力随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系; 此外, 试验中Western blot检测cyclin D1蛋白表达的结果显示: cyclin D1蛋白表达随药物作用浓度的增加而下降, 存在明显的量效关系; 相关研究中发现cyclin D1蛋白表达作为一种重要的细胞增殖周期因子, 在肿瘤细胞的增殖调控过程中具有重要作用^[9,10], 其参与可增殖细胞周期G₀/G₁期的调控^[11,12]。当相关因素或药物作用于肿瘤细胞时, 肿瘤细胞中cyclinD1蛋白的表达下降, 则细胞的增殖周期将停留在G₀/G₁期, 从而使细胞的增殖受到抑制^[13,14]。因此可知, 蟾毒灵对胃癌MGC803的生长增殖具有抑制作用, 且可能与调节细胞增殖周期有关。

此外, 通过ELISA检测细胞培养中TGFβ1蛋白含量发现: 蟾毒灵对TGFβ1表达存在明显的抑制, 且抑制作用随药物作用浓度的增加而增强, 同样存在明显的量效关系。又因为TGFβ1蛋白是调控TGFβ1/smad信号通路的重要因子, 其具有调控组织细胞生长增殖, 分化等生物学行为^[4,5,15]。且以往的实验已发现TGFβ1/smad信号通路在调控胃癌细胞的生长增殖方面具有重要的作用。通过抑制TGFβ1蛋白的表达, 可以阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 进而抑制肿瘤细胞的生长增殖^[6,8]。因此, 蟾毒灵对胃癌MGC803细胞的生长增殖的抑制作用可能与蟾毒灵阻滞胃癌MGC803细胞中TGFβ1/smad信号通路信号传导有关。

此外, 同时以往的研究发现P-smad3、smad4蛋白作为TGFβ1/smad信号通路中重要的信号分子, 对肿瘤细胞的增殖, 分化等生物学行为具有重要的调控作用^[16,17]。相应的药物或干扰因素可使P-smad3、smad4表达改变, 从而发挥其抗肿瘤作用^[18,19]。本实验通过蛋白印迹法检测MGC803细胞经蟾毒灵处理后, P-smad3、smad4蛋白在MGC803细胞中的表达发现: 蟾毒灵对MGC803细胞内P-smad3蛋白表达具有明显的抑制, 且对smad4蛋白的表达呈现明显的促进作用, 且两种蛋白的改变均与蟾毒灵存在明显的量效关系。且相关实

验研究也已证实TGFβ1/smad信号通路可调控cyclinD1的表达, 进而影响肿瘤细胞的增殖周期。当TGFβ1/smad信号通路受到抑制时, 肿瘤细胞中cyclinD1的表达下调, 从而使细胞的增殖受到明显抑制^[20]。且在实验中, 当蟾毒灵作用于MGC803细胞后, TGFβ1/smad信号通路受到抑制的同时, cyclinD1蛋白的表达也呈现明显下调, 并且与蟾毒灵对P-smad3与smad4蛋白表达的作用具有相似的趋势。由此可知, 蟾毒灵抗胃癌治疗作用机制可能是通过调控胃癌MGC803细胞中TGFβ1/smad信号通路信号传导, 进而下调cyclinD1蛋白的表达, 抑制MGC803细胞的细胞增殖。

总之, 本研究结果表明, 蟾毒灵作用于人胃癌MGC803细胞后, 其可明显抑制胃癌细胞MGC803的生长增殖, 且其作用机制可能与蟾毒灵阻滞TGFβ1/smad信号通路的信号传导, 进而阻滞MGC803细胞的细胞增殖周期有关。但目前并未得蟾毒灵抑制TGFβ1/smad信号通路的作用靶点及抑制TGFβ1/smad信号通路与MGC803细胞增殖的具体作用机制有直接相关的研究结果, 还有待进一步探讨, 但通过本实验进一步明确蟾毒灵的抗胃癌作用, 且发现其作用可能与影响TGFβ1/smad信号通路与细胞增殖周期有关, 这对明确蟾毒灵抗肿瘤机制具有重要意义。

4 参考文献

- 1 He M, Zhang Q. There still a long way to go for cancer registration in China. *Ann Transl Med* 2014; 2: 70 [PMID: 25333045 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.13]
- 2 Zhao H, Zhao D, Tan G, Liu Y, Zhuang L, Liu T. Bufalin promotes apoptosis of gastric cancer by down-regulation of miR-298 targeting bax. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3420-3428 [PMID: 26064232]
- 3 Wang H, Zhang C, Xu L, Zang K, Ning Z, Jiang F, Chi H, Zhu X, Meng Z. Bufalin suppresses hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by targeting HIF-1α via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Oncotarget* 2016 Mar 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26958938 DOI: 10.18632/oncotarget.7935]
- 4 Vaidya A, Kale VP. TGF-β signaling and its role in the regulation of hematopoietic stem cells. *Syst Synth Biol* 2015; 9: 1-10 [PMID: 25972984 DOI: 10.1007/s11693-015-9161-2]
- 5 Sanders YY, Cui Z, Le Saux CJ, Horowitz JC, Rangarajan S, Kurundkar A, Antony VB, Thannickal VJ. SMAD-independent down-regulation of caveolin-1 by TGF-β: effects on proliferation and survival of myofibroblasts. *PLoS One* 2015; 10: e0116995 [PMID: 25658089 DOI: 10.1371/journal.pone.0116995]
- 6 Da C, Liu Y, Zhan Y, Liu K, Wang R. Nobiletin inhibits epithelial-mesenchymal transition of human non-small cell lung cancer cells by antagonizing the TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *Oncol Rep* 2016; 35: 2767-2774 [PMID: 26986176 DOI: 10.3892/or.2016.4661]
- 7 Yamada N, Kuranaga Y, Kumazaki M, Shinohara H, Taniguchi K, Akao Y. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles induce phenotypic alteration of T cells into tumor-growth supporting cells with transforming growth factor-β1-mediated suppression. *Oncotarget* 2016 Jan 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27081032 DOI: 10.18632/oncotarget.7041]
- 8 王靖思, 王逊, 刘玉琴, 陈兰羽, 朱昱翎, 顾蓓, 孙桂芝, 桃红芪术软肝煎基于TGF-β/Smad信号通路逆转上皮-间质转化抗肝纤维化作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2036-2049
- 9 Mercer KE, Pulliam C, Hennings L, Lai K, Cleves M, Jones E, Drake RR, Ronis M. Soy Protein Isolate Protects Against Ethanol-Mediated Tumor Progression in Diethylnitrosamine-Treated Male Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9: 466-475 [PMID: 27006377]
- 10 Ma Z, Ma Y, Xia Q, Li Y, Li R, Chang W, Chen J, Leng Z, Tao K. MicroRNA-155 expression inversely correlates with pathologic stage of gastric cancer and it inhibits gastric cancer cell growth by targeting cyclin D1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 1201-1212 [PMID: 26955820 DOI: 10.1007/s00432-016-2139-y]
- 11 Cai X, Hu X, Tan X, Cheng W, Wang Q, Chen X, Guan Y, Chen C, Jing X. Metformin Induced AMPK Activation, G0/G1 Phase Cell Cycle Arrest and the Inhibition of Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinomas In Vitro and In Vivo. *PLoS One* 2015; 10: e0133349 [PMID: 26196392 DOI: 10.1371/journal.pone.0133349]
- 12 Han J, Zhang F, Yu M, Zhao P, Ji W, Zhang H, Wu B, Wang Y, Niu R. RNA interference-mediated silencing of NANOG reduces cell proliferation and induces G0/G1 cell cycle arrest in breast cancer cells. *Cancer Lett* 2012; 321: 80-88 [PMID: 22381696 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.021]
- 13 Zhu J, Chen M, Chen N, Ma A, Zhu C, Zhao R, Jiang M, Zhou J, Ye L, Fu H, Zhang X. Glycyrrhetic acid induces G1-phase cell cycle arrest in human non-small cell lung cancer cells through endoplasmic reticulum stress pathway. *Int J Oncol* 2015; 46: 981-988 [PMID: 25573651 DOI: 10.3892/ijo.2015.2819]
- 14 He X, Xiang H, Zong X, Yan X, Yu Y, Liu G, Zou D, Yang H. CDK2-AP1 inhibits growth of breast cancer cells by regulating cell cycle and increasing docetaxel sensitivity in vivo and in vitro. *Cancer Cell Int* 2014; 14: 130 [PMID: 25550687 DOI: 10.1186/s12935-014-0130-8]
- 15 Kim KO, Sampson ER, Maynard RD, O'Keefe RJ, Chen D, Drissi H, Rosier RN, Hilton MJ, Zuscik MJ. Ski inhibits TGF-β/phospho-Smad3 signaling and accelerates hypertrophic differentiation in chondrocytes. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2156-2166 [PMID: 22461172 DOI: 10.1002/jcb.24089]
- 16 Yang H, Wang L, Zhao J, Chen Y, Lei Z, Liu X, Xia W, Guo L, Zhang HT. TGF-β-activated SMAD3/4

同行评价

本文明确阐述蟾毒灵对胃癌细胞增殖的抑制作用, 实验设计合理, 科学理论依据正确, 多重实验联系紧密, 具有较强的科学价值。

- complex transcriptionally upregulates N-cadherin expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 87: 249-257 [PMID: 25595426 DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.12.015]
- 17 Fang J, Xu H, Yang C, Morsalin S, Kayarthodi S, Rungsriruriyachai K, Gunnal U, Mckenzie B, Rao VN, Reddy ES. Ets Related Gene and Smad3 Proteins Collaborate to Activate Transforming Growth Factor-Beta Mediated Signaling Pathway in ETS Related Gene-Positive Prostate Cancer Cells. *J Pharm Sci Pharmacol* 2014; 1: 175-181 [PMID: 25745638]
- 18 Thacker PC, Karunagaran D. Curcumin and emodin down-regulate TGF-β signaling pathway in human cervical cancer cells. *PLoS One* 2015; 10: e0120045 [PMID: 25786122 DOI: 10.1371/journal.pone.0120045]
- 19 Nailing T, Zhi G, Xueling Y. Cryoablation induced the change of TGF-β pathway in CWR-22RV prostate cancer cell line. *Cryobiology* 2015; 71: 130-134 [PMID: 25952505 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2015.04.009]
- 20 Chen L, Zhang W, Liang HF, Zhou QF, Ding ZY, Yang HQ, Liu WB, Wu YH, Man Q, Zhang BX, Chen XP. Activin A induces growth arrest through a SMAD- dependent pathway in hepatic progenitor cells. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 18 [PMID: 24628936 DOI: 10.1186/1478-811X-12-18]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.

小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

王莲丽, 在读本科, 主要从事肝脏损伤与修复的分子机制的研究。

基金项目: 河南省高校科技创新人才支持计划基金资助项目, No. 13HASTIT025; 河南科技大学创新团队基金资助项目, No. 2015XTD003; 河南科技大学大学生研究训练计划(SRTP)基金资助项目, No. 2015113.

作者贡献分布: 本实验由王莲丽、李三强及卢华杰共同设计; 实验所用的试剂与设备由李三强提供; 王莲丽、卢华杰及马秀青主要负责动物模型的建立, 数据的收集; 病理切片, 蛋白印迹检测等各种实验操作主要由侯松林、潘勇阳、叶倩雅及孙晓昕完成; 论文写作由王莲丽完成; 李三强主要负责文章的审核、修改、校对以及实验辅导。

通讯作者: 李三强, 教授, 硕士生导师, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2016-05-05
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-06-28

Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice

Lian-Li Wang, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Xiu-Qing Ma, Song-Lin Hou, Yong-Yang Pan, Qian-Ya Ye, Xiao-Xin Sun

Lian-Li Wang, San-Qiang Li, Hua-Jie Lu, Xiu-Qing Ma, Song-Lin Hou, Yong-Yang Pan, Qian-Ya Ye, Xiao-Xin Sun, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: Science and Technology Innovation Talents Support Projects of Colleges and Universities in He'nan Province, No. 13HASTIT025; Innovation Team Project in He'nan University of Science and Technology,

No. 2015XTD003; Student Research Training Program (SRTP) of He'nan University of Science and Technology, No. 2015113.

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2016-05-05
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To detect the dynamical expression of heat shock protein 70 (HSP70) during alcoholic liver injury in mice.

METHODS: Fifty healthy male mice were randomly divided into a control group ($n = 10$) and a model group ($n = 40$). Alcoholic liver injury was induced in mice by intragastric infusion of 56% alcohol (0.05 mL/10 g), once a day for 4 wk. At the end of weeks 1, 2, 3 and 4, liver samples were, respectively, taken for observing tissue pathological changes and for preparing 10% liver homogenate to detect the amount of HSP70 during liver injury using Western blot.

RESULTS: Compared with normal mice, the expression of HSP70 in the model group gradually increased from 1st week to 2nd week, peaking at the 2nd week ($P < 0.01$). At the 3rd week, HSP70 expression began to gradually decline but was still significantly higher than that of the normal mice. At the 4th week, HSP70 expression was lower in model mice than in the normal mice ($P < 0.05$). HE staining showed

■背景资料

随着国内生活水平的日益提高, 人们的工作生活竞争压力的增加, 酒精消耗量显著增长, 长期大量的酒精摄入所致的肝脏损伤性疾病, 包括轻症酒精性肝损伤、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化等病变, 也呈逐年增加的趋势。目前仍需大量的研究来证实酒精性肝损伤的具体机制, 为临床进一步诊断治疗酒精性肝病提供理论支持。

■同行评议者

程明亮, 教授, 博士生导师, 贵州医科大学附属医院感染科

■ 研发前沿

酒精性肝病是西方国家最常见的肝病, 但近几年我国酒精消耗量也在不断增加, 因此对酒精性肝损伤机制的研究成为国内外的热点, 但其具体的分子机制不是很明确, 需要大量的研究进一步明确, 并为酒精性肝病临床诊断治疗提供有力的理论支持。

that there was more significant inflammatory cell infiltration in the model group compared with the control group, and hepatic steatosis and ballooning degeneration were increasingly seen during alcoholic liver injury. Especially, spotty necrosis was found at the 4th week.

CONCLUSION: The expression of HSP70 significantly changes during alcoholic liver injury, indicating that the expression of HSP70 may play a protective role during alcoholic liver injury in mice.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic liver injury; Heat shock protein 70; Western blot; HE staining

Wang LL, Li SQ, Lu HJ, Ma XQ, Hou SL, Pan YY, Ye QY, Sun XX. Significance of expression of heat shock protein 70 in alcoholic liver injury in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2869-2874 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2869>

摘要

目的: 探讨热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在小鼠酒精肝损伤过程中的变化规律及意义。

方法: 将50只♂小鼠随机分为两组, 对照组($n = 10$)和模型组($n = 40$)。对照组小鼠正常饲养处死取肝脏; 模型组小鼠连续4 wk白酒灌胃(0.05 mL/10 g), 每天1次, 并分别在第1、2、3、4周各用小鼠5只取肝脏。将所得肝脏分别处理做组织切片染色观察小鼠肝脏组织病理变化以及用Western blot 法检测小鼠酒精肝损伤过程中HSP70含量的动态变化。

结果: 在小鼠酒精性肝损伤过程中, 模型组小鼠第1周HSP70的表达量明显高于对照组($P < 0.05$), 并在第2周达到最高峰($P < 0.01$), 随后HSP70表达量开始下降; 在第3周时, HSP70的表达量仍比对照组高($P < 0.05$); 但在第4周时小鼠HSP70的表达量却明显低于对照组($P < 0.05$)。HE染色显示, 与对照组相比, 模型组中小鼠肝组织中炎细胞浸润增加, 肝细胞的脂肪变、气球样变也明显增多, 甚至在第4周时肝组织中出现了点状坏死。

结论: 小鼠酒精肝损伤过程中HSP70的表达量有明显的动态变化规律, 与小鼠肝脏损伤

程度变化一致, 表明HSP70表达与小鼠酒精性肝损伤过程中的保护作用密切相关。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝损伤; 热休克蛋白70; 蛋白印迹; HE染色

核心提示: 本研究使用蛋白印迹的方法检测热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在小鼠急性酒精肝损伤过程中表达量的动态变化, 探讨HSP70表达量的增加与肝脏组织修复的关系, 认为HSP70对小鼠酒精肝损伤具有保护作用, 同时也为进一步研究HSP70可能作为靶点的药物提供了理论基础。

王莲丽, 李三强, 卢华杰, 马秀青, 侯松林, 潘勇阳, 叶倩雅, 孙晓昕. 小鼠酒精性肝损伤过程中热休克蛋白70的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2869-2874 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2869>

0 引言

近几年随着我国居民生活习惯的改变, 酒精消耗量不断增加, 酒精性肝病的发病率呈逐年增长的趋势, 过量或长期的饮酒会影响体内正常的糖代谢渠道, 从而产生氧自由基导致心、肝、脾、肾等许多脏器系统的损害^[1], 给人们的生活质量带来极大的危害。因此近几年国内研究者不断探究该疾病的发病机制, 但引起肝损伤的因素有很多, 具体的分子学机制仍不是很清楚。目前为止, 国内外研究最成熟的酒精性肝损伤模型是大鼠或小鼠酒精灌胃^[2]。大量研究表明热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)在药物性肝损伤中具有重要的保护作用, 但在酒精性肝损伤中作用机制的研究并不多。我们实验就是通过直接酒精灌胃检测酒精性肝损伤过程中HSP70表达量的变化, 来讨论HSP70的表达在酒精性肝损伤中的保护作用, 以及其可能的潜在临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁健康Balb/c ♂小鼠, 体质量25 g ± 4 g, 河南科技大学医学院动物实验中心提供。56%红星二锅头, 北京红星股份有限公司生产; HSP70鼠源性单克隆抗体, 购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶标记的兔抗

■ 相关报道

林红华等通过不同病理分化的肠黏膜组织中热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的过表达情况的研究, 证明了两者的相关性, 对病变的恶变倾向及病情、疗效、预后的评估和检测发挥十分重要的作用, 对临床治疗上起着一定的治疗指导作用。

小鼠二抗, 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 其余化学试剂均为市售分析纯. JY300C电泳仪, 北京君意东方电泳设备有限公司产品; CX31RBSF光学显微镜, 奥林巴斯(中国)有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 小鼠酒精性肝损伤模型的建立: 将50只健康♂小鼠分为对照组($n = 10$)和模型组($n = 40$). 在室温22℃的实验室里饲养1 wk后, 模型组中的小鼠用56%红星二锅头连续灌胃4 wk(0.05 mL/10 g), 每天1次, 观察小鼠的活动状态, 分别于第1、2、3、4周时取5只小鼠的肝脏; 对照组小鼠正常喂养4 wk后直接取肝脏. 将所得肝脏分为两份, 一份制成蜡块进行HE染色观察小鼠肝脏病变, 另一份匀浆取蛋白检测HSP70在小鼠肝脏中表达情况.

1.2.2 HE染色: 肝组织石蜡切片在二甲苯中脱蜡2次, 每次15分钟, 再移入二甲苯和纯乙醇(1:1)混合液中10 min, 逐次移入1000、950、850、700 mL/L的乙醇中浸泡, 各为5 min, 最后经蒸馏水转入苏木精染液. 染色1 min, 水冲洗玻片上多余染液, 在0.5%-1.0%盐酸乙醇(700 mL/L乙醇配制)溶液中分色4 s, 在碳酸锂饱和液中短时间碱化, 放入蒸馏水中返蓝后用0.5%伊红染液染色5 min, 再依次经过700、850、950、1000 mL/L乙醇脱水处理, 各为5 min, 用二甲苯透明(2次), 共约10 min, 最后用树脂进行分片, 镜下观察组织病变.

1.2.3 蛋白印迹HSP70检测及处理: 利用考马斯亮蓝G250蛋白定量后取50 μg蛋白样品经SDS-PAGE电泳后, 将蛋白转移到硝酸纤维素膜上, 用5%脱脂奶粉、0.1%Tween-20、PBS(PBST)室温封闭45 min, 用一抗HSP70(1:600), 37℃孵育1 h, PBST洗3次, 每次5 min, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗(1:800)于37℃孵育1 h, PBST洗3次每次5 min, DAB显色, 检测阳性信号. 扫描仪扫描后, 用Gel Pro4.0软件计算出蛋白相对表达值, 进行比较(被检测的目的蛋白相对表达值 = 目的蛋白条带灰度值/β-actin蛋白条带灰度值).

统计学处理 利用Gel Pro4.0软件分析蛋白条带, 实验数据以mean±SD表示, 显著性分析用ANOVA, 组间比较使用Duncan's test, 用SPSS13.0进行数据统计分析处理. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 小鼠一般情况 正常对照小鼠整体表现为运动状况良好, 反应敏捷, 活泼多动, 精神、食欲状况良好, 毛发光滑, 光泽鲜明. 模型组小鼠在灌胃后的急性表现为行走摇摆, 活动度减少; 灌胃1 wk后, 与对照组相比, 活动度和食欲状态下下降, 易激惹; 但从第3周开始, 小鼠精神和饮食情况差异更加明显, 毛发光泽感降低, 颜色变得粗糙有发黄的趋势, 不同程度的懒动, 行动迟缓, 体质量不增或增长迟缓.

2.2 肝脏组织切片观察 镜下组织切片显示: 对照组小鼠(图1A)肝细胞以中央静脉为中心向外周呈放射状分布, 结构紧密, 排列整齐, 肝细胞轮廓清晰, 胞质均染; 对照组中小鼠第1周(图1B), 肝小叶中央静脉有轻微的充血扩张, 细胞排列尚好, 轻微肿胀; 第2周(图1C), 肝小叶血管旁出现了少量的炎性细胞浸润, 细胞胞浆内散在空泡, 肝细胞肿胀明显, 间隙增大, 肝细胞排列欠规则; 第3周(图1D), 炎细胞浸润增多, 肝窦充血扩张明显, 肝小叶中央静脉区脂肪变性增多, 胞浆染色不均, 鲜见肝细胞点状坏死; 第4周(图1E), 肝组织内炎性细胞成团聚集, 肝小叶形成以较大空泡样变为主要的变化, 出现肝细胞的点状和小片状的坏死. 肝组织病理变化的进展表明肝脏损伤越来越严重, 说明酒精肝损伤模型建立成功.

2.3 蛋白印迹检测酒精肝损伤中HSP70的表达变化 在连续酒精损伤刺激下, 与对照组相比, 第1周HSP70的表达量显著上升, 并在第2周达到最高($P < 0.01$); 第3周该蛋白的表达量开始下降, 但仍高于对照组($P < 0.05$); 在第4周HSP70的量继续降低, 并明显低于对照组HSP70的蛋白表达量($P < 0.05$)(图2).

3 讨论

酒精主要是在肝脏中代谢, 饮酒达到一定量后会对肝脏造成明显的损伤, 所以实验通过持续酒精灌胃建立酒精性肝损伤模型, 并根据肝脏的病理生化变化来判断酒精性肝损伤的程度. 酒精对肝脏的损伤是由多因素引起的: 酒精及其代谢产物的直接损伤; 氧化应激及自由基损伤; 细胞因子及内毒素诱导的免疫炎症反应; 局部的缺血缺氧以及胞膜结构的损伤等. 具体的分子机制却不是很明确, 但损伤的核心主要是由氧化应激和自由基产生增多引起的. 因

■ 创新亮点

已有大量研究表明HSP70在药物性肝损伤中具有重要的保护作用, 但在酒精性肝损伤中作用机制以及可能的实用意义的研究讨论并不多.

应用要点

本实验成功建立了小鼠酒精性肝损伤模型, 对实验动物模型的建立具有指导意义; 同时实验证明了HSP70的表达对小鼠酒精性肝损伤可能具有保护作用, 为进一步研究增加HSP70在体内的含量作为保肝药物治疗的新靶点提供理论基础。

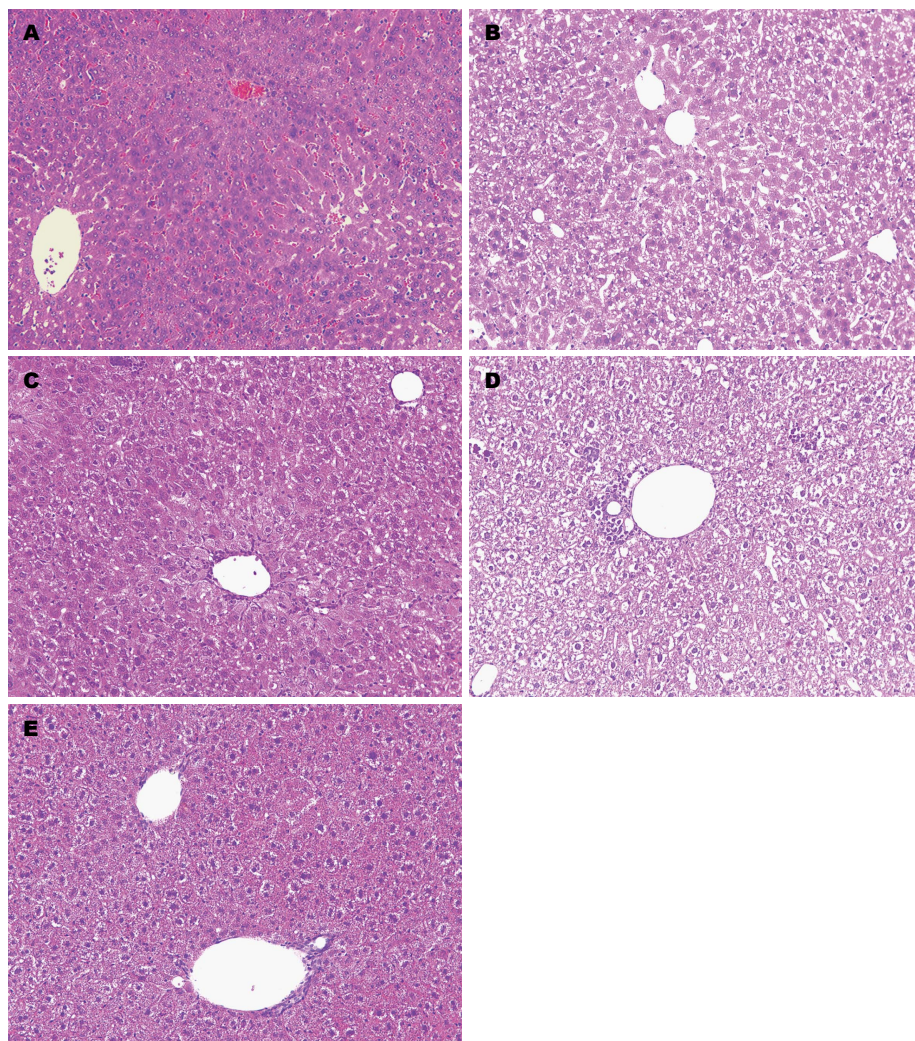


图 1 不同时间点小鼠肝组织的病理变化(HE染色×200). A: 正常组; B: 模型组第1周; C: 模型组第2周; D: 模型组第3周; E: 模型组第4周.

为无论是细胞色素P450 2e1(cytochrome P450 2E1, CYP2e1)产生增多、还是KUPERR激活、线粒体功能的丧失, 都使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成增多, 产生脂质过氧化反应, 使肝细胞不断凋亡、坏死^[3-5]. 酒精性损伤作为外来的应激源, 刺激机体产生应激反应, 通过各种分子信号的传导, 来增强机体的保护能力; 在这个过程中, HSP70的表达量也随着酒精肝损伤的加重, 呈现出一定变化规律, 说明HSP70可能与肝脏的应激保护机制密切相关。

HSP70是热休克蛋白家族中最保守、最重要的一族, 也是机体由各种损伤刺激导致的应激反应中变化最显著的、高度保守的一类蛋白质. 在本实验中, 第1、2周, HSP70的表达量逐渐上升, 是肝脏保护作用逐渐增强的表现. 这与HSP70的各种重要的生物学

保护功能有关^[6]: (1)分子伴侣作用, HSP70在HSF与SHE协调作用下, 增加表达, 与机体产生的变性蛋白结合, 遏制其错误的折叠, 影响蛋白翻译成熟, 通过其他细胞器将其降解, 从而减少变性蛋白对机体的损伤; (2)抗细胞凋亡的作用, HSP70与合成诱导凋亡酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)结合, 来阻止Caspase9前体聚集到Apaf-1蛋白体上, 从而阻断功能性凋亡蛋白的装配, 抑制细胞凋亡; (3)抗氧化作用, HSP70通过抑制氧自由基的关键酶即NADPH氧化酶的产生以及直接释放内源性过氧化物酶, 来减少氧自由基, 增强机体抵抗应激的作用; (4)免疫调节作用, HSP70通过与核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)结合, 阻断其向核转移, 同时诱导NF-κB的抑制蛋白(IκB)合成增加, 进一步抑制NF-κB的活化, 从而减少炎症介质的释

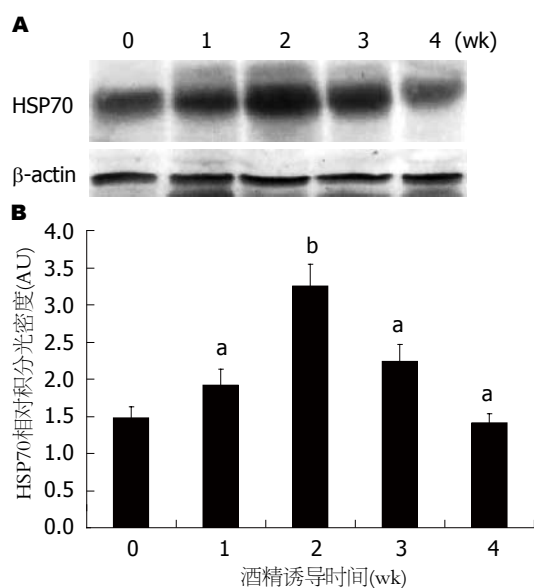


图2 蛋白印迹检测HSP70蛋白在正常小鼠和酒精诱导后不同时间点的小鼠肝细胞中的表达。A: 蛋白印迹代表性图片; B: 蛋白印迹定量分析图。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 0 wk正常小鼠。

放, 对肝脏起免疫保护作用。

第3周HSP70的表达量开始下降, 组织观察肝脏的损伤程度也明显加重, 说明HSP70的保护作用下降, 导致肝脏抗损伤的能力减弱, 这可能与HSP70的生理老化现象有关。因为HSP70本身也是一种蛋白质, 他的合成与分解、表达与变性也和其他蛋白质一样, 受到内环境变化的影响。持续的酒精刺激使其代谢产物在肝脏中过多蓄积, 特别是氧化应激的产物ROS增多, 脂质过氧化物蓄积, 直接使肝细胞变性、凋亡、坏死, 使产生HSP70的功能性肝组织不断减少。赵云霞等^[7]在显微镜下观察到酒精性损伤的肝细胞膜以及膜结构, 如线粒体、内质网, 还有细胞核的结构发生明显改变, 这会使三羧酸循环、磷酸化、脂质代谢以及蛋白转录翻译等生理生化过程紊乱, 导致HSP70合成障碍; 再加上肝细胞水肿破裂坏死, 炎症反应增强, 以及肝窦的缺血缺氧, 进一步使HSP70的表达、翻译受阻。这解释了第4周灌胃后肝脏HSP70表达量低于对照组, 说明HSP70的表达不足而不能抵抗酒精损伤刺激, 使肝脏损伤加重。最新研究表明, 这也可能与脂质过氧化物的标志物在机体过度蓄积有关: 4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonena, 4-HEN)与肝细胞中蛋白HSP70形成加合物影响蛋白的翻译和修饰, 改变HSP70结构和功能, 使其有效

含量减少, 导致机体的抗氧化的作用减弱^[8]。这些过程都可以作为增强HSP70表达的靶点。总的来说, 本实验结果证明在酒精性肝损伤中, HSP70表达量与其损伤进程密切相关: HSP70表达量增多, 对肝脏保护作用增强; HSP70表达量减少, 其保护作用减弱。

近几年来, HSP70作为机体保护因子以及敏感的刺激反应信号, 已被广泛的引入各种医学临床研究中: 在肝脏手术切除创伤研究中发现, 创伤越重, HSP70表达的量越多, 在创伤修复过程中, 其表达量又逐渐恢复, 可以使其作为评断手术创伤严重程度的指标^[9]; 短暂性脑缺血中, HSP70在一定的缺血域中具有量效关系, 可作为脑缺血的敏感指标^[10]; 多器官功能障碍重症中, 血清HSP70的变化值对评估病情的程度上具有重要意义: 变化值越大, 死亡率越高^[11]; HSP70表达的增加不仅是炎症肠病进展中表达一个重要因子, 也可能会成为未来药物治疗的新靶点^[12]。而且有研究在肝损伤进程中通过使用谷氨酰胺、槲皮素来分别调节HSP70的表达增加和减少, 其对损伤恢复的进程分别有着促进和抑制的作用, 进一步说明可以通过药物调节体内HSP70的表达来增强应激反应, 加强对肝脏的保护作用^[13-15]。本实验结果表明, HSP70在小鼠酒精性肝损伤中同样具有重要的保护作用, 也许也可以通过机体预刺激增加HSP70或直接补充体内HSP70含量, 加强机体抗氧化作用, 减缓或控制酒精性肝脏病程的发展。

总之, 小鼠酒精性肝损伤中HSP70的表达对机体具有重要保护作用。HSP70能否作为检测肝功能、评估肝损伤程度的一种指标或能否通过增加HSP70的含量及抑制体内HSP70的减少来增加机体抗应激作用, 作为治疗酒精性肝病药物的作用靶点, 还需要进一步的实验研究证明。本次实验为以后进一步研究HSP70与酒精性肝病的诊断或治疗提供了一定的理论基础。

4 参考文献

- 赵云霞, 陶明焄, 程文娟, 程光宇, 邢佳. 鸡枞菌多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用. 食品科学 2014; 35: 260-265
- 王玲, 孙妮弋, 姜玲, 魏伟. 酒精性肝病动物模型的研究进展. 安徽医药 2010; 14: 745-747
- Dey A, Cederbaum AI. Induction of cytochrome P450 2E1 [corrected] promotes liver injury in ob/ob mice. *Hepatology* 2007; 45: 1355-1365 [PMID:

■名词解释

HSP70: 是热休克蛋白家族中的重要成员, 热休克蛋白参与细胞的损伤与修复, 生物细胞在如肿瘤、病毒感染、炎症等应激刺激下激活HSP基因并高度表达, 其结构高度保守, 在机体适应外部环境上起到了重要的保护作用。

■ 同行评价

本实验动态观察了酒精性肝损伤过程中HSP70表达量的变化情况, 探究讨论了HSP70表达量增加对脏器组织以及机体的保护作用, 为进一步研究以HSP70为作用靶点的保肝药物提供了理论基础。本文语言流畅, 行文逻辑清晰, 具有一定的学术价值。

- 17538970 DOI: 10.1002/hep.21603]
- 4 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827 DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7413]
- 5 Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8082-8091 [PMID: 25009380 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082]
- 6 杨震国. 热休克蛋白70的生物学功能及应用的研究进展. *中国饲料* 2010; 23: 13-14
- 7 赵云霞, 陶明煊, 程光宇, 邢佳, 陆文娟. 鸡枞菌多糖对急性酒精肝损伤小鼠超微病理结构及ADH2、ALDH2 mRNA表达的影响. *食品科学* 2015; 36: 195-199
- 8 Smathers RL, Galligan JJ, Stewart BJ, Petersen DR. Overview of lipid peroxidation products and hepatic protein modification in alcoholic liver disease. *Chem Biol Interact* 2011; 192: 107-112 [PMID: 21354120 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.02.021]
- 9 席兴宇. 不同肝切除方式对HSP70表达的影响. *河南师范大学学报(自然科学版)* 2011; 39: 169-174
- 10 赵珺, 傅震, 周建平. 全脑缺血再灌注后HSP70的表达及其与缺血耐受关系的实验研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2003; 23: 338-340
- 11 侯云峰, 卜培莉. 多器官功能障碍综合征患者血清热休克蛋白70的变化及其临床意义. *山东大学学报(医学版)* 2013; 51: 64-70
- 12 Samborski P, Grzymisławski M. The Role of HSP70 Heat Shock Proteins in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 525-530 [PMID: 26467144 DOI: 10.17219/acem/44144]
- 13 易受乡, 郁洁, 常小荣, 彭艳, 林亚平. 槲皮素阻断热休克蛋白70表达对艾灸预处理抑制胃黏膜损伤细胞凋亡的影响. *中国中医药信息杂志* 2009; 16: 30-33
- 14 Marino LV, Pathan N, Meyer R, Wright VJ, Habibi P. The effect of 2 mM glutamine supplementation on HSP70 and TNF- α release by LPS stimulated blood from healthy children. *Clin Nutr* 2015; 34: 1195-1201 [PMID: 25556350 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.009]
- 15 Storniolo A, Raciti M, Cucina A, Bizzarri M, Di Renzo L. Quercetin affects Hsp70/IRE1 α mediated protection from death induced by endoplasmic reticulum stress. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 645157 [PMID: 25922642 DOI: 10.1155/2015/645157]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波, 武汉市汉口医院消化内科 湖北省武汉市 430000

张金华, 副教授, 主任医师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病的研究.

基金项目: 武汉市临床医学科研基金资助项目, No. WX14C55.

作者贡献分布: 张金华对此文做出主要贡献; 此课题由张金华与江娜设计; 研究过程由江娜与王湘宁操作完成; 研究所用试剂及分析工具由周胜兰与冯岳湘完成; 数据分析由刘志平与徐莹完成; 本论文写作由张金华、王湘宁及周海波完成.

通讯作者: 王湘宁, 住院医师, 430000, 湖北省武汉市二七侧路7号, 武汉市汉口医院消化内科. 87246485@qq.com
电话: 027-51139460

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-26

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-06-28

Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ning Wang, Na Jiang, Sheng-Lan Zhou, Yue-Xiang Feng, Zhi-Ping Liu, Ying Xu, Hai-Bo Zhou

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ning Wang, Na Jiang, Sheng-Lan Zhou, Yue-Xiang Feng, Zhi-Ping Liu, Ying Xu, Hai-Bo Zhou, Department of Gastroenterology, Hankou Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Clinical Medical Research Project, No. WX14C55.

Correspondence to: Xiang-Ning Wang, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Hankou Hospital, 7 Erqi Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 87246485@qq.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-26

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic effect of Danning tablets on experimental nonalcoholic fatty liver in rats.

METHODS: Fifty-three male rats were randomly divided into two groups, including 10 in a normal diet group and 43 in a high fat diet group. Nonalcoholic fatty liver disease was induced in rats by giving a high fat diet. At the end of 4 wk, 10 normal rats and 3 rats in the high fat diet group were killed to determine if the model was established successfully. The remaining rats in the high fat diet group ($n = 40$) were randomly divided into a model group, a Danning tablets group, a gynostemma group, and a polyene phosphatidylcholine group and given normal saline, Danning tablets and the corresponding drugs, respectively. After 4 wk of treatment, the rats were sacrificed. Pathological changes were examined by HE staining, and biochemical methods were used to detect serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), and low density lipoprotein (LDL). ELISA was used to determine the contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in liver homogenate, and photometric meter method was used for the determination of the content of succinate dehydrogenase (SDH).

RESULTS: After treatment, compared with the model group, the pathological changes of

背景资料

实际工作中发现胆宁片能够治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 且具有便宜、安全、有效等特点; 本文通过高脂饮食复制NAFLD动物模型, 初步探究其作用机制, 以更好的指导临床工作.

同行评议者

刘旭东, 副主任医师, 广西中医学院附属瑞康医院肝病科; 郝微微, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科; 迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科

■ 研发前沿

目前尚未发现治疗NAFLD的特效制剂,且临床应用不统一、缺乏大样本、多中心、随机双盲对照的临床试验研究;胆宁片临床证实有效,但仅针对湿热型,其他类型如肝郁脾虚型、肝肾亏虚型等则疗效欠佳;且因存在中医辨证分型用药的特点,限制了西医临床医师的应用。

the liver of rats in each group were improved in varying degrees, serum lipid levels showed varying degrees of decrease ($P < 0.01$), liver tissue TNF- α and TGF- $\beta 1$ contents significantly decreased ($P < 0.01$), and SDH increased ($P < 0.01$). Danning tablets showed similar effects to polyene phosphatidylcholine in reducing TNF- α and TGF- $\beta 1$ contents and improving SDH ($P > 0.05$), but was better than gynostemma ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Danning tablets have an appreciated therapeutic effect on nonalcoholic fatty liver disease in rats.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Danning tablets; Nonalcoholic fatty liver disease; Rat

Zhang JH, Wang XN, Jiang N, Zhou SL, Feng YX, Liu ZP, Xu Y, Zhou HB. Therapeutic effect of Danning tablets on nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2875-2880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2875.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2875>

摘要

目的: 探讨胆宁片对实验性非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用。

方法: SD δ 大鼠53只,首先随机分为2组,正常饲料组10只、高脂肪饲料组43只。通过高脂饲料喂养的方式复制非酒精性脂肪肝大鼠模型。4 wk造模结束后,处死10只正常饲料组和3只高脂饲料组大鼠,观察模型复制情况。确定模型复制成功后,将剩余高脂肪饲料组40只随机分为模型组、胆宁片组、绞股蓝组、多烯磷脂酰胆碱组。分别给予相应剂量的生理盐水、胆宁片及各组对应的药物。连续给药4 wk后处死各组大鼠,HE染色法观察病理变化,生化法检测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL), ELISA法测定肝组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的含量,分光光度计法测定琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的含量。

结果: 治疗结束后,与模型组比较,治疗各组大鼠肝脏病理学改变有不同程度的改善。与模型组比较,各治疗组大鼠血清中的血脂含量有不同程度的下降($P < 0.01$),各治疗组肝组织TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 含量下降($P < 0.01$)、SDH含量升高($P < 0.01$)。胆宁片在降低TNF- α 、TGF- $\beta 1$ 含量、提高SDH方面与多烯磷脂酰胆碱比较无明显差异性($P > 0.05$),但优于绞股蓝组($P < 0.05$)。

结论: 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠有治疗作用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆宁片; 非酒精性脂肪肝; 大鼠

核心提示: 非酒精性脂肪肝的发病率逐年升高,传统治疗方案虽有一定的效果,但不能从根本上控制血脂,且不能有效改善肝区不适、乏力、腹胀等不典型症状。实验中,胆宁片能有效降低模型组大鼠血脂及转化生长因子- $\beta 1$ 、肿瘤坏死因子- α 含量,提高琥珀酸脱氢酶含量,因此是治疗非酒精性脂肪肝有效的药物。

张金华, 王湘宁, 江娜, 周胜兰, 冯岳湘, 刘志平, 徐莹, 周海波. 胆宁片对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2875-2880 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2875.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2875>

0 引言

随着人民生活水平的不断提高,我国常见的疾病谱也发生着变化,其中非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率逐年升高^[1],目前已经成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[2]。NAFLD是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。目前随着研究的不断深入,NAFLD不仅可以引起非酒精性脂肪肝肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),甚至可以直接引起肝硬化的发生,过去不明原因的肝硬化中可能有相当一部分是由NAFLD引起^[3]。病因学研究发现NAFLD发生与多种因素有关,包括:肥胖和高脂血症、2型糖尿病和胰岛素抵抗^[4]等,肝细胞内脂质特别是甘油三酯沉积是形成NAFLD的一个先决条件。目前西医针对NAFLD的治疗,

主要包括控制饮食、加强运动, 若发生肝功能异常时予以多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素等护肝药物治疗, 往往容易复发, 不易从根本上去除脂肪在肝脏过度堆积的病因, 于是人们纷纷把目光投向了传统中医药。

胆宁片是根据祖国医学六腑以通为用的理论, 研制而成的治疗胆道疾病的“老药”, 其在治疗慢性胆道感染、胆石病的总有效率达95.83%, 其有效率已得到临床的验证^[5]。部分学者在临床实践过程中发现, 胆宁片可以通过疏肝利胆达到治疗慢性胆道疾病的同时, 还能起到养肝柔肝治疗NAFLD的作用^[6]。我们希望通过复制NAFLD大鼠模型的方式, 利用胆宁片来进行治疗, 初步探究胆宁片治疗NAFLD的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级别53只♂SD大鼠体重180-220 g [许可证编号SCXK(湘)2011-0003]。湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。胆宁片(由上海和记黄埔药业有限公司生产, 国药准字: Z10910040)配制成56.25 mg/mL的溶液; 绞股蓝总甙片(由亚宝药业集团股份有限公司生产, 国药准字Z20000091)配制成1.875 mg/mL的溶液; 多烯磷脂酰胆碱胶囊(由赛诺菲·安万特公司生产, 国药准字: HZ20059010)配制成14.25 mg/mL的溶液。高脂饲料(配方: 猪油10%, 蛋黄粉5%, 胆固醇1%, 丙基硫氧嘧啶0.2%, 脱氧胆酸钠0.5%, 蔗糖5%, 基础饲料78.3%^[7]); 固体饲料的制备: 将各成分按比例计算出所需量, 由武汉市万千佳兴科技生物有限公司制作。普通饲料(由武汉大学动物实验中心提供)。大鼠转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1) ELISA试剂盒、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α) ELISA试剂盒均由欣博盛生物科技有限公司提供, 琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。酶标检测仪(由Rayto生产型号Rt2100c)。水浴锅, 由姜堰市天力医疗器械厂有限公司生产, 型号TL-420D; 超低温冰箱, 由海尔生产, 型号DW-86L626; 涡旋混合器, 由天悦电子生产, 型号TYXH-II; 纯水仪, 由青岛富勒姆科技生产, 型号FBZ2001-UP-P; 台式高速冷冻离心机, 由Heal Force生产, 型号Neofuge 15R; 超声细胞粉碎机, 由宁

波新芝生物生产, 型号JY92-Iin; 电动玻璃匀浆器, 由宁波新芝生物生产, 型号DY89-II; 电子天平, 由梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司生产, 型号PL-203; 紫外可见分光光度计, 由上海现科仪器有限公司生产, 型号752-P; 实验场所: 武汉大学动物实验中心。

1.2 方法

1.2.1 动物饲养环境: 53只SD大鼠饲养于SPF级动物房, 给予普通饲料喂养, 自由进食进水, 环境温度控制在17℃-24℃之间, 适应性喂养1 wk后, 随机分为两组: 正常饲料组10只, 高脂肪饲料组43只。

1.2.2 动物模型的制备: 正常组予以正常饲料喂养, 模型组予以高脂肪饲料喂养共4 wk, 喂养期间每周处死1只模型组大鼠了解模型制作情况。于造模4 wk后处死10只正常饲料组和3只高脂饲料组大鼠。比较两组的肝组织病理切片及肝组织生化检测结果, 以高脂饲料组大鼠肝脏30%以上的肝细胞均已形成大泡伴小泡性脂肪变性, 及肝脏脂肪含量水平上升为标准, 确定造模成功^[8]。

1.2.3 实验分组及材料准备: 造模结束后, 将剩余高脂饲料组大鼠随机分为4组(每组10只), 各自进行灌胃治疗: 模型组, 灌胃生理盐水10 mL/(kg·d)、胆宁片组, 灌胃胆宁片56.25 mg/(kg·d)、绞股蓝组, 灌胃绞股蓝溶液18.75 mg/(kg·d)、多烯磷脂酰胆碱组, 灌胃多烯磷脂酰胆碱溶液14.25 mg/(kg·d)。治疗4 wk后处死所有动物, 采集血液和肝脏标本备用。

1.2.4 观察指标及检测: (1)一般情况: 实验过程中每周称重1次, 观察大鼠毛发、精神及食欲等, 处死动物时称量肝脏湿质量, 计算肝指数(肝指数 = 肝湿质量/体质量×100%); (2)血清生化: 测定血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)含量。采集血液标本送交武汉市汉口医院检验科完成; (3)组织学病检: 40 g/L多聚甲醛固定标本, 石蜡切片进行HE染色, 在光镜下观察肝脏脂肪变性的情况; (4)ELISA法测定肝组织TGF-β1、TNF-α测定: 将各组肝组织约100 mg加入匀浆器, 制作10%组织匀浆液。采用ELISA法检测TGF-β1和TNF-α担保含量。按照ELISA试剂盒说明书进行操作; (5)分光光度计法测定肝组织SDH含

■ 相关报道

在季光等的报道中证实了胆宁片是治疗NAFLD(湿热型)有效的药物, 其作用略优于优思弗。

■ 创新盘点

本文除了常规比较不同组别大鼠血脂、肝组织HE染色、肝脏指数外, 运用统计学比较了各组之间肿瘤坏死因子、琥珀酸脱氢酶的含量, 得出具有降低血脂和抗氧化应激双重作用的药物更有利于NAFLD的防治的结论。

表 1 各组大鼠血清TG、TC、HDL、LDL的变化 ($n=8$, mean \pm SD, mmol/L)

分组	TG	TC	HDL	LDL
正常组	2.13 \pm 0.34	1.87 \pm 0.35	1.54 \pm 0.33	0.39 \pm 0.05
模型组	3.38 \pm 0.32 ^b	2.94 \pm 0.53 ^b	1.03 \pm 0.16 ^b	0.49 \pm 0.13 ^b
胆宁片组	1.88 \pm 0.23 ^d	1.69 \pm 0.36 ^d	1.45 \pm 0.17 ^d	0.35 \pm 0.12 ^c
绞股蓝组	2.27 \pm 0.31 ^d	1.79 \pm 0.92 ^c	1.48 \pm 0.12 ^d	0.30 \pm 0.03 ^c
多烯磷脂酰胆碱组	1.94 \pm 0.35 ^d	2.20 \pm 0.59 ^c	1.38 \pm 0.18 ^c	0.38 \pm 0.14

^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组。TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。

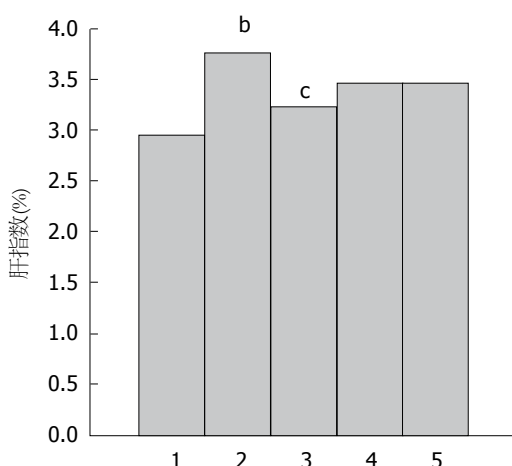


图 1 各组肝指数比较。1: 正常组; 2: 模型组; 3: 胆宁片组; 4: 绞股蓝组; 5: 多烯磷脂酰胆碱组。 ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$ vs 模型组。

量: SDH测定: 取大鼠肝组织制作成10%组织匀浆, 按操作步骤进行SDH活力测定, 测得5 s时吸光度A1值, 继续测得65 s时吸光度为A2值, 同时测得该组织匀浆的蛋白浓度, 按说明书给出公式计算出组织中SDH含量。

统计学处理 统计学软件选用SPSS13.0软件包, 实验数据以mean \pm SD来表示, 结果用单因素方差分析, 组间用 q 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 整个实验过程中, 各组大鼠体质量均无明显差异性($P>0.05$)(图1); 模型组大鼠活动度欠佳, 可见大便稀软情况。

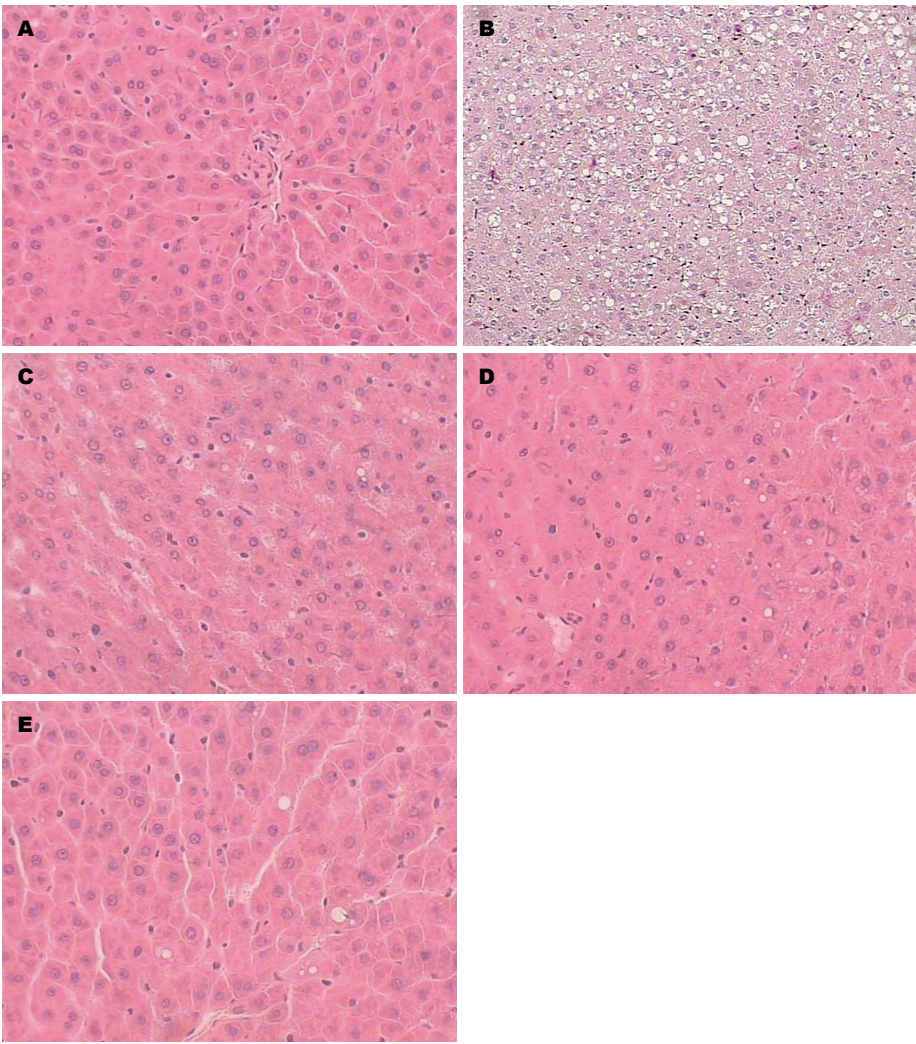
2.2 血清TG、TC、HDL、LDL变化 与正常组比较, 模型组TG、TC、LDL均显著升高, HDL显著降低($P<0.05$); 与模型组比较, 各治疗组TG、TC、LDL有不同程度的下降。给药治疗有提高HDL的作用, 与模型组比较, 有统计学差异($P<0.05$)(表1)。

2.3 大鼠肝脏病理学变化 内镜下观察各组大鼠肝组织HE染色, 正常组肝细胞形态正常, 未见明显脂滴分布; 模型组大鼠肝细胞肿胀, 大小不均, 胞浆内含多量大小不等的脂滴分布, 并可见肝细胞内脂滴融合, 占据整个胞浆, 细胞核被挤压至细胞边缘, 偶见坏死灶; 治疗组大鼠均出现不同程度的弥漫性肝细胞脂肪变性(图2)。

2.4 肝组织TGF- β 1、TNF- α 及SDH含量的变化 与正常组比较, 模型组TGF- β 1、TNF- α 均显著升高, SDH含量显著降低; 与模型组比较, 各治疗组TGF- β 1、TNF- α 有不同程度的下降, SDH含量有不同程度升高。给药治疗有提高SDH的作用, 降低TGF- β 1、TNF- α 的作用(表2)。

3 讨论

随着我国社会的不断发展, 高热量、高脂肪等生活方式的逐渐西化, 在摄入过量的能量而又少于运动, 久之则生湿热、痰浊, 湿热痰浊痹阻经络, 聚滞为积; 同时随着社会节奏的加快, 生活工作压力增大, 长期情志不畅, 导致肝气失于疏泄、肝气郁结, 从而加重NAFLD的发生^[9]。目前“二次打击学说”可以解释NAFLD的部分发病机制^[10], 初次打击主要为肥胖、胰岛素抵抗、瘦素抵抗等原因引起肝细胞内脂质过度沉积, 第二次打击是以氧化应激为主, 表现为线粒体损伤、炎症介质的产生。实验中, 实验动物肝脏脂肪酸产生增多、脂肪过度堆积, 促使出现肝源性胰岛素抵抗、脂质过氧化、活性氧簇水平升高, 启动TGF- β 1、TNF- α 等基因转录, 引起炎症反应; 同时通过影响体内SDH的活力, 使肝细胞内线粒体氧化磷酸化不能正常进行, 最终必然导致能量生成障碍并进而引起肝脏功能和代谢异常^[11]。本实验中模型组中TC、TG、LDL、TGF- β 1、TNF- α 含



应用要点
胆宁片已运用于临床10多年, 已证实是安全有效的药物; 目前的研究结论, 扩大了其临床应用范围; 且该药价格适中、易于接受, 具有广阔的应用前景。

图 2 大鼠肝组织HE染色(×100倍). A: 正常组; B: 模型组; C: 胆宁片组; D: 绞股蓝组; E: 多烯磷脂酰胆碱组.

表 2 各组大鼠血清TGF-β1、TNF-α、SDH的变化 (n = 8, mean ± SD)			
分组	TGF-β1(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	SDH(U/mgprot)
正常组	2.749 ± 0.42	57.96 ± 8.43	1.80 ± 0.22
模型组	3.655 ± 0.30 ^b	110.54 ± 6.72 ^b	0.75 ± 0.21 ^b
胆宁片组	2.93 ± 0.18 ^{de}	60.12 ± 8.07 ^{de}	1.65 ± 0.14 ^{de}
绞股蓝组	3.62 ± 0.19	76.55 ± 16.03 ^d	1.10 ± 0.28 ^d
多烯磷脂酰胆碱组	2.9 ± 0.18 ^d	57.25 ± 12.39 ^d	1.45 ± 0.29 ^d

^bP<0.01 vs 正常组; ^dP<0.01 vs 模型组; ^eP<0.05 vs 绞股蓝组. TGF-β1: 转化生长因子-β1; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; SDH: 琥珀酸脱氢酶.

量均较正常组显著升高(P<0.01), HDL、SDH含量显著下降(P<0.01); 经治疗后各组大鼠TGF-β1、TNF-α含量均有不同程度下降, 其中胆宁片组明显优于绞股蓝组, 与多烯磷脂酰胆碱组无明显差异性(P>0.05)、各组SDH含量均有不同程度升高, 其中胆宁片组优于绞股蓝组(P<0.05). 可见胆宁片对非酒精性脂肪肝大

鼠有较好的治疗作用.

本实验通过高脂饮食复制大鼠非酒精性脂肪肝的模型, 造模后大鼠TG、TC水平均显著升高, 病理结果也显示肝脏脂质沉积过多, 并且伴有1/3以上的大泡性脂肪变性, 比较符合人类由高脂饮食方式引起单纯的血脂升高, 逐步发展至NAFLD的过程.

同行评价

文章通过比较胆宁片与降脂药绞股蓝, 以及保肝药多烯磷脂酰胆碱对NAFLD治疗的效果, 得出胆宁片对NAFLD治疗有效, 且优于绞股蓝。另外, 胆宁片还有降血脂的作用。本研究立题新颖, 设计合理, 逻辑严谨, 统计学处理恰当, 实验证据充足。通过实验证实了胆宁片对NAFLD治疗的有效性, 并从中医理论讨论了该药的治病机制。

目前临床上NAFLD以病因治疗、基础治疗为主, 一般无特殊药物应用; 若进展至NASH, 出现血清ALT明显升高时, 则需要联用保肝抗炎药物, 尤其应选择安全且疗效确切的药物^[12]。依据季光等^[13]研究结论, 胆宁片能有效改善NAFLD患者肝功能、血脂及肝脏影像学变化, 疗效略优于优思弗; 此外, 多年来的临床应用中尚未出现严重不良反应的报道^[14], 提示胆宁片是作为治疗NAFLD的一种安全、有效且价格低廉的“新药”。我们认为, 根据“二次打击学说”, 具有降低血脂和抗氧化应激双重作用的药物更有利于NAFLD的防治, 能真正达到“标本兼治”。胆宁片在降低TGF- β 1、TNF- α 含量方面与多烯磷脂酰胆碱虽无明显明显差异性, 但在调脂方面要优于多烯磷脂酰胆碱, 更有利于NAFLD的治疗; 依据隋晓丹等^[15]综述, 胆宁片中除白茅根外, 其余成分如大黄、虎杖、山楂、陈皮等均为各位医家治疗NAFLD经方、验方中的常见药物, 胆宁片中各药物配伍, 共奏疏肝利胆、清热泻下之功, 对于缓解由NAFLD引起的肝区不适、腹胀、纳差等不典型症状有明显优势^[16]。因此, 胆宁片在治疗NAFLD方面具有广阔的应用前景。

4 参考文献

- 陈泽民. 脂肪肝及酒精性肝病中西医结合治疗. 中华消化杂志 2002; 22: 489-490
- 陈一奕, 范竹萍, 茅益民, 邱德凯, 曾民德. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的流行现状及相关性研究. 肝脏 2008; 13: 456-458
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 马荣兵, 蓝绍颖. 非酒精性脂肪肝危险因素流行病学研究进展. 交通医学 2009; 23: 38-43
- 朱培庭, 张静喆, 高炬, 章学林, 朱世敏, 金若敏, 沈平, 马恩伟, 顾宏刚. “胆病从肝论治”理论与应用研究. 中国医药学报 2004; 19: 58-60
- 季光, 范建高, 陈建杰, 陆伦根, 邢练军, 郑培永, 顾宏刚, 魏华凤, 尤圣富, 寿德刚, 朱培庭. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病(湿热型)的临床研究. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 485-488
- 张红星, 王琼, 乐薇, 覃鹏飞, 黄浩. 高脂血症大鼠模型建立的动态研究. 湖北中医药大学学报 2011; 13: 19-22
- 江庆澜, 徐邦牢, 杨辉, 聂玉强, 李瑜元. 多烯磷脂酰胆碱对非酒精性脂肪肝大鼠的干预效果. 广州医学院学报 2005; 33: 4-6
- 李军祥, 陈润花, 苏冬梅, 李立. 中医药治疗非酒精性脂肪肝病研究评述. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1443-1451
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 时昭红, 张介眉, 王湘宁, 韦秀明, 冯云霞, 刘浩. 葱白提取物对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏线粒体琥珀酸脱氢酶的影响. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 284-287
- 施军平, 范建高. 保肝抗炎药物在非酒精性脂肪性肝病治疗中的作用. 世界临床药物 2010; 31: 526-537
- 季光, 范建高, 陈建杰, 陆伦根, 邢练军, 郑培永, 顾宏刚, 魏华凤, 尤圣富, 朱培庭. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心随机对照临床研究. 中西医结合学报 2008; 6: 128-133
- 路夷平, 唐亮. 胆宁片治疗慢性胆道感染、胆石症的疗效及安全性分析. 上海医药 2008; 29: 128-130
- 隋晓丹, 邓厚波, 刘铁军. 中医药防治非酒精性脂肪肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1708-1713
- 王志凌. 胆宁片治疗非酒精性脂肪肝病的疗效观察. 中国医药指南 2014; 12: 158-159

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽

王友梅, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽, 浙江省湖州市长兴县人民医院药剂科 浙江省湖州市 313100

王德传, 中国药科大学理学院 江苏省南京市 210009

王友梅, 主管药师, 主要从事临床药学方面的研究.

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金资助项目, No. 2013ZYC-A84.

作者贡献分布: 慎荣杰与王德传负责课题设计; 王友梅与卢洪慧负责研究过程; 张小丽进行数据分析; 本文写作由王友梅完成.

通讯作者: 张小丽, 副主任药师, 313100, 浙江省湖州市长兴县太湖中路66号, 长兴县人民医院药剂科. 1300479921@qq.com

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-14
接受日期: 2016-06-16
在线出版日期: 2016-06-28

Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis

You-Mei Wang, De-Chuan Wang, Rong-Jie Shen, Hong-Hui Lu, Xiao-Li Zhang

You-Mei Wang, Rong-Jie Shen, Hong-Hui Lu, Xiao-Li Zhang, Department of Pharmacy, Changxing People's Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

De-Chuan Wang, College of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Clinical Research Fund, No. 2013ZYC-A84.

Correspondence to: Xiao-Li Zhang, Associate Chief

Pharmacist, Department of Pharmacy, Changxing People's Hospital, 66 Taihu Middle Road, Changxing County, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China. 1300479921@qq.com

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-14
Accepted: 2016-06-16
Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole in the treatment of reflux esophagitis.

METHODS: From January 2013 to 2016, 96 reflux esophagitis patients with anxiety or depression treated at our hospital were randomly divided into either an observation group or a control group, with 48 cases in each group. Both groups were treated with mosapride and rabeprazole, and the observation group was additionally given flupentixol/melitracen. The Hamilton Depression Scale (HAMD) score, Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, reflux esophagitis symptom scores, mucosal healing, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment, HAMD score, HAMA score, and reflux esophagitis symptom scores were improved in both groups, and the improvement was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mucosal healing rate was significantly higher in the observation group than in the control group (91.67% vs 77.09%, $P < 0.05$). The incidence of adverse

背景资料

通常反流性食管炎患者较健康人群抑郁、焦虑倾向严重. 氟哌噻吨美利曲辛主要适用于轻、中度抑郁和焦虑. 本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究.

同行评议者

雷招宝, 主任医师, 江西省丰城市人民医院药剂科

■ 研究前沿

本文通过比较采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗和在此基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗反流性食管炎的疗效进行比较, 对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究, 以期能为后续临床治疗提供参考。

reactions did not differ significantly between the observation group and control group (5.16% vs 6.24%, $P > 0.05$). Adverse reactions such as mild dizziness and insomnia disappeared spontaneously without special treatment.

CONCLUSION: Flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for reflux esophagitis patients with anxiety or depression can significantly improve anxiety and depressive symptoms and reflux esophagitis symptoms, and promote the healing of the mucosa.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Reflux esophagitis; Anxiety; Depression; Flupentixol/melitracen

Wang YM, Wang DC, Shen RJ, Lu HH, Zhang XL. Clinical efficacy of flupentixol/melitracen combined with mosapride and rabeprazole for treatment of reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2881-2885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2881>

摘要

目的: 探究氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效。

方法: 2013-01/2015-12长兴县人民医院收治的96例伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者为研究对象, 将研究对象采用随机数表法分为对照组和观察组, 各48例。对照组患者采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗, 观察组患者在对照组患者的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗。对比治疗前与治疗后两组患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况。

结果: 治疗后两组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分较治疗前均得到改善, 但治疗后观察组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后对照组和观察组患者的黏膜愈合率分别为77.09%和91.67%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗中对照组和观察组患者的不良反应总发生率

分别为5.16%和6.24%, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。且未经特殊治疗, 轻微头晕、失眠、精神不振的不良反应几天后自行消失。

结论: 给予伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者莫沙必利、雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗较使用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗能够显著改善患者的焦虑、抑郁症状, 改善反流性食管炎各项临床症状, 促进黏膜愈合, 可以在临床上进一步推广和使用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 反流性食管炎; 焦虑; 抑郁; 氟哌噻吨美利曲辛

核心提示: 本文研究通过比较采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗和在此基础上加用氟哌噻吨美利曲辛治疗反流性食管炎的疗效进行比较, 对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究。

王友梅, 王德传, 慎荣杰, 卢洪慧, 张小丽. 氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2881-2885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2881.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2881>

0 引言

反流性食管炎是指十二指肠和/或胃内容物反流进入食管, 若正常人频繁发生反流, 且不将胃蛋白酶、胆汁、胰液、酸性消化性胃液等及时清除, 可能会发生食管黏膜糜烂、炎症、纤维化和溃疡等病变, 形成胃食管反流病^[1,2]。近年来随着人们生活水平的不断提高, 生活方式的不断变化, 反流性食管炎的发生率逐渐升高^[3]。有研究^[4]指出, 反流性食管炎的发生不仅与生活方式有关, 且与精神因素有一定的联系, 通常反流性食管炎患者较健康人群抑郁、焦虑倾向严重, 经脑-肠轴的作用, 不良情绪会提高食管的敏感性, 导致发生反流性食管炎。氟哌噻吨美利曲辛是由两种的化合物组成的复方制剂, 主要适用于轻、中度抑郁和焦虑^[5]。本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究。现分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-12长兴县人民医院收治

■ 相关报道

对于莫沙必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的报道在临床中已有报道, 但部分反流性食管炎患者存在抑郁、焦虑倾向, 而关于氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的报道却较少。

的96例伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者为研究对象。观察组48例患者中男30例,女18例。年龄为18-75岁,平均45.78岁 \pm 9.33岁。平均病程4.97 mo \pm 2.21 mo。胃镜下反流性食管炎分级:A级25例,B级15例,C级7例,D级1例。对照组48例患者中男31例,女17例。年龄为18-74岁,平均45.83岁 \pm 9.14岁。平均病程4.73 mo \pm 1.95 mo。胃镜下反流性食管炎分级:A级24例,B级16例,C级7例,D级1例。两组患者的一般资料的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。纳入标准:(1)具有胃灼热、胸骨后疼痛、反流等反流性食管炎典型症状且经临床确诊的患者^[6];(2)治疗前3 mo内未服用过促动力药物的患者;(3)自愿参加本项研究并已经签署知情书的患者;(4)本研究已经获得医院伦理委员会的批准。排除标准:(1)腐蚀性食管炎、感染性食管炎、嗜酸粒细胞性食管炎、放射性食管炎等;(2)存在消化道手术史的患者;(3)消化道溃疡患者;(4)严重的精神疾病患者。雷贝拉唑钠肠溶胶囊(商品名称:济诺;生产厂家:江苏济川制药有限公司;批准文号:国药准字H20061220);枸橼酸莫沙必利片(商品名称:瑞琪;生产厂家:江苏豪森药业股份有限公司;批准文号:国药准字H19990315);氟哌噻吨美利曲辛片(商品名称:黛力新;生产厂家:丹麦灵北药厂;进口药品注册标准:JX19980123)。

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗:采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗。清晨空腹与晚上睡前口服20 mg雷贝拉唑钠肠溶胶囊;3次/d,餐前半小时内口服5 mg枸橼酸莫沙必利片;连续服用8 wk。

1.2.2 观察组治疗:在对照组患者的基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片。每日清晨、中午口服1片(每片含药品10 mg)氟哌噻吨美利曲辛片;连续服用8 wk。

1.2.3 观察指标:对比治疗前与治疗后两组患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况:(1)HAMD评分^[7]:共17个项目,每项均有4个选项,分别为1-4分。总分为7-16分为轻度抑郁,17-23分为中度抑郁, ≥ 24 分为重度抑郁;(2)HAMA评分^[8]:共14个项目,每项均有4个选项,分别为1-4分。总分为7-13分为轻度

焦虑,14-20分为中度焦虑, ≥ 21 分为重度焦虑;(3)反流性食管炎各项症状积分^[9]:无胃灼热、反流、胸痛等症状为0分;有胃灼热、反流、胸痛等症状但不会对工作和生活产生影响为1分;有胃灼热、反流、胸痛等症状且会对工作和生活产生严重影响为3分;(4)黏膜愈合情况^[10]:治疗前与治疗8 wk后进行胃镜检查。破损的食管黏膜已经完全恢复至正常粉红色黏膜状态为完全愈合;破损的食管黏膜深度和面积缩小为部分愈合;破损的食管黏膜无显著变化甚至加重为无效;(5)不良反应:包括轻微头晕、失眠、精神不振等。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析,采用 t 检验对计量资料进行检验,采用 χ^2 检验对计数资料进行检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HAMD评分和HAMA评分比较 治疗后两组患者的HAMD评分和HAMA评分较治疗前均得到改善,但治疗后观察组患者的HAMD评分和HAMA评分均显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 反流性食管炎各项症状积分比较 治疗后两组患者的反流性食管炎各项症状积分较治疗前均得到改善,但治疗后观察组患者的反流性食管炎各项症状积分均显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 黏膜愈合情况与不良反应比较 治疗后对照组和观察组患者的黏膜愈合率分别为77.09%和91.67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗中对照组和观察组患者的不良反应总发生率分别为5.16%和6.24%,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。且未经特殊治疗,轻微头晕、失眠、精神不振的不良反应几天后自行消失(表3)。

3 讨论

反流性食管炎是常见的临床疾病,但目前临床上并不能完全明确其发病机制,且临床中所使用的常规治疗方法在部分患者中效果不佳^[11]。多数学者认为,精神心理疾病会导致患者中枢神经系统发生紊乱,抑郁和焦虑情绪会使胰腺分泌量减少,胃酸分泌量增多,胃电收缩节律紊乱,胃排空延迟,进而造成胃肠分泌功能减弱,协调运动功能降低^[12]。随着对反流性食管

■创新点

临床中采用氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎是可行的,本文主要从患者治疗前与治疗后两组患者的HAMD评分、HAMA评分、反流性食管炎各项症状积分、黏膜愈合情况、不良反应发生情况进行比较,对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究,其观察点准确,对以后的治疗具有较强的指导作用。

■应用要点

本文从临床实际的角度出发,探讨氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床疗效,进一步阐述氟哌噻吨美利曲辛在反流性食管炎治疗中的作用,效果明显,对今后的临床治疗有一定的参考作用。

■名词解释

抗抑郁药：主要用于治疗情绪低落、抑郁消极的一类药物。与兴奋药不同之处为只能使抑郁病人的抑郁症状消除，而不能使正常人的情绪提高。黛力新是一种新型的抗抑郁药，对于抑郁有较好的疗效，本研究发现黛力新对于消化性溃疡也有一定的效果。

表 1 HAMD评分和HAMA评分比较 (n = 48, 分)

评分	观察组	对照组
HAMD评分		
治疗前	14.15 ± 4.92	13.29 ± 4.61
治疗后	9.63 ± 3.65	11.17 ± 4.45
HAMA评分		
治疗前	13.13 ± 3.98	12.94 ± 4.36
治疗后	7.93 ± 3.83	10.66 ± 4.18

表 2 反流性食管炎各项症状积分比较 (n = 48, 分)

症状	观察组	对照组
胃灼热		
治疗前	1.87 ± 0.86	1.93 ± 0.71
治疗后	0.70 ± 0.59	1.28 ± 0.52
反流		
治疗前	1.98 ± 0.74	2.15 ± 0.66
治疗后	0.78 ± 0.62	1.37 ± 0.61
胸骨后疼痛		
治疗前	1.54 ± 1.02	1.37 ± 1.01
治疗后	0.72 ± 0.62	1.04 ± 0.84

表 3 黏膜愈合情况与不良反应比较 (n = 48, n(%))

项目	观察组	对照组
愈合情况		
完全愈合	41(85.42)	30(62.51)
部分愈合	3(6.25)	7(14.58)
无效	4(8.33)	11(22.91)
愈合率	44(91.67)	37(77.09)
不良反应		
轻微头晕	1(2.08)	1(2.08)
失眠	1(2.08)	1(2.08)
精神不振	1(2.08)	0(0.00)
不良反应总发生率	3(6.24)	2(5.16)

炎研究的不断进展, 部分研究者提出了精神心理因素对反流性食管炎有较严重的影响^[13]。因而氟哌噻吨美利曲辛作为一种临床上认可的治疗焦虑和抑郁的药物被提出应用到对反流性食管炎患者的治疗中^[14]。

有研究指出约1/3的反流性食管炎患者存在焦虑和抑郁的症状, 除胃灼热、胸骨后疼痛、反流等反流性食管炎典型症状之外, 这类患者多伴有如精神不易集中、疲乏、失眠等不适症状, 对患者的正常生活造成了严重的影响^[15]。临床上常规采用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎, 能促进乙酰胆碱的释放, 刺激胃肠道而发挥促动力作用, 从而改善功能性消化不良患者的胃肠道症状, 抑制胃酸分泌, 虽然能够在一定程度上缓解病情, 但由于食管处于高敏感状态, 或者部分患者的中枢神经系统发生异常, 加之存在抑郁和焦虑等不良情绪, 躯体对胃灼热、胸骨后疼痛、反流等不适症状容易产生放大, 不易缓解的情况^[16]。且食管处于高敏感状态下, 轻微刺激下患者通过脑-肠反射能产生异常的疼痛感知, 进而产生胸骨后疼痛、胃灼热等感觉。本文研究结果显示, 治疗后观察组患者的HAMD评分和HAMA评分均显著优于对照组患者, 差异具有统计学意义

($P<0.05$)。这是由于氟哌噻吨美利曲辛是由小剂量噻吨类神经阻滞剂-美利曲辛和小剂量三环类抗抑郁药-氟哌噻吨组成的复方制剂, 两种药物联合, 不仅不会对各自的药动力学产生影响, 而且氟哌噻吨作为一种噻吨类神经阻滞药物, 能够对多巴胺的合成和释放产生促进作用, 因而使用氟哌噻吨美利曲辛具有较佳的抗抑郁和抗焦虑作用^[17]。且氟哌噻吨美利曲辛能够刺激机体兴奋, 对胃植物神经紊乱具有较好的调节作用, 进而间接调节消化系统功能, 促进胃肠道张力恢复, 促进胃肠道蠕动, 改善反流症状^[18]。且经本文研究结果显示, 观察组患者加用氟哌噻吨美利曲辛后并未发生显著不良反应, 且不良反应不需治疗, 几天后可自行消失。因而氟哌噻吨美利曲辛反流性食管炎患者的治疗中属于一种安全的药物, 能够增加疗效, 促进疾病恢复。本研究对氟哌噻吨美利曲辛联合莫沙必利和雷贝拉唑治疗反流性食管炎的疗效进行了探究, 既往研究中关于此问题的报道较少, 因而本研究具有创新性和临床价值。但是本研究在进行中由于所在区域面向的人群较少, 因而研究对象过少, 研究结果因此存在一定的误差, 应当选取较多的研究对象, 对各种可能对结果产生影响的因素进行控制, 进行进一步的研究。

总之, 给予伴焦虑、抑郁的反流性食管炎患者莫沙必利、雷贝拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗较使用莫沙必利联合雷贝拉唑治疗能够显著改善患者的焦虑、抑郁症状, 改善反流性食管炎各项临床症状, 促进黏膜愈合, 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

1 林琳, 周丽雅, 王晔, 卢世芳, 张耀朋, 丁士刚, 林三

- 仁. 以典型反流症状诊断胃食管反流病的临床意义. 中华内科杂志 2014; 53: 517-520
- 2 张林, 邓晓玲, 江艳燕, 顾雪梅, 蔡晓军. 埃索美拉唑联合莫沙比利干预老年性反流性食管炎临床研究. 现代生物医学进展 2014; 14: 320-322
 - 3 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜君, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 834-838
 - 4 李军, 蔡昌豪, 吴本俨, 李园, 张建军, 王金海. 老年反流性食管炎患者固体胃排空状况及其心理因素. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3417-3420
 - 5 弓三东, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 贺星. 氟哌噻吨美利曲辛在胃食管反流性咳嗽治疗中的作用. 解放军医药杂志 2015; 27: 60-63
 - 6 闫秀娥, 周丽雅, 王晔, 陆京京, 林琳, 薛艳, 崔荣丽, 张贺军, 丁士刚. 反流性食管炎A级患者的临床特点评估. 中华消化杂志 2015; 35: 309-314
 - 7 Yuan H, Zhang N, Wang C, Luo BY, Shi Y, Li J, Zhou Y, Wang Y, Zhang T, Zhou J, Zhao X, Wang Y. Factors of Hamilton Depression Rating Scale (17 items) at 2 weeks correlated with poor outcome at 1 year in patients with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2014; 35: 171-177 [PMID: 23715751 DOI: 10.1007/s10072-013-1464-z]
 - 8 Bech P, Allerup P, Larsen ER, Csillag C, Licht RW. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. *Psychiatry Res* 2014; 217: 226-232 [PMID: 24746391]
 - 9 袁增. 埃索美拉唑、伊托必利与十六角蒙脱石联合治疗难治性反流性食管炎临床观察. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 2230-2232
 - 10 覃立锋, 张继乔, 郑晓辉, 王晶晶, 吕小平. 常规治疗联合氟哌噻吨美利曲辛对反流性食管炎的疗效. 中华消化杂志 2015; 35: 811-815
 - 11 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259. e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]
 - 12 Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 471-477 [PMID: 23001402 DOI: 10.1007/s10620-012-2377-z]
 - 13 Lee SP, Lee KN, Lee OY, Lee HL, Choi HS, Yoon BC, Jun DW, Sohn W, Cho SC. The relationship between existence of typical symptoms and psychological factors in patients with erosive esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 284-290 [PMID: 22837876]
 - 14 吴艳玲, 居锦芳, 欧阳卿, 宁晶娜. 黛力新治疗伴焦虑抑郁症重度COPD疗效观察. 海南医学 2016; 27: 545-548
 - 15 Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, Emami H, Barzin G, Mirbagheri SA. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 670-678 [PMID: 24533896 DOI: 10.1111/nmo.12313]
 - 16 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450 DOI: 10.1111/jgh.12552]
 - 17 Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhaji II, El Zahabi L, Chaar HF, Sharara AI. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1148-1155 [PMID: 18331614 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03677.x]
 - 18 Agarwal PA, Ichaporia NR. Flupentixol-induced tardive dystonia presenting as severe dysphagia. *Neurol India* 2010; 58: 784-785 [PMID: 21045513 DOI: 10.4103/0028-3886.72168]

同行评价

本文选题新颖, 观察指标明确, 对以后该病的治疗具有较强的指导意义. 同时, 文章中统计学方法正确, 可行性强.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素

曾益林, 倪永锐

■背景资料

非酒精性脂肪肝病是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见合并症, 非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义。NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估。

曾益林, 倪永锐, 余姚市第二人民医院特检科 浙江省余姚市 315400

曾益林, 主治医师, 主要从事特检科相关工作研究。

作者贡献分布: 曾益林收集资料统计写作; 倪永锐后期校对审核。

通讯作者: 曾益林, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市梨洲街道学弄49号, 余姚市第二人民医院特检科。
zhejiangzengyilin@126.com

收稿日期: 2016-05-11
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-16
在线出版日期: 2016-06-28

Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis

Yi-Lin Zeng, Yong-Rui Ni

Yi-Lin Zeng, Yong-Rui Ni, Department of Special Inspection, the Second Hospital of Yuyao City, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi-Lin Zeng, Attending Physician, Department of Special Inspection, the Second Hospital of Yuyao City, 49 Lizhou Street Xuenong, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. zhejiangzengyilin@126.com

Received: 2016-05-11
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-16
Published online: 2016-06-28

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of trans-

abdominal ultrasonography in type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and to analyze the risk factors for NASH.

METHODS: From January 2013 to December 2015, 200 patients with T2DM were divided into three groups according to the results of ultrasonography and pathological examinations: 94 patients in a non-hepatic lesion group, 62 patients in a simple fatty liver group, and 44 patients in an NASH group. Clinical data, blood biochemical and liver function indexes were compared among the three groups. The results of quantitative ultrasonography were compared between the simple fatty liver group and NASH group. Risk factors for NASH were analyzed.

RESULTS: BMI, WHR, FPG, HbA1c, blood lipid and liver function indexes had significant differences among the three groups ($P < 0.05$). Quantitative ultrasonography showed that in the simple liver fatty liver group, 37 (59.68%) cases were mild, 15 (24.19%) were moderate and 10 (16.13%) were serious; in the NASH group, the corresponding figures were 4 (9.09%), 22 (50.00%) and 18 (40.91%), respectively. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The result of quantitative ultrasonography had a significant correlation with G ($r = 0.763$, $P < 0.05$) and S ($r = 0.375$, $P < 0.05$), but not with F ($r = 0.177$, $P > 0.05$). NASH was significantly related to duration of DM, BMI, WHR, blood lipid and results of quantitative ultrasonography ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Trans-abdominal ultrasonography

has value in the screening of T2DM complicated with NASH, and trans-abdominal ultrasonography in combination with evaluation of risk factors can increase the diagnostic accuracy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Trans-abdominal ultrasonography; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis

Zeng YL, Ni YR. Diagnostic value of trans-abdominal ultrasonography in diabetes mellitus complicated with nonalcoholic steatohepatitis and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2886-2891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2886>

摘要

目的: 研究腹部超声在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)发生的相关因素。

方法: 选取2013-01/2015-12余姚市第二人民医院收治的100例T2DM患者作为研究对象, 根据病理检查结果对患者进行分组: 其中无肝脏病变94例, 单纯性脂肪肝病62例, NASH组44例, 比较各组患者临床资料、病理学检查结果、血生化检查结果及肝功能指标, 比较单纯性脂肪肝病组及NASH组的超声量化检查结果, 分析NASH的相关因素。

结果: 各组患者的体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血脂及肝功能检查结果差异具有统计学意义($P < 0.05$)。超声量化检查结果: 单纯性脂肪肝病组轻度37例(59.68%), 中度15例(24.19%), 重度10例(16.13%); NASH组轻度4例(9.09%), 中度22例(50.00%), 重18度例(40.91%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。超声量化检查结果与炎症分级(G, $r = 0.763$)及纤维化分级(S, $r = 0.375$)具有显著相关性($P < 0.05$), 与脂肪肝病度(F)无显著相关性($r = 0.177$, $P > 0.05$)。NASH与患者的病程、BMI、WHR、血脂及超声量化检查具有显著相关性($P < 0.05$)。

结论: 腹部超声在糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值, 结合相关因素可以提高诊断价值。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹部超声; 2型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 非酒精性脂肪肝炎

核心提示: 常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。本次研究中, 与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异, 40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度, 明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%), 且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性, 因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义。

曾益林, 倪永锐. 腹部超声对糖尿病合并非酒精性肝炎的筛查及相关因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2886-2891 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2886>

0 引言

随着生活水平的提高、饮食结构与生活方式的改变, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生率不断提高^[1]。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是T2DM的常见合并症, 流行病学研究显示T2DM患者的NAFLD的发病率可高达70%以上。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义^[2]。肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法。腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点, 在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛, 并能对脂肪肝病程度量化^[3]。本文旨在研究腹部超声在糖尿病患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨NASH发生的相关因素。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-12余姚市第二人民

■ 研究前沿

肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法。腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点, 在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛。但普通超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH, 随着超声诊断技术的发展, 量化检查成为可能。本次研究旨在分析超声量化检查对NASH的诊断价值。

■ 相关报道

有研究报道, 当甘油三酯含量超过肝脏湿质量的5%时, 常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”, 据此可对NAFLD患者进行定性诊断, 常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%, 特异度为84%-95%, 腹部超声筛查肝脏病变的价值较高, 但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH。

医院内分泌科收治的200例T2DM患者作为研究对象, 其中男性112例, 女性88例, 患者年龄45-78岁, 平均62.4岁 \pm 14.2岁, 糖尿病病程2-14年, 平均7.9年 \pm 4.2年。所有患者均符合以下标准: (1)患者均符合1999年世界卫生组织的糖尿病诊断标准^[4]; (2)患者无饮酒史或饮酒含乙醇量每周<140 g(女性<70 g); (3)排除病毒性肝炎、药物性肝炎、全胃肠外营养及肝豆状核型变性等可导致脂肪肝的疾病; (4)排除具有精神神经系统疾病, 认知功能及意识障碍的患者, 排除病历资料不全的患者; (5)所有患者均自愿参与本次研究, 符合医学伦理学原则。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集: (1)病历资料收集: 比较各组患者的性别、年龄、糖尿病病程, 测量患者的血压, 记录患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。计算患者的体质指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。所有患者均在清晨空腹状态下使用余姚市第二人民医院标准体质量计测量体质量及身高时保持直立, 双腿并拢, 双臂自然下垂, 计算患者的BMI。BMI = 体质量/身高²(kg/m²)。测量患者的腰围和臀围(单位: cm): 腰围为患者双足分开20-30 cm时双侧肋下缘过髂前上棘径线的距离, 臀围为直立时股骨粗隆水平的径线距离, 计算患者的WHR。WHR = 腰围/臀围。WHR男性 \geq 0.9, 女性 \geq 0.8为腹型肥胖; (2)患者治疗前后均进行于清晨抽取空腹血进行血生化检查, 采用7170A全自动生化检测仪检测患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 记录患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平; (3)患者采用7170A全自动生化检测仪检测患者谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰胺转氨酶(gamma-glutamyl transaminase, GGT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平, 评价患者肝功能指标。

1.2.2 腹部超声检查及分组: 所有患者均空腹8 h接受腹部超声检查: 患者取仰卧位充分暴露

露上腹部, B超采用GE Voluson 730 Expert型二维超声诊断仪, 凸阵探头, 频率3.5 MHz。超声量化诊断脂肪肝标准及病理学诊断标准参照2006年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]。超声检查异常患者均由病理理科进行肝脏穿刺活检。根据病理检查结果将患者分为3组: 其中无肝病组94例, 单纯性脂肪肝组62例, NAHS组44例, 回顾性研究超声检查与病理学检查结果的相关性。

统计学处理 采用SPSS16.0软件对文中数据进行分析, 计量资料用均数mean \pm SD表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用t检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。量化超声检查结果与病理检查结果相关性采用Spearman相关分析, NASH相关因素分析采用Logistic多元回归分析。

2 结果

2.1 3组患者的临床资料比较及各项指标结果分析 各组患者的性别、年龄、DBP的差异无统计学意义($P>0.05$); 各组患者病程、BMI及WHR差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。3组患者的FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C及HDL-C的差异具有统计学意义($P<0.05$)。3组患者的ALT、AST、GGT及TBIL的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的病理学检查结果及超声量化诊断比较 两组患者的脂肪肝分度的差异无统计学意义($P>0.05$), 患者的炎症分级、纤维化分级及超声量化检查结果的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。对超声量化检查结果与病理学检查结果相关性进行分析: 超声量化检查结果与炎症分级($r = 0.763$)及纤维化分级($r = 0.375$)具有显著相关性($P<0.05$), 与脂肪肝分度无显著相关性($r = 0.177$, $P>0.05$)。

2.3 NASH的相关因素分析 NASH与患者的病程、BMI、WHR、血脂及超声量化检查具有显著相关性($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

NAFLD是一种排除饮酒过量和其他肝损害因素导致的、以肝脏脂肪积聚为主要病理表现的慢性肝脏疾病, 是T2DM的常见并发症之一。T2DM合并NAFLD的发病机制尚未研究明确, 目前认为, NAFLD的发生与T2DM患者的胰岛

表 1 3组患者的临床资料比较

指标	无肝脏病变组(<i>n</i> = 94)	单纯性脂肪肝病(<i>n</i> = 62)	NASH组(<i>n</i> = 44)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	53/41	35/27	24/20	1.794	>0.05
年龄(岁)	57.2 ± 9.8	64.9 ± 10.6	64.1 ± 11.3	2.084	>0.05
病程(年)	4.7 ± 1.8	7.2 ± 3.1 ^a	11.3 ± 2.6 ^a	7.984	<0.05
SBP(mmHg)	121.8 ± 9.4	141.9 ± 11.5 ^a	159.1 ± 13.4 ^a	9.186	<0.05
DBP(mmHg)	82.9 ± 5.2	83.1 ± 4.6	84.1 ± 4.7	0.944	>0.05
BMI(kg/m ²)	23.7 ± 1.2	24.8 ± 0.9	26.4 ± 1.0 ^a	3.988	<0.05
WHR	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2 ^a	2.474	<0.05
FPG(mmol/L)	6.24 ± 0.81	6.79 ± 0.61	7.71 ± 0.58 ^a	5.827	<0.05
HbA1c(%)	5.43 ± 1.56	6.16 ± 1.42	6.59 ± 1.72 ^a	5.105	<0.05
TC(mmol/L)	4.17 ± 0.16	4.85 ± 0.19 ^a	4.93 ± 0.21 ^a	4.354	<0.05
TG(mmol/L)	1.14 ± 0.21	1.26 ± 0.18	1.51 ± 0.12 ^a	4.685	<0.05
LDL-C(mmol/L)	1.92 ± 0.13	2.10 ± 0.12 ^a	2.71 ± 0.21 ^a	4.765	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.23	1.08 ± 0.17	0.98 ± 0.18 ^a	4.921	<0.05
ALT(U/L)	52.17 ± 4.96	77.54 ± 7.85 ^a	94.81 ± 12.97 ^a	9.082	<0.05
AST(U/L)	49.73 ± 4.74	59.06 ± 4.29 ^a	76.82 ± 9.56 ^a	7.026	<0.05
GGT(U/L)	48.17 ± 7.76	60.73 ± 7.85 ^a	82.07 ± 10.64 ^a	8.194	<0.05
TBIL(μmol/L)	19.85 ± 3.88	27.16 ± 4.53 ^a	39.16 ± 4.85 ^a	5.941	<0.05

^a*P*<0.05 vs 无肝脏病变组。SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰胺转氨酶; TBIL: 总胆红素。

表 2 两组患者超声量化检查结果比较

指标	单纯性脂肪肝病	NASH组	χ^2 值	<i>P</i> 值
脂肪肝分度(F)			8.712	>0.05
0	0	1		
1	17	15		
2	45	24		
3	0	3		
4	0	1		
炎症分级(G)			27.912	<0.05
0	62	0		
1	0	31		
2	0	9		
3	0	4		
纤维化分级(S)			10.045	<0.05
0	59	32		
1	3	5		
2	0	4		
3	0	1		
4	0	0		
超声量化结果			11.452	<0.05
轻度	37	4		
中度	15	22		
重度	10	18		

■名词解释
超声量化检查: 即利用超声检查对脂肪肝进行分级。

素抵抗有关, 及由胰岛素抵抗及继发的糖脂代谢紊乱而导致的全身多系统损害^[6]。肝脏脂质

代谢紊乱及肝脏氧化应激反应是NAFLD的发病基础^[7]。NAFLD包括单纯性脂肪肝及非酒精

同行评价
本文研究内容实用, 结果可靠, 有一定的参考价值.

表 3 NASH相关因素的Logistics分析

变量	B值	SE值	wald值	P值	OR(95%CI)
年龄	1.187	0.617	0.122	0.073	1.292(0.876–1.776)
性别	1.098	0.568	0.132	0.069	1.065(0.954–1.576)
血压	0.872	0.877	0.037	0.179	1.381(0.879–1.875)
病程	0.176	0.695	0.712	0.026	2.765(1.976–5.528)
BMI	0.291	0.562	0.029	0.035	2.265(1.276–4.197)
WHR	0.198	0.411	0.057	0.049	1.671(0.096–3.024)
血糖	0.821	0.456	0.132	0.042	2.192(1.841–3.564)
血脂	0.097	0.472	0.127	0.032	2.412(1.355–4.478)
肝功能指标	0.158	0.589	0.149	0.061	1.087(0.425–1.185)
超声量化检查	0.146	0.512	0.131	0.048	1.793(0.134–3.285)

NASH: 非酒精性脂肪肝; BMI: 体质质量指数; WHR: 腰臀比.

性脂肪性肝炎, 其中NASH是NAFLD的严重形式, 是一种进行性的纤维化疾病, 引起肝硬化的发生率及病发率近10年分别在20%及12%以上, 而NAFLD相关的肝硬化可以发展为亚急性肝衰竭、肝细胞癌, 因此对T2DM患者进行NASH的筛查具有重要意义^[8].

NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 可并发胆汁性肝炎、感染及一定的致死率, 同时, 取样标本的误差也会对结果造成影响^[9]. 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估. 本文旨在研究腹部超声在糖尿病患者非酒精性肝炎的筛查价值, 并探讨NASH发生的相关因素.

既往研究发现, 当甘油三酯含量超过肝脏湿质量的5%时, 常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”, 据此可对NAFLD患者进行定性诊断, 研究表明常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%, 特异度为84%-95%, 腹部超声筛查肝脏病变的价值较高. 但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH^[10,11]. 本次研究中, 与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异, 40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度, 明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%), 且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性, 因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义.

对NASH的相关因素进行分析: 与单纯

性脂肪肝及对照组患者相比, NASH患者的病程较长, 患者的BMI及WHR较高, 各组患者的血脂、血糖及肝功能指标具有显著差异. 对NASH的相关因素进行分析: NASH与患者的病程、BMI、WHR及血脂具有显著相关性.

NASH与血清TC和TG水平关系密切^[12]. 有研究显示, T2DM患者体内的胰岛素抵抗及糖代谢紊乱是NASH的原发病, 在胰岛素抵抗状态下, TG水解被抑制, 外周脂肪组织分解增加, 大量游离脂肪酸通过门脉系统进入肝脏, 肝脏合成TG量增加, 若超出将其合成极低密度脂蛋白并将多余脂肪运输出肝脏的能力便形成脂肪肝^[13]. 当单纯性脂肪肝进展为NASH, 患者病理检查出现干细胞水肿等病变, 并伴有肝功能损伤及相应检查指标的变化. 但本次研究中, NASH与肝功能指标的相关性并不明显, 因此单纯的肝功能指标不适合作为NASH诊断指标^[14,15].

尽管腹部超声量化检查不能取代病理检查对NASH及单纯性脂肪肝进行诊断及鉴别, 但结合其他的指标(血糖、血脂及肝功能检查指标), 腹部超声在糖尿病患者合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值.

4 参考文献

1 孙静, 董岩, 吴雷, 宋黎明, 赵咏梅, 潘瑞超. 糖尿病人群不同类型高血压发病率及影响因素的研究. 中国糖尿病杂志 2014; 22: 610-614

2 李宝莉, 张永莉. 非酒精性脂肪肝危险因素的相关分析. 中国老年学杂志 2014; 24: 6945-6946

3 王泽和, 杨焰, 黄密伶, 何兴祥. 影像技术在诊断非酒精性脂肪性肝病中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 197-200

4 赵昔良, 叶益聪, 张抒扬. 美国糖尿病学会新版糖尿病诊断标准对择期冠状动脉造影患者糖代谢异常的

- 5 筛查意义. 中华内科杂志 2015; 54: 302-306
- 6 Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 245-251 [PMID: 24379034 DOI: 10.4274/Jcrpe.1127]
- 7 张喜婷, 胡玲, 王宁, 陆君, 江芳芳. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究. 中国全科医学 2012; 15: 1332-1334
- 8 全杰荣, 罗燕, 范玉亭. 高频超声多参数诊断SD大鼠脂肪肝的价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1366-1370
- 9 朱婵艳, 周达, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的诊断与治疗进展. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 81-84
- 10 闫焱, 卞华, 夏明锋, 颜红梅, 常薪霞, 姚秀忠. 住院2型糖尿病患者肝脏疾病谱调查及非酒精性脂肪性肝病相关危险因素分析. 中华医学杂志 2013; 93: 270-274
- 11 邸倩. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝58例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1497-1500
- 12 范歆, 陈少科, 唐晴, 罗静思, 冯莹. 南宁市超重肥胖儿童非酒精性脂肪肝患病情况分析. 2011年第11届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议论文集 2011; 171-172
- 13 赵玲, 杜娟, 徐勉, 柯亭羽, 潘毅. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱的关系. 中华内分泌代谢杂志 2012; 28: 16-20
- 14 田媛, 唐晓辉, 李鸿燕, 程勇, 王玉冰, 魏亚宁. 异甘草酸镁联合降脂治疗中、重度NASH的疗效及机制分析. 中国生化药物杂志 2014; 34: 112-114
- 15 刘天保. 异甘草酸镁联合降脂治疗非酒精性脂肪型肝炎及对肝功能的影响. 中外医疗 2015; 16: 97-98

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01(*P*>0.05 不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01; 第3套为^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如^a*P*<0.01, *t* = 4.56 vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/°C 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 7.5 cm × 4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红

■背景资料

肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血是临床常见的疾病, 门静脉血栓形成是肝硬化失代偿期严重并发症之一, 病死率高, 而肝硬化同时或先后并发出血和门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)在临床上并非少见, 死亡率极高, 严重影响患者预后, 早发现、早诊断、早预防具有重要的临床意义。

刘斌, 张国顺, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

杨美荣, 华北理工大学附属医院血液科 河北省唐山市 063000

刘英, 唐山市工人医院医务科 河北省唐山市 063000

王洪玲, 高淑红, 唐山市南堡开发区医院内科 河北省唐山市 063305

刘斌, 在读硕士, 主要从事肝炎、肝硬化疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由张国顺与刘斌设计; 研究过程由刘斌、张国顺、杨美荣、刘英、王洪玲及高淑红操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张国顺提供; 数据分析由刘斌、张国顺及杨美荣完成。本论文写作由刘斌与张国顺完成。

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科。zguoshun@sina.com 电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-04-16

修回日期: 2016-05-23

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Bin Liu, Guo-Shun Zhang, Mei-Rong Yang, Ying Liu, Hong-Ling Wang, Shu-Hong Gao

Bin Liu, Guo-Shun Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Mei-Rong Yang, Department of Hematology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Ying Liu, Department of Medical Administration, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Hong-Ling Wang, Shu-Hong Gao, Department of Internal Medicine, Tangshan Nanpu Development Zone Hospital, Tangshan 063305, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-04-16

Revised: 2016-05-23

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To identify the risk factors for gastroesophageal variceal bleeding (GEVB) and portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis, and analyze the prognostic factors for these patients.

METHODS: In this case-control study, liver cirrhosis patients from the Affiliated Hospital of North China University of Technology and Tangshan City Hospital for Infectious Diseases were enrolled from January 2010 to January 2016. Seventy-four liver cirrhosis patients with complications of both GEVB and PVT were selected as the study group. The control group included 110 liver cirrhosis patients with GEVB alone, 76 liver cirrhosis patients with PVT alone and 112 liver cirrhosis patients without complications. Clinical data and laboratory test results were compared and analyzed to identify the risk factors for GEVB

■同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

and PVT in liver cirrhosis patients.

RESULTS: In comparison to the control groups, liver cirrhosis patients with both GEVB and PVT showed no difference in gender, age, cause of cirrhosis, WBC, HB, or varices ($P > 0.05$). However, portal vein diameter, Child-Pugh classification, platelet count and liver cirrhosis complications were statistically different between liver cirrhosis patients with both GEVB and PVT and the control groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Portal vein diameter, Child-Pugh C grade, platelet count and cirrhosis complications are risk factors for GEVB and PVT in patients with liver cirrhosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal variceal bleeding; Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis

Liu B, Zhang GS, Yang MR, Liu Y, Wang HL, Gao SH. Risk factors for gastroesophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2892-2897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2892>

摘要

目的: 探讨肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的危险因素, 并分析出血与血栓形成患者影响预后的相关因素, 为临床治疗提供参考。

方法: 采用病例对照研究, 严格按照病例和对照的纳入和排除标准。选取2010-01/2016-01在华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院收住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT的患者74例为病例组; 选择同期住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的患者110例、肝硬化并发PVT的患者76例、单纯肝硬化患者(无出血和PVT形成)112例为对照组。对4组患者的临床资料和实验室检查结果进行比较, 分析肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素。

结果: 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂

出血与PVT形成的患者与对照组相比, 在性别、年龄、肝硬化病因、白细胞、HB、食管胃底静脉曲张等方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 在门静脉内径、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症之间存在明显差异($P < 0.05$)。

结论: 门静脉内径、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张破裂出血; 门静脉血栓; 肝硬化

核心提示: 本文收集肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)组、出血组、PVT组、肝硬化组的实验室化验指标及影像学检查, 进行单因素、多因素Logistic回归统计分析, 筛选危险因素, 早期干预, 预防为主。

刘斌, 张国顺, 杨美荣, 刘英, 王洪玲, 高淑红. 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2892-2897 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2892.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2892>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是临床上常见疾病, 起病急、预后差, 死亡率高。有报道病死率达到40%以上, 其中40%-70%的患者由于首次出现而死亡^[1]。门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是累及门静脉系统, 发生在门静脉主干及肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓^[2], 是肝硬化失代偿期一种少见, 但严重的并发症。Bian等^[3]报道肝硬化并发PVT的发生率为5%-36%, 随着肝硬化病情进展, PVT发病率将增加^[4,5]。目前临床对于肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成尚无明显有效的治疗方法, 探讨二者的相关危险因素, 早期对其进行干预显得尤为重要。因此, 本文通过对肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素进行分析, 希望可以筛选危险因素, 便于早期干预。

■ 研究前沿

血流动力学改变在肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成过程中具有重要的作用, 凝血-抗凝平衡功能紊乱, 容易引起出血、PVT形成。在临床中, 动态观察一些检验指标, 寻求其危险因素, 对于临床医师早期预防, 具有重要的诊疗价值。

■ 相关报道

周磊等研究发现肝功能分级越高, 门静脉内径越宽, 肝硬化并发出血、肝硬化并发PVT的概率就越大, 肝功能Child-Pugh分级、门静脉内径等是其危险因素。Amitrano等也有类似报道。实验者收集资料可能有所不同, 导致结果有所差异。

■ 创新盘点

查询国内外相关文献, 尚无对肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成危险因素相关报道, 作者研究发现, 门静脉内径增宽, 肝功能Child-Pugh C级, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素; 饮酒、腹水、感染、肝性脑病、肝癌等亦可诱发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成。

1 材料和方法

1.1 材料 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2016-01在华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院收住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的患者74例组成病例组; 选择同期住院的肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的患者110例、肝硬化并发门静脉血栓形成的患者76例、单纯肝硬化患者112例作为对照组。纳入标准: (1)经病史、症状和体征, 辅助检查等资料, 肝硬化的诊断按照2015年慢性乙型肝炎防治指南^[6]、丙型肝炎防治指南^[7]与2010年酒精性肝病诊疗指南^[8]等诊断标准; (2)所有病例为确诊肝硬化基础上出现的食管胃底静脉曲张破裂出血或门静脉血栓形成的患者。诊断标准: 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血的诊断标准: (1)所有患者符合肝硬化的诊断标准; (2)食管胃底静脉曲张的确诊依靠食管胃十二指肠镜, 诊断按照中华消化内镜学会2000年的诊断标准^[9]; (3)食管胃底静脉曲张破裂出血的主要症状为呕血或黑便, 化验大便分析: 潜血 阳性; 出血的确诊依靠食管胃十二指肠镜检查。肝硬化并发PVT的诊断标准: (1)所有患者符合肝硬化的诊断标准; (2)所有患者均经彩色多普勒检查, 若发现门静脉中有不被压缩的强回声团块, 且具有反向血流, 部分可以无血液, 则认为有PVT形成。倘若超声不能明确诊断, 可以行CT血管造影或者磁共振血管造影检查进一步明确诊断。排除标准: (1)进食食物导致的黑便; (2)非肝硬化性因素导致的出血, 如: 急性胃黏膜病变、消化性溃疡等; (3)心肝肾等重要脏器的功能异常; (4)门体分流或断流术后, 肝静脉阻塞综合征及其他恶性肿瘤等。

1.2 方法 回顾性分析所有患者的一般临床资料、实验室化验检查和影像学检查结果, 整理并记录4组在年龄、性别、病程、肝硬化病因、肝功能Child-Pugh分级、白细胞(white blood cell, WBC)、HB、血小板计数、食管胃底静脉曲张破裂、门静脉内径及肝硬化并发症等因素的差异。

统计学处理 应用SPSS17.0进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析; 计数资料比较用 χ^2 检验。对有明显的独立意义的单因素进行多因素非条件性Logistic回归分析, 评价各个因素在肝硬化并发食管胃

底静脉曲张破裂出血与PVT形成的患者中的作用。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果分析 4组间在性别、年龄、病因、WBC、脾脏厚度等方面差异无统计学意义; 在食管胃底静脉曲张、门静脉内经、血小板计数、HB、PT、肝功能Child-Pugh分级以及并发症等方面比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 多因素非条件Logistic回归分析结果 门静脉内经、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素(表2)。

3 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化失代偿期最常见的并发症。起病急, 预后较差, 出血量大, 容易引起失血性休克, 导致死亡。肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血易诱发肝性脑病、肝肾综合征、腹水、感染等并发症, 是引起肝硬化患者死亡最常见的原因。PVT是肝硬化失代偿期严重并发症之一, 目前病因尚不完全明确, 可能与患者存在肝功能受损、全身血流动力学改变、手术等有关。近年来随着临床医师对PVT的认识逐渐提升, 影像学检查在临床中的广泛应用, PVT的诊断率也逐渐增加。肝硬化并发PVT患者预后差, 尤其是同时合并出血与血栓形成的患者预后最差, 死亡率极高。因此积极探寻肝硬化并发出血与PVT形成的危险因素, 有助于临床医师早期进行干预, 延长患者生命, 提高生活质量。

本研究通过单因素分析显示食管胃底静脉曲张、门静脉内经、血小板计数、HB、PT、肝功能Child-Pugh分级以及并发症等方面比较, 差异具有统计学意义; 将可能影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT的因素进行非条件Logistic回归分析, 发现门静脉内经、肝功能Child-Pugh分级、血小板计数及肝硬化并发症差异具有统计学意义, 是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。

门静脉是血栓的好发部位, 可能与肝硬化进入失代偿期后门静脉压力增高, 引起门静脉系统内血流缓慢及涡流形成, 加上门静脉系统血管的炎症和血管内皮的损伤, 启动内源性和

表 1 4组患者的基本资料和化验检查对比

临床资料	肝硬化组(n = 112)	出血组(n = 110)	PVT组(n = 76)	出血与血栓组(n = 74)
年龄(岁)	46.3 ± 10.8	45.6 ± 10.2	47.5 ± 11.4	47.8 ± 11.7
男/女	68/44	73/37	47/29	52/22
肝硬化病因				
病毒性肝硬化	66	57	23	28
酒精性肝硬化	24	29	21	17
混合型肝硬化	15	20	28	26
其他	7	4	4	3
HB(g/L)	90.26 ± 9.14	70.24 ± 8.47 ^a	91.58 ± 8.83	74.72 ± 8.62 ^a
WBC(× 10 ⁹ /L)	6.1 ± 3.8	6.3 ± 2.7	6.2 ± 4.1	6.3 ± 4.5
PLT(× 10 ⁹ /L)	117.25 ± 48.34	128.42 ± 42.58 ^a	122.73 ± 45.27 ^a	119.45 ± 38.56 ^a
PT(s)	16.48 ± 2.37	20.13 ± 2.41 ^a	17.25 ± 3.84	18.31 ± 2.46 ^a
门静脉内径(cm)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.2 ^a	1.7 ± 0.4 ^a
脾脏厚度(cm)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.5 ± 0.3
食管胃底静脉曲张				
无	83	5	22	9
轻度	21	37	28	25
中度	8	42	17	32 ^a
重度	0	26	9	8 ^a
肝功能Child评分	8.3 ± 3.5	17.5 ± 3.2 ^a	15.4 ± 3.8 ^a	16.8 ± 2.7 ^a
并发症				
无	55	17	4	2
腹水	16	34	28	26 ^a
感染	21	31	16	17 ^a
胆石症	15	9	8	5
肝性脑病	3	12	11	13 ^a
肝癌	2	7	9	11 ^a

^aP<0.05 vs 肝硬化组。HB: 血红蛋白; WBC: 白细胞; PLT: 血小板; PT: 凝血酶原时间。

表 2 肝硬化并发上消化道出血与PVT形成的多因素非条件Logistic回归分析结果

变量	β值	SE值	Wald χ ²	P值	OR(95%CI)
门静脉内径	1.617	0.603	9.862	<0.01	10.018(2.128–15.282)
肝功能分级	2.021	0.464	13.528	<0.01	12.251(3.024–18.173)
血小板计数	0.918	0.532	6.428	<0.01	7.323(1.578–9.317)
饮酒	2.421	0.437	19.417	<0.01	17.215(3.124–21.254)
腹水	2.214	0.405	7.538	<0.01	5.327(2.479–8.207)
感染	1.875	0.413	18.127	<0.01	14.252(3.827–19.528)
肝性脑病	1.685	0.485	11.357	<0.01	5.384(1.796–8.637)
肝癌	2.034	0.517	12.164	<0.01	16.242(4.738–18.232)

外源性凝血等有关^[10]。周磊等^[11]研究发现, 门静脉内径越宽, 血流越缓慢, 涡流形成, 有利于血栓形成, 是肝硬化并发PVT形成的危险因素。门静脉内径和食管胃底静脉曲张程度是反映门静脉压力常用的指标, 食管下段和胃底部血流经胃冠状静脉回流到门脉主干, 受到门脉高压的影响最大, 随着门静脉内径增宽, 食管

胃底静脉曲张越容易破裂出血, 最终危及患者生命^[12]。本研究通过Logistic回归分析显示, 门静脉内径增宽是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素。临床医师需警惕门静脉内径这一指标, 定期检测。

肝脏的主要功能是合成凝血因子, 对凝血-抗凝系统的平衡起到重要作用。肝硬化晚期

应用要点

本文对华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院肝硬化患者实验室检查和影像学检查进行统计学分析, 探讨肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素, 对临床具有一定的指导作用。

■名词解释

门静脉血栓(PVT): 是累及门静脉系统, 发生在门静脉主干及肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓, 是一种深部的血管阻塞性疾病。

由于肝功能受损, 导致合成凝血因子及纤维蛋白原减少、同时因脾功能亢进致使血小板减少, 造成抗凝系统障碍。肝硬化阶段, 肝功能纤维化受损, 抗凝物质合成功能将降低, 而且降低程度大于凝血系统, 使凝血-抗凝平衡功能紊乱, 促进血栓的形成^[13]。肝功能Child-Pugh分级是反应肝脏储备功能的一个量化的分级标准, 级别越高, 反映肝功能的储备越差。多数研究表明, 肝功能Child-Pugh分级越高, 肝硬化并发上消化道出血、并发PVT形成的几率就越大^[11,14]。随着肝硬化病程延长, 病情进行性加重, 肝功能损害日趋严重, Child-Pugh分级增加, 肝脏血窦正常结构破坏加重, 引起门静脉血液回流障碍, 门静脉压力增加, 胃上部侧枝循环的血液增多, 食管静脉曲张, 管壁变薄, 最终发生破裂出血。

血小板是人体必不可少的血细胞之一, 在止血、凝血, 炎症反应, 血栓形成等方面具有重要的作用。当血小板计数变化时, 引起凝血机制紊乱, 血流速度降低。炎症浸润方面, 血小板进入损伤的肝脏, 与肝窦内皮细胞相互作用, 影响效应细胞的修复和活化^[15]。

目前认为肝硬化患者合并PVT形成的主要因素是血流动力学改变, 凝血和止血方面, 与机体修补破损血管有关。血小板可以释放血管内皮生长因子和血小板源生长因子, 有利于受损血管的修复, 循环中的血小板一般处于平衡状态, 有文献报道^[16]血小板的异常与肝脏受损的严重程度及出血倾向有明显的相关性。有研究认为血小板减少, 其止血、凝血功能作用减弱, 容易引起出血, 相对血小板增多, 血流缓慢, 引起血栓形成。血小板变化在出血和血栓病情变化中处于动态平衡, 本次研究我们发现, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素, 在临床中我们需要定期监测血小板变化, 帮助我们了解患者病情变化。

食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗主要是止血、抗休克、防治并发症。药物治疗可选择非选择性 β 受体阻滞剂、奥曲肽等, 三腔二囊管压迫止血、硬化治疗、外科手术等也可用于出血的治疗。PVT主要是抗凝、溶栓等药物治疗, 指南尚没有明确的治疗方案, 目前对于PVT行抗凝治疗一直存在争议, 有证据显示抗凝治疗是安全、有效的^[17]。不少研究也表明

越早抗凝治疗, 再通率越高, 预后越好^[18]。临床医师需要定期复查, 了解病情变化, 把握好止血与溶栓之间的平衡。保护肝功能, 去除或减轻肝硬化病因是最关键的, 我国主要以病毒性肝炎最常见, 酒精性肝病目前发病率也越来越高, 积极抗病毒治疗、戒酒等对于临床治疗显得尤为重要。

通过Logistic回归分析结果, 我们发现腹水、感染、肝性脑病以及肝癌也是影响肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的高危因素。可能与加重门静脉压力、引起门静脉内径增宽, 食管胃底静脉曲张破裂出血有关。肝硬化进展到肝癌阶段时, 肝功能极差, 也易并发各种并发症。此外, 饮酒也可引起胃黏膜充血、水肿、糜烂, 血管脆性增加, 加上不当饮食, 容易引起破裂出血。

总之, 门静脉内径增宽, 肝功能Child-PughC级, 血小板计数减少是肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成的危险因素; 饮酒、腹水、感染、肝性脑病、肝癌等亦可诱发食管胃底静脉曲张破裂出血与PVT形成。临床工作中, 需加强对危险因素的监测, 定期复查, 戒烟酒, 忌辛辣、粗糙饮食。早发现, 早诊断, 早预防, 改善患者预后, 延长生命, 提高生活质量。

4 参考文献

- 1 Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, Lombardi G, Martino R, Menchise A, Orsini L, Picascia S, Riccio E. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1872-1878 [PMID: 23007003 DOI: 10.1038/ajg.2012.313]
- 2 朱杰昌, 朱理玮. 门静脉血栓形成的诊断与治疗. *中国中西医结合外科杂志* 2009; 15: 356-3583
- 3 Bian S, Tian XG, Hu JH, Wang GC, Zhang CQ. Percutaneous transhepatic variceal embolization combined with endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding. *J Dig Dis* 2013; 14: 388-395 [PMID: 23432941 DOI: 10.1111/175-2980.12049]
- 4 Nery F, Chevreton S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]
- 5 John BV, Konjeti R, Aggarwal A, Lopez R, Atreja A, Miller C, Zein NN, Carey WD. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2013; 12: 952-958 [PMID: 24114826]

- 6 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
- 7 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 19-35
- 8 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170
- 9 中华消化内镜学会. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案. 中华消化内镜学杂志 2000; 17: 498
- 10 Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, Grandone E, Balzano A. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736-741 [PMID: 15094219 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.001]
- 11 周磊, 孔德润. 肝硬化合并门静脉血栓形成的危险因素分析. 安徽医科大学学报 2014; 49: 1505-1507
- 12 陈明镨, 郝虎. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 临床内科杂志 2014; 31: 647-648
- 13 张东, 杨宁, 郝建宁. 肝硬化门静脉血栓凝血和抗凝指标变化的临床研. 中国实用内科杂志 2008; 28: 459-461
- 14 韩丹, 张韬, 张跃新. 肝硬化上消化道出血的危险因素分析. 成都医学院学报 2016; 11: 62-64
- 15 Lalor PF, Herbert J, Bicknell R, Adams DH. Hepatic sinusoidal endothelium avidly binds platelets in an integrin-dependent manner, leading to platelet and endothelial activation and leukocyte recruitment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G469-G478 [PMID: 23257923 DOI: 10.1152/ajpgi.00407.2012]
- 16 叶小净. 肝炎肝硬化和重型肝炎患者血小板4项指标的测定意义. 临床肝脏病杂志 2007; 23: 135-136
- 17 陈辉, 何创业, 韩国宏. 肝硬化门静脉血栓预防和治疗进展. 中华消化杂志 2014; 34: 7-10
- 18 Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, Gasparini D, Miotto D, Simioni P, Tsochatzis E, A Burroughs K. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 919-927 [PMID: 22435854 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x]

■同行评价

本文作为回顾性研究, 分析与肝硬化失代偿期患者食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的相关危险因素, 对消化科、肝病科医生判断患者预后具有一定指导作用。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用

陈锦, 王新国, 黄利华

■背景资料

乙型肝炎肝硬化患者的消化道出血治疗因脾功能亢进导致血小板减少而更为困难, 为此, 积极控制脾功能亢进则成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要措施。本文发现舒肝益脾胶囊可改善脾肿大及脾功能亢进, 在临床应用中其对乙型肝炎肝硬化的脾脏功能的恢复具有很好的治疗作用。

陈锦, 王新国, 黄利华, 无锡市第五人民医院肝病科 江苏省无锡市 214000

陈锦, 副主任医师, 主要从事病毒性肝病、肝硬化及脂肪肝方面的研究。

作者贡献分布: 本文陈锦与王新国贡献均等; 课题设计由王新国与黄利华完成; 数据分析及论文写作由陈锦与王新国完成。

通讯作者: 黄利华, 教授, 主任医师, 214000, 江苏省无锡市兴源中路88号, 无锡市第五人民医院肝病科。kanelyu@126.com

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-05-23

接受日期: 2016-06-03

在线出版日期: 2016-06-28

Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis

Jin Chen, Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang

Jin Chen, Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li-Hua Huang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Wuxi, 88 Xingyuan Middle Road, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China. kanelyu@126.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-23

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effect of Shugan Yipi capsules on hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis.

METHODS: Sixty patients with early hepatitis

B were randomly divided into a Shugan Yipi capsules group (observation group) and a silybin meglumine group (control group). After 3 mo of treatment, clinical manifestations, liver function, blood tests, splenic vein trunk width change, spleen diameter change, portal vein blood flow change, liver ultrasonic images and FibroTouch change were compared between the two groups.

RESULTS: There were no significant differences in reduced transaminase indicators and liver fibrosis between the two groups ($P > 0.05$). The reduction in jaundice index in the treatment group was better than that in the control group. The improvement of the spleen retraction was also significantly different between the two groups ($P < 0.05, 0.01$).

CONCLUSION: Shugan Yipi capsules can improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Shugan Yipi capsules; Hypersplenism; Liver cirrhosis

Chen J, Wang XG, Huang LH. Shugan Yipi capsules improve hypersplenism in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2898-2902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2898>

摘要

目的: 评价舒肝益脾胶囊治疗乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的疗效。

■同行评议者

赵春华, 副主任医师, 湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科; 郭卉, 主任医师, 硕士生导师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科

方法: 将60例乙型肝炎早期肝硬化患者随机分为舒肝益脾胶囊(治疗组)和水飞蓟宾葡甲胺(对照组), 疗程3 mo, 观察两组患者的临床表现、肝功能、血常规、脾静脉主干宽度变化、脾脏横径变化、门静脉血流速度变化、肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测(FIBROTOUCH)数值变化。

结果: 治疗组与对照组比较在降低转氨酶指标及减轻肝纤维化(主要是肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测FIBROTOUCH数值变化)上差异无显著性($P>0.05$), 降低黄疸指数治疗组优于对照组。但对脾脏肿大的改善即脾脏回缩(治疗前后治疗组, 对照组脾脏横径变化)有显著性($P<0.05, 0.01$)。

结论: 舒肝益脾胶囊可作为乙型肝炎肝硬化脾功能亢进较为理想的治疗药物。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 舒肝益脾胶囊; 脾功能亢进; 肝硬化

核心提示: 本文认为舒肝益脾胶囊能有效改善脾脏肿大, 脾功能亢进。机制为通过疏肝, 利胆, 活血, 健脾, 散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。故舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大、脾功能亢进较为理想的药物。

陈锦, 王新国, 黄利华. 舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化脾功能亢进的改善作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2898-2902
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2898.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2898>

0 引言

乙型肝炎肝硬化的消化道出血治疗因脾功能亢进导致血小板减少而更为困难, 为此, 积极控制脾功能亢进则成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要措施之一。目前, 脾功能亢进西医治疗可采取介入治疗, 手术治疗等均有有创伤性而不被患者接受, 同时常规保守治疗则收效甚微, 因此, 寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。传统中医认为肝硬化为肝、脾肾受损, 气滞、淤血、水湿停于腹中, 并且, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本^[1], 故在治疗上应助肝之疏泄, 利健脾胃。中成药舒肝益脾胶囊,

其通过疏肝、利胆、健脾、散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进, 在临床应用中我们发现其对乙型肝炎肝硬化的脾脏功能的恢复具有很好的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例均为无锡市第五人民医院住院确诊患者, 并且2013-08/2014-12门诊随访。根据2000年全国病毒性肝炎学术会议制定的标准^[2], 选择乙型肝炎早期肝硬化^[3](根据临床表现ALB \geq 35 g/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) $<$ 35 μ mol/L, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $>$ 60%, 可有门脉高压征, 但无腹水、肝性脑病或上消化道大出血)60例(男48例, 女12例), 平均年龄42.55岁 \pm 10.82岁。除外HIV、HAV、HCV、HDV、HEV等病毒感染。基线谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)最高85 U/L, 平均66 U/L, 两组人群均接受恩替卡韦抗病毒治疗, DNA均阴性, 即HBV DNA $<$ 500 copies/mL。两组患者在性别、年龄、基线ALT、HBV DNA水平上具有可比性($P>0.05$)。舒肝益脾胶囊(通化金马药业集团), 恩替卡韦(正大天晴药业集团), 水飞蓟宾葡甲胺(江苏中兴药业有限公司)。

1.2 方法 60例病例随机分为两组, 治疗组30例, 对照组30例。治疗组服用舒肝益脾胶囊(由茵陈、蒲公英、五味子、茯苓、山楂、黄芪组成, 一次5粒, 3次/d), 对照组服用水飞蓟宾葡甲胺(一次2粒, 3次/d), 两组均3 mo为一疗程。两组均服用恩替卡韦(1次/d, 每次0.5 mg)抗病毒治疗以及利可君(一次3粒, 3次/d)升高白细胞治疗。分别于治疗前后观察2组患者的临床表现, ALT、谷草转氨酶、TBil、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、IDBIL(使用全自动生化分析仪OLYMPUS 5400), 血常规(WBC、RBC、PLT), 彩超(仪器型号LOGIQ E9)无锡市第五人民医院门诊B超医师检测, 测定门静脉血流速度变化, 脾静脉主干宽度变化, 脾脏横径大小变化; 应用肝脏超声影像和瞬时弹性成像检测(FIBROTOUCH)肝脏纤维硬度。

统计学处理 所有数据用SPSS19.0统计软件处理, 计量资料采用mean \pm SD表示。两样本组间比较用独立样本t检验, 性别构成比用 χ^2 检

■ 研发前沿

舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大、脾功能亢进较为理想的药物。其机制除了通过疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血外, 另猜测舒肝益脾胶囊是否会引起脾细胞凋亡, 还需进一步实验论证。

■ 相关报道

张婷婷等在肝硬化腹水的中医病机浅析指出, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本, 结合本文选用舒肝益脾颗粒治疗乙型肝炎肝硬化脾功能亢进, 辨证施治, 病机和拍, 药证相符。

■ 创新盘点

本文结果证实舒肝益脾胶囊对于脾脏肿大, 脾功能亢进的改善, 治疗组、对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。分析舒肝益脾胶囊通过疏肝, 利胆, 活血, 健脾, 散结减轻肝脏淤血, 疏通肝脏血管, 降低门静脉压力, 增加肝血流, 减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。

表 1 两组治疗前后各项指标的变化 ($n=30$)

分组	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	白细胞(10^9 /L)	红细胞(10^{12} /L)	血小板(10^9 /L)
治疗组					
治疗前	66.12 \pm 12.10	56.27 \pm 9.22	2.85 \pm 0.27	3.58 \pm 1.25	55.1 \pm 8.7
治疗后	40.00 \pm 2.65	28.65 \pm 4.88 ^a	3.24 \pm 0.23 ^a	4.01 \pm 0.82 ^a	88.3 \pm 7.5 ^a
对照组					
治疗前	58.25 \pm 14.68	50.56 \pm 12.66	2.92 \pm 0.31	3.82 \pm 1.05	57.2 \pm 8.2
治疗后	46.45 \pm 2.78	47.45 \pm 10.22	2.98 \pm 0.28	3.84 \pm 1.03	60.5 \pm 6.8
t值	3.012	8.920	—	—	—
P值	0.007	0.02	—	—	—

^a $P<0.05$ vs 治疗前。ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素。

验。采用简单相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后各项指标的变化 血清学变化改变: 治疗组总胆红素下降明显, 尤以间接胆红素为著, 而两组之间ALT的恢复无明显差异; 血细胞变化: 治疗组3 mo后白细胞、红细胞、血小板较对照组明显升高(表1)。

2.2 两组彩超动态变化情况比较 主要是脾脏横径变化(对照组0、12 wk分别为41、39 mm; 治疗组0、12 wk, 分别为40、36 mm, 治疗组优于对照组。治疗组脾肋间横径较对起始明显减小, 在3 mo后达到治疗组优于对照组(图1)。

2.3 两组肝脏门脉血流与肝脏硬度情况 治疗组肝脏门脉血流速度在2-4 wk之间增加较对照组明显, 治疗3 mo治疗组门脉血流速度增快优于对照组(图2)。两组(FIBROTOUCH)变化比较, 无显著差异性(图3)。

3 讨论

肝硬化相当于中医之臌胀, 传统中医认为其基本病机有两点: (1)肝脾不调, 正气虚弱病机; 唐荣川《血症论》中: “脾统血, 血之运行上下, 全赖乎脾, 脾阳虚则不能统血”。肝硬化门脉高压征时, 肝的凝血功能障碍及脾肿大所致的血小板减少, 其出血的机制与中医脾不统血密切相关, 由此可见脾脏的虚损是肝硬化发生的重要条件^[4]; (2)络脉病机; 徐光福^[5]提出“毒损肝络”为慢性肝炎肝硬化络病学基础, 认为首先外毒损伤肝络, 诱发血行瘀滞, 产生内毒, 肝络行阴阳通营卫功能损害, 故津凝为痰, 淤血

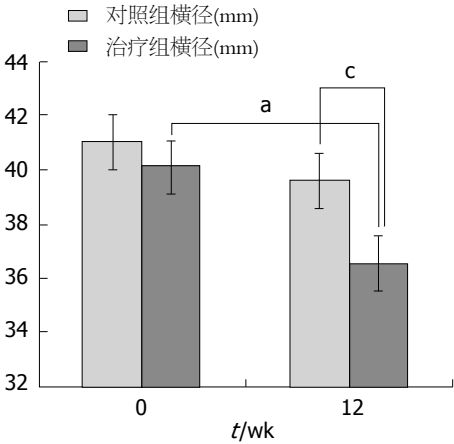


图 1 两组脾脏横径变化情况。* $P<0.05$ vs 0 wk治疗组; ^c $P<0.05$ vs 12 wk对照组。

互结而发展为肝硬化。综上所述, 肝硬化肝郁血淤是其原, 脾胃气虚升降无权是其本, 故在治疗上应助肝之疏泄, 利健脾胃, 使淤血得化。

脾功能亢进是肝硬化门脉高压症严重且常见的并发症, 脾功能亢进可引起血小板减少, 使凝血机制受损, 红细胞减少, 导致贫血, 出血^[6], 故脾功能亢进成为治疗肝硬化防治消化道出血的主要瓶颈。脾功能亢进发病机制主要有以下3种: 脾内阻留学说^[7], 脾激素学说^[8], 抗体学说^[9]。脾功能亢进的病因西医认为由于门脉压力升高导致脾脏血液回流受阻, 脾脏淤血肿大, 继而发生脾功能亢进, 表现为脾脏肿大, 血中一种或多种血细胞成分减少而骨髓造血细胞则相应增生^[10]。已有学者证实脾肿大与门脉压力升高两者之间是互为因果关系^[11]。彭成忠等^[11]通过门脉高压性脾肿大脾内各级动脉血流监测, 结果表明脾动脉血流速度加快, 其阻力也明显增大, 明确了门静脉血流量的增加多是脾动脉血流加速的结果。此外外科手术脾脏切除

■ 应用要点

脾功能亢进西医介入治疗, 手术治疗等均有有创伤性而不被患者接受, 同时常规保守治疗则收效甚微, 因此, 寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。在临床应用中作者发现舒肝益脾胶囊对乙型肝炎肝硬化的脾脏肿大, 脾功能亢进的改善具有很好的治疗作用。

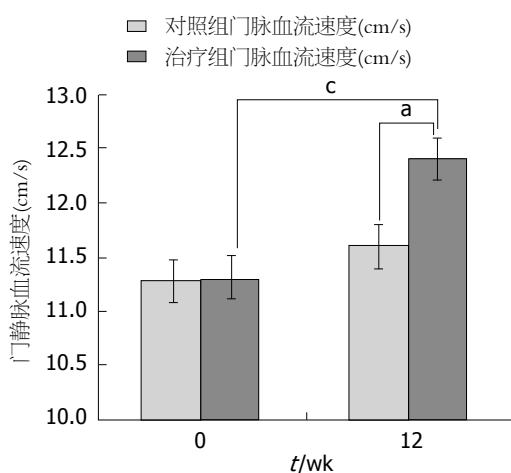


图2 两组门脉血流速度变化情况。* $P<0.05$ vs 12 wk对照组; $P<0.05$ vs 0 wk治疗组。

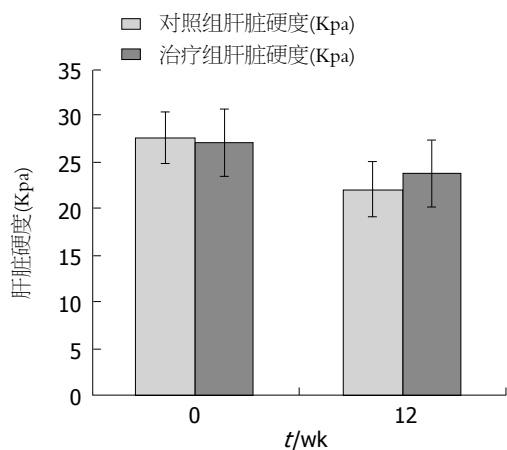


图3 两组肝脏硬度变化。

之后,能显著改善门脉高压状态,也间接证实了脾肿大是门静脉压力升高的致病因素之一。本临床研究亦可证实,治疗组肝脏门脉血流速度在2-4 wk之间增加较对照组明显,治疗3 mo治疗组门脉血流速度增快优于对照组。

目前脾切除术为脾功能亢进外科治疗方法,但脾切除术后,机体免疫功能被削弱,容易发生致命性感染。King于1952年提出儿童易罹患脾切除术后暴发性感染^[12]。脾栓塞术临床较多运用,但有严格适应证,术后亦有发热,脾区疼痛及凝血功能障碍等并发症。因此,寻求更为保守的治疗脾脏增大的药物成为治疗的重要一点。依据肝硬化肝郁血瘀,脾胃气虚之病机特点,临床选用舒肝益脾颗粒辨证施治,病机和拍,药证相符。舒肝益脾颗粒(主要由茵陈、蒲公英、五味子、茯苓、山楂、黄芪等成分组成)中茵陈性寒苦降,善清肝胆之热,兼

疏肝胆之郁,有清热祛湿,利胆退黄之功^[13],为治疗黄疸要药;丹参活血化瘀,减轻血瘀症状,可抑制胶原纤维增生,有降低门静脉压力的作用,并可提高慢肝患者的红细胞,血小板及血浆蛋白水平,具有抗贫血、抗血小板聚集、抗血栓形成及免疫调节作用。五味子补益肝肾,可益气收精,滋肾固本;蒲公英清热解毒,利胆散结;茯苓利水渗湿。蔡春江等^[14]认为,在慢性乙型肝炎肝硬化中,浊属内湿,深伏血分,为湿邪致病之因,故因利湿。山楂健利脾胃,益气补中;黄芪能保护损伤的肝细胞,促进蛋白质合成,可增强细胞免疫,改善肝脏功能^[15]。本试验结果证实:舒肝益脾胶囊对于脾脏肿大,脾功能亢进的改善,治疗组、对照组比较(主要是脾脏横径变化及门静脉血流速度变化)治疗组优于对照组,差异有显著性($P<0.05$)。分析舒肝益脾胶囊通过疏肝,利胆,活血散结,健利脾胃而减轻肝脏淤血,疏通肝脏血管,降低门静脉压力,增加肝血流,减轻脾脏淤血从而改善脾肿大及脾功能亢进。故认为:舒肝益脾颗粒可作为乙型肝炎早期肝硬化患者护肝、改善脾肿大,脾功能亢进较为理想的药物。另猜测舒肝益脾胶囊是否会引起脾细胞凋亡?还需进一步实验论证。

名词解释

脾内阻留学说:脾肿大时脾血池容积扩大,脾内红细胞池,白细胞池,血小板池占循环内血细胞总量的比例较正常脾增加5.5-20倍,尤以血小板池增加为著。脾内阻留学说认为脾亢血细胞减少是因为其在脾内阻留,被吞噬细胞吞噬所致。

参考文献

- 张婷婷, 吕文良. 肝硬化腹水的中医病机浅析. 环球中医药杂志 2013; 6: 260-262
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 40: 324-329
- 彭文伟. 传染病学. 北京: 人民卫生出版社(第6版), 2005: 38
- 邓鑫, 文斌. 肝硬化门脉高压征的中医病机特点分析. 辽宁中医杂志 2012; 39: 816-818
- 徐光福. 络病的内涵及外延释义. 中医药学刊 2005; 7: 96-98
- 刘雪莲, 杨见权. 脾功能亢进的脾脏栓塞术治疗观察. 实用肝脏病杂志 2013; 4: 76-78
- 董永红, 李云福. 脾功能亢进的研究进展. 国外医学外科学分册 2004; 31: 4-6
- Ebisuzaki K, Williams JN. A study of the rôle of flavin-adenine dinucleotide in rat liver choline oxidase. *J Biol Chem* 1953; 200: 297-302 [PMID: 13034786]
- TAKIZAWA N, ITO H, UEKUSA T, SHIMADA T. [Influence of the heterotransplantation on the production of sarcoma]. *Gan* 1952; 43: 150-151 [PMID: 12998789]
- 吕杰, 李童, 杨劲松, 粟光明. 肝硬化脾功能亢进的治疗与原位肝移植. 中国医药导刊 2009; 11: 74
- 彭成忠, 徐佩莲, 张建. 门静脉高压性脾肿大脾内动脉的血流动力学分析. 现代医学实用杂志 2009; 21: 324-325

■ 同行评价

本文对于研究药物治疗脾功能亢进的意义有一定的必要性。基本符合伦理学要求。

- 12 Franceschi S. Fighting against HPV with a vaccine in Italy and in the world. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 79-80 [PMID: 18677854]
- 13 陈治平, 李珍兰, 郑御雄. 舒肝益脾颗粒治疗慢性乙型肝炎70例疗效. *中华实用医药杂志* 2005; 5:

- 59-61
- 14 蔡春江, 裴林. 伏邪理论在慢性乙型肝炎治疗中的应用. *浙江中医杂志* 2012; 2: 51-52
- 15 秦有明, 刘昱, 周彬. 舒肝益脾颗粒治疗病毒性肝炎的临床观察. *湖北中医杂志* 2006; 28: 88-90

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology, WJG*) . (郭鹏)

奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用

钱霄君, 陈巍, 黄黎明

钱霄君, 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)乳腺甲状腺外科 浙江省绍兴市 312000

陈巍, 黄黎明, 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)普外科 浙江省绍兴市 312000

钱霄君, 主治医师, 主要从事乳腺甲状腺外科的工作.

作者贡献分布: 此课题由钱霄君、陈巍及黄黎明设计; 研究过程及数据分析由钱霄君完成; 本论文由钱霄君与陈巍完成.

通讯作者: 钱霄君, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴北路568号, 绍兴市人民医院乳腺甲状腺外科.

1799826454@qq.com
电话: 0575-88229462

收稿日期: 2016-05-17

修回日期: 2016-06-03

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-06-28

Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery

Xiao-Jun Qian, Wei Chen, Li-Ming Huang

Xiao-Jun Qian, Department of Mammary Gland & Thyroid Surgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Wei Chen, Li-Ming Huang, Department of General Surgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Qian, Attending Physician, Department of Mammary Gland & Thyroid Surgery, Shaoxing People's Hospital, 568 Zhongxing North Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. 1799826454@qq.com

Received: 2016-05-17

Revised: 2016-06-03

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To assess the effect of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery.

METHODS: From January 2014 to January 2015, 108 patients with acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery at Shaoxing People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group, with 54 cases in each group. The two groups were given fasting, anti-infection, gastrointestinal decompression, maintaining water, electrolyte and acid-base balance, total parenteral nutrition, and other traditional treatments. The observation group was additionally given octreotide injection for treatment. Gastrointestinal decompression amount, times to relief of abdominal distention and abdominal pain, time to recovery of anal exhaust, conversion to open surgery, hospitalization time, clinical efficacy and recurrence rate were compared between the two groups.

RESULTS: Decompression amount, time to relief of abdominal distension, time to recovery of anal exhaust and hospital stay were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The number of cases of conversion to open surgery was significantly lower in the observation group than in the control group (1 vs 5, $P < 0.05$). The clinical response rate was significantly higher in the observation group than in the control group (96.26% vs 81.47%, $P < 0.05$). The recurrence rates at 6 mo and 1 year were significantly lower

背景资料

急性黏连性肠梗阻是腹部手术后的常见并发症, 尤其对患者术后的康复具有重要的影响. 临床中加强对急性黏连性肠梗阻的预防和治疗, 是促进术后康复和提高手术治疗效果的关键.

同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

■ 研究前沿

腹部手术后并发症的预防一种以来是临床关注的重点, 尤其急性黏连性肠梗阻的预防和处理, 直接关系到患者术后治疗的效果, 临床研究中对这一问题进行深入探究, 旨在更好的改善预后。

in the observation group than in the control group (11.11% vs 24.07%, 29.62% vs 53.70%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Octreotide has good clinical efficacy in the management of acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery, and can reduce the relapse rate and shorten recovery time.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octreotide; Abdominal surgery; Acute intestinal obstruction; Clinical efficacy

Qian XJ, Chen W, Huang LM. Application of octreotide in acute adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2903-2907 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2903>

摘要

目的: 探究奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果。

方法: 选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。给予两组患者禁饮禁食、抗感染、胃肠减压、维持水电解质酸碱平衡、胃肠外营养等传统治疗。给予观察组患者奥曲肽针剂进行治疗。对比两组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间, 临床疗效和复发率。

结果: 观察组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因病情加重, 观察组有1例患者中转进行手术治疗, 对照组患者有5例, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的临床有效率为96.26%, 对照组患者的临床有效率为81.47%, 观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%和24.07%, 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%和53.70%, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 给予腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者奥曲肽具有较好的临床疗效, 且能够降低复发率, 缩短恢复时间, 可以在临床上进一步推广和使用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 奥曲肽; 腹部手术; 急性黏连性肠梗阻; 临床疗效

核心提示: 本文对奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果进行了探究, 应用奥曲肽治疗具有较好的临床疗效, 不仅可以降低复发率, 还能够极大的缩短恢复时间, 其临床应用价值相对比较高。

钱霄君, 陈巍, 黄黎明. 奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2903-2907 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2903>

0 引言

急性黏连性肠梗阻是常见的外科急腹症, 多发于腹部炎症、手术、创伤后^[1]。同时对于急性黏连性肠梗阻患者不能采取手术治疗, 手术治疗反而加重腹腔黏连的程度, 引发其他并发症的发生^[2]。因此选择疗效较佳的治疗急性黏连性肠梗阻的方案是降低肠梗阻患者发生肠绞窄坏死的重要途径^[3]。近年来我们给予急性黏连性肠梗阻生长抑素类似物进行治疗, 并取得了较好的临床疗效^[4]。因此本文选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例为研究对象, 对奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果进行了探究。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-01绍兴市人民医院接收治疗的腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者108例。其中男性61例, 女性57例, 年龄16-61岁, 平均年龄41.4岁±9.1岁。采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 各54例。其中观察组中有男性33例, 女性28例, 年龄为19-59岁, 平均年龄为39.2岁±8.2岁。对照组中共有男性28例, 女性29例, 年龄为16-61岁, 平均年龄为43.9岁±8.5岁。两组患者的性别、年

■ 相关报道

临床中对于腹部手术后急性黏连性肠梗阻的处理已经有相关报道, 多数认为及时的对症处理, 对改善患者预后有着显著的意义。同时, 本次研究也重点分析奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用价值。

表 1 两组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间比较 ($n = 54$)

分组	腹痛腹胀缓解时间(h)	胃肠减压量(mL/d)	肛门恢复排气时间(h)	中转手术[n(%)]	住院时间(d)
观察组	2.87 ± 0.75	397.85 ± 120.94	3.75 ± 1.21	1(1.85)	10.4 ± 3.2
对照组	4.12 ± 1.04	502.4 ± 172.5	5.34 ± 1.86	5(9.25)	7.9 ± 1.9
χ^2/t 值	2.383	2.435	2.276	6.136	2.293
P 值	0.019	0.013	0.031	0.028	0.027

表 2 两组患者的临床疗效比较 ($n = 54, n(\%)$)

分组	显效	好转	无效	有效率
观察组	33(61.11)	19(35.18)	2(3.71)	52(96.26)
对照组	23(42.59)	21(38.88)	10(18.53)	44(81.47)
χ^2 值	6.397	7.236	5.376	5.983
P 值	0.025	0.016	0.038	0.031

龄等方面差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。纳入标准: (1)既往腹部手术病史,且术后诊断急性黏连性肠梗阻; (2)伴有腹痛和腹胀以及呕吐与肛门停止排气排便等典型的临床症状; (3)腹部平片检查显示肠管扩张,并出液气平面; (4)签署知情书并自愿参加本研究。排除标准: (1)出现有低钾血症和腹膜后血肿等临床症状而引起的肠梗阻; (2)伴有多种急慢性疾病或免疫系统疾病; (3)出现有严重的心肝肾等功能损害患者; (4)出现对生长抑素类药物过敏的患者; (5)绞窄性肠梗阻和肠穿孔以及继发性腹膜炎手术的患者; (6)原发性或者复发性肿瘤而引起的肠梗阻患者; (7)伴有精神疾病的患者; (8)不同意此次临床研究对象。奥曲肽针剂(醋酸奥曲肽),上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H20060171。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 给予两组患者禁饮禁食、抗感染、胃肠减压、维持水电解质酸碱平衡、胃肠外营养等传统治疗。给予观察组患者加用奥曲肽针剂进行治疗。每8 h给患者皮下注射0.1 mg的奥曲肽,直至患者肛门恢复排气和排便为止。治疗期间密切关注患者的病情,若发现患者有手术探查指征立即给予患者手术治疗。

1.2.2 观察指标: 对比两组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间,临床疗效和复发率。临床疗效: (1)治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气基本消失,且患者的临床体征和临床症状基本消失; (2)好

转: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气现在减少,且患者的临床体征和临床症状有好转; (3)无效: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者的液平面和肠管积气和临床体征、症状没有显著缓解或者更严重,进行中转手术治疗; (4)总有效率 = 显效率 + 好转率。复发: 治疗后经超声检查或者腹部立位平片检查显示患者有液平面和肠管积气,且患者的临床体征和临床症状再次出现。

统计学处理 应用SPSS19.0软件对数据结果进行统计学分析,计数资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验。计量结果用mean ± SD表示,采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间、中转手术和住院时间比较 研究结果显示,观察组患者的腹痛腹胀缓解时间、胃肠减压量、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。因病情加重,观察组有1例患者中转进行手术治疗,对照组患者有5例,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的临床疗效比较 研究结果显示,观察组患者的临床有效率为96.26%,对照组患者的临床有效率为81.47%,观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者,比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

■ 创新点

本次研究重点阐述了奥曲肽在腹部手术后急性黏连性肠梗阻中的应用效果,并且从主客观角度进行分析,了解到奥曲肽在临床中的应用优越性。同时,这种处理方法在临床中适合推广应用。

■ 应用要点

本次研究在临床中的实际应用价值相对比较高,为以后预防和处理腹部手术后急性黏连性肠梗阻有着显著的指导作用。同时,为临床中推广奥曲肽处理急性黏连性肠梗阻有较强的价值。

■名词解释

黏连性肠梗阻: 指由于各种原因引起腹腔内肠黏连导致肠内容物在肠道中不能顺利通过和运行; 中转开腹手术: 指腹腔镜手术困难无法做下去时再改为开腹手术。

2.3 两组患者的复发率比较 研究结果显示, 治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%(6/54)和24.07%(13/54), 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%(16/54)和53.70%(29/54), 2个时间点比较两组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.597$, $\chi^2 = 6.685$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

黏连性肠梗阻是常见的腹部手术并发症之一, 主要是由于腹部手术后患者腹腔内炎症渗液、渗血^[5]。同时在手术过程中由于操作手法不正确, 造成患者肠壁浆膜表面非常粗糙, 肠祥之间黏连在一起, 导致患者局部肠管变窄且梗阻, 使梗阻段以上的肠壁充血水肿, 肠管扩张积液, 肠道内的内毒素和大量细菌通过肠壁发生易位, 肠黏膜通透性增大^[6,7]。造成患者的酸碱平衡和水、电解质平衡被破坏, 发生感染性休克和肠源性内毒素血症, 严重者还会发生肠穿孔、肠坏死、急性腹膜炎等, 需要进行外科手术治疗^[8,9]。奥曲肽是一种生长抑素类似物, 其具有天然抑素的作用, 能够抑制全消化液的分泌, 促进肠黏膜对消化液的吸收作用, 减少肠管内消化液的积聚量, 有利于肠壁血液循环的恢复, 改善患者的肠黏膜缺血症状^[10,11]。

本文研究结果显示, 观察组患者的胃肠减压量、腹痛腹胀缓解时间、肛门恢复排气时间和住院时间均低于对照组患者($P < 0.05$)。因病情加重, 观察组有1例患者中转进行手术治疗, 对照组患者有5例($P < 0.05$)。观察组患者的临床有效率为96.26%, 对照组患者的临床有效率为81.47%, 观察组患者的临床有效率显著高于对照组患者($P < 0.05$)。这是由于奥曲肽能够降低肠黏膜的通透性, 保护肠黏膜屏障的稳定性, 对肠壁细胞起到保护作用, 同时奥曲肽能够对细胞免疫炎症介质的产生起到抑制作用, 促进肠壁炎症水肿的消退, 减轻细菌易位和内毒素的吸收过程, 对小肠细菌的过度繁殖进行纠正, 对肠黏膜绒毛进行保护, 对肠梗阻时肠道发生的细菌易位进行抑制, 有效患者由肠梗阻引起的症状^[12]。临床研究也显示, 对于急性黏连性肠梗阻患者在常规的治疗基础上给予奥曲肽治疗不仅可以改善其临床症状, 还能够极大的缩短腹痛腹胀的缓解时间, 并进

一步减轻胃肠压力, 从而缩短肛门的排气时间, 提高临床疗效^[13]。另外, 研究还显示, 奥曲肽在黏连性肠梗阻治疗中, 可以有效的阻断肠梗阻恶性循环, 降低其黏膜通透性, 迅速的改善其临床症状, 减轻胃肠道压力, 及时纠正电解质紊乱, 缩短患者住院时间^[14]。由此说明, 奥曲肽在黏连性肠梗阻治疗中是安全的。同时, 治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为11.11%和24.07%, 对照组患者治疗后半年和1年内观察组患者的复发率分别为29.62%和53.70%, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这说明奥曲肽还能够降低患者的复发率^[15]。

总之, 给予腹部手术后急性黏连性肠梗阻患者奥曲肽具有较好的临床疗效, 且能够降低复发率, 缩短恢复时间, 可以在临床上进一步推广和使用。

4 参考文献

- 1 Rodin AV, Pleshkov VG, Leonov SD, Bazhenov SM. Experimental study of the diagnostic potentialities of bioimpedance measurement in acute intestinal obstruction. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155: 810-813 [PMID: 24288772]
- 2 刘健, 周晓磊, 张鹏, 赵战朝. 医用防粘连性壳聚糖膜对腹部手术后腹腔粘连的预防作用. *中华医学杂志* 2012; 92: 3140-3142
- 3 张俊华. 腹部手术后急性黏连性肠梗阻的治疗及预防. *中国老年学杂志* 2013; 33: 3787-3788
- 4 张宏文, 陈玉国, 张晋生, 许艳花, 俞振宝, 周艳伟. 粘连松解胶囊联合西医疗法治疗粘连性肠梗阻34例疗效观察. *河北中医* 2013; 35: 827-828
- 5 Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 584-591 [PMID: 24170606 DOI: 10.1007/s11605-013-2344-9]
- 6 杨士民, 周振理, 陈鄢津. 中西医结合三阶段治疗急性粘连性小肠梗阻临床观察. *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 1329-1331
- 7 闫韶花, 陈欣燕, 焦拥政. 大承气汤治疗肠梗阻临床用量研究. *中医杂志* 2013; 54: 1953-1956
- 8 胡维军, 黄小林. 中西医结合治疗粘连性肠梗阻32例疗效分析. *中医临床研究* 2010; 2: 37-37
- 9 陈小勋, 李强辉, 周永醇, 张兆明, 郑逸川, 黄克伟. 腹腔镜治疗急性粘连性肠梗阻的手术效果. *中国普通外科杂志* 2012; 21: 122-124
- 10 邱晋, 任小宝, 陈翔宇, 李科, 陈小雄. 奥曲肽治疗急性粘连性肠梗阻疗效观察. *现代生物医学进展* 2012; 12: 2319-2321
- 11 郭中恒, 宋林, 张子臻. 腹腔镜手术联合中药治疗急性粘连性肠梗阻疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 51
- 12 刘文建, 朱少峰, 梁艳, 邢志雪. 奥曲肽联合红霉素治疗非绞窄性肠梗阻的疗效观察. *河北医药* 2013; 35: 2461-2462
- 13 崔龙, 傅卫, 孙涛, 修典荣, 张同琳. 生长抑素治疗术后急性粘连性肠梗阻. *中华普通外科杂志* 2011; 26:

22-24
14 李贺, 项和平, 程俊. 奥曲肽在急性粘连性肠梗阻中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18:

1077-1079
15 王梦华. 奥曲肽在腹部手术后急性粘连性肠梗阻中的应用. 中国乡村医药 2014; 21: 12-13

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



同行评价
本文研究重点分析奥曲肽处理急性黏连性肠梗阻的应用价值, 具有较强的指导作用. 文章观点鲜明, 目的明确, 结果真实可信, 结论准备, 在临床中具有一定的科学性, 值得应用.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

中国人肠系膜脂膜炎的临床特点分析344例

程相阵, 张秀英

■背景资料

肠系膜脂膜炎是累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 其症状复杂多样且缺乏特异性影像表现, 极易被误诊漏诊。研究肠系膜脂膜炎的临床特点对提高对该病的认识、诊断及治疗水平至关重要。

程相阵, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院普外科 北京市 100043

张秀英, 北京大学首钢医院病案科统计室 北京市 100144

程相阵, 住院医师, 主要从事普外科相关疾病的研究及诊疗工作。

作者贡献分布: 课题设计、研究过程由程相阵完成; 数据分析由张秀英完成; 论文写作由程相阵与张秀英完成; 程相阵校审。

通讯作者: 程相阵, 住院医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院; 北京市石景山医院普外科。cxzbei@126.com
电话: 010-88689173

收稿日期: 2016-04-12
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-06-28

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To summarize the clinical characteristics of mesenteric panniculitis patients in China by investigating their sickness status.

METHODS: The clinical data for 342 cases of mesenteric panniculitis reported in medical journals in recent 30 years and two cases diagnosed in Beijing Shijingshan Hospital were analyzed to summarize the characteristics of mesenteric panniculitis patients with respect to sex, age of onset, clinical features, accompanying disease, diagnosis and treatment.

RESULTS: There were more male mesenteric panniculitis patients than female ones (1.21:1). The average age of the patients was 55.4 years. The principal symptom of mesenteric panniculitis was abdominal pain, with 62.6% of the cases presenting with this symptom. The patients often suffered from some accompanying diseases, and 13.4% of them were complicated with malignancy. Approximately 34.3% of the cases were pathologically diagnosed, and the rest were diagnosed by CT scan and clinical symptoms. CT examination results showed that 76.0% of the patients had complete or incomplete false capsule and 66.3% of the patients had "fat ring" around mesenteric vessels. Of 72 patients who underwent surgical treatment, 84.7% showed an obvious relief of symptoms.

CONCLUSION: Mesenteric panniculitis lacks typical clinical manifestations and is easy to be misdiagnosed, but it has a favorable prognosis.

Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases

Xiang-Zhen Cheng, Xiu-Ying Zhang

Xiang-Zhen Cheng, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of General Surgery, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Xiu-Ying Zhang, Hospital Record Department of Statistics, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Correspondence to: Xiang-Zhen Cheng, Resident Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of General Surgery, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. cxzbei@126.com

Received: 2016-04-12
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-06

■同行评议者

李宁, 主任医师, 南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

Enhanced awareness of its clinical manifestations and a better understanding of imaging and pathological examination are the key to increasing the final diagnosis rate.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mesenteric panniculitis; Morbidity; Diagnosis; Treatment

Cheng XZ, Zhang XY. Clinical characteristics of Chinese patients with mesenteric panniculitis: Analysis of 344 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2908-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2908.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2908>

摘要

目的: 通过对肠系膜脂膜炎患病情况的分析, 了解中国人肠系膜脂膜炎患者的临床特点, 以提高外科医师对该病的认识和诊治水平。

方法: 利用近30年来文献报道的342例及北京市石景山医院确诊的2例肠系膜脂膜炎患者的临床资料, 总结其在性别、发病年龄、临床表现、伴随疾病、诊断及治疗方面的特点。

结果: 肠系膜脂膜炎患者中男性较女性稍多(1.21 : 1), 平均发病年龄是55.4岁, 患者以腹痛为最主要的临床表现, 占就诊原因的62.6%, 患者常有一些伴随疾病, 其中有13.4%的患者伴发恶性肿瘤。34.3%的患者靠病理确诊, 其余患者靠CT及临床症状诊断, CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。72例患者进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解。

结论: 肠系膜脂膜炎缺乏特异性的临床表现, 极易被误诊, 但本病的预后良好。提高对该病临床表现和影像学认识及病理检查是提高确诊率的关键。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠系膜脂膜炎; 发病情况; 诊断; 治疗

核心提示: 利用近30年来国内文献报道的342例及作者临床中确诊的2例肠系膜脂膜炎患者的临床资料, 总结其在性别、发病年龄、临床表

现、伴随疾病、诊断及治疗方面的特点, 以提高外科医师对该病的认识和诊治水平。

程相阵, 张秀英. 中国人肠系膜脂膜炎的临床特点分析344例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2908-2912 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2908.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2908>

0 引言

肠系膜脂膜炎(mesenteric panniculitis, MP)是累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变^[1,2], 其主要病理改变为肠系膜脂肪组织的变性、坏死、炎细胞浸润及纤维化, Ogden等^[3]在1965年将其正式命名为“肠系膜脂膜炎”。该病的病因不十分明确, 目前公认与细菌感染、腹部外伤、手术、血管损伤、过敏反应、自身免疫反应等多种因素有关^[4,5], 因其症状复杂多样且缺乏特异性的临床和影像学表现, 该病极易被误诊漏诊。目前关于肠系膜脂膜炎的研究多以病例报告为主, 本研究拟对近30多年国内已报道病例和北京市石景山医院确诊的2例进行综合分析, 旨在提高临床医生对肠系膜脂膜炎的认识, 提高对该病的诊断和治疗水平。

1 材料和方法

1.1 材料 北京市石景山医院确诊的2例患者的资料, 2例均为女性患者, 1例23岁, 1例50岁。均因间断腹部胀痛入院。查体均为中上腹部压痛, 无反跳痛, 无肌紧张, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常。实验室检查: 23岁女性患者白细胞 $12 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比91.7%, C反应蛋白13.91 mg/L。50岁女性患者白细胞 $5.71 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比60.5%。均行腹部CT平扫及增强扫描, 可见肠系膜周围脂肪间隙模糊, 脂肪密度增高, 淋巴结增大。2例患者均给予抗炎止痛治疗, 经治疗后患者腹痛消失, 血象恢复正常, 均顺利出院。文献纳入标准: 肠系膜脂膜炎患者信息较为完整的文献。排除标准: 肠系膜脂膜炎的综述; 重复发表或病例资料重复报道的病例。检索策略: 以“肠系膜脂膜炎”为关键词, 分别在万方数据库、中国学术期刊网数据库(CNKI)、维普数据库及PubMed数据库(报道的国内病例)进行检索, 时间截止至2015-05-31。此外, 对入选研究的参考文献进行核查, 以对

■ 研究前沿

肠系膜脂膜炎是临床上较少见的肠系膜脂肪组织的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 许多问题有待研究。本研究通过探讨肠系膜脂膜炎的临床特点, 为肠系膜脂膜炎患者的诊治提供参考依据。

■ 相关报道

有研究指出肠系膜脂膜炎与细菌感染、腹部外伤、手术、血管损伤、过敏反应、自身免疫反应等多种因素有关。抗感染和免疫抑制剂治疗对缓解肠系膜脂膜炎的临床症状有重要作用。

■创新亮点

本文作者在总结自己诊治经验的同时, 并通过文献检索, 将近30年的报道资料进行总结, 归纳总结出中国人肠系膜脂膜炎的流行病学、临床表现及诊断治疗特点。

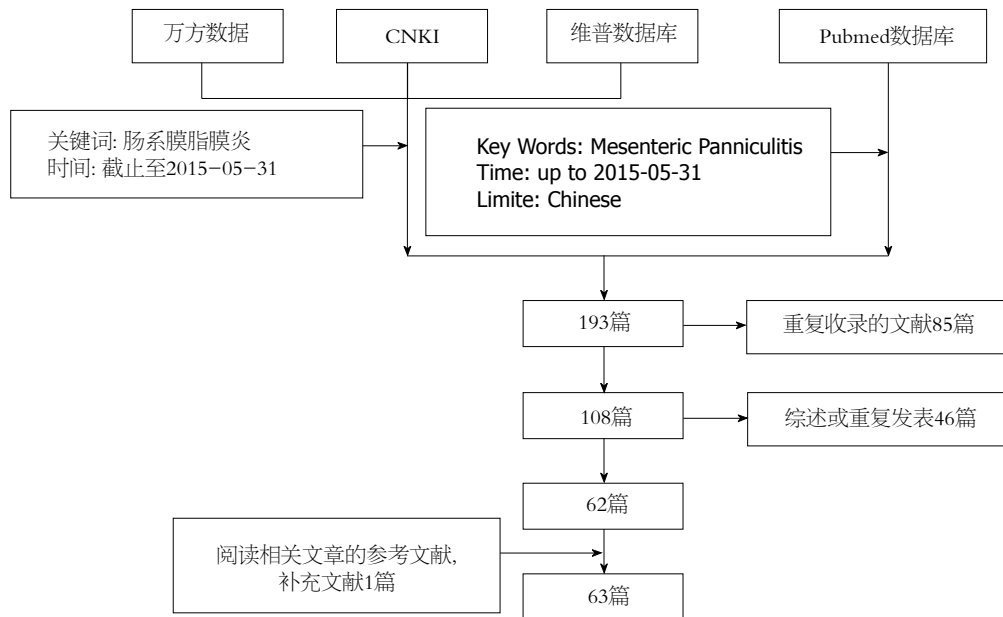


图1 文献检索流程图。

数据库检索结果进行补充。

1.2 方法

1.2.1 信息提取与处理: 研究的筛选: 首先将检索结果导入文献管理软件中, 然后通过核查标题和作者排除重复文献。通过阅读文献排除基于同一病例在不同杂志发表的重复文献, 最终确定入选文献。

1.2.2 资料提取: 通过阅读文献, 从报道中摘录肠系膜脂膜炎患者的年龄、性别、症状、体征、伴随疾病、诊断及治疗等相关资料。

统计学处理 利用从文献中提取的数据及北京市石景山医院确诊的2例患者的相关信息进行分析。所有分析采用SPSS13.0统计软件进行, 统计频数和构成比。

2 结果

2.1 文献检索结果 使用上述关键词在指定数据库进行检索, 共检索到文献193篇。通过对比题目和作者, 发现不同文献数据库重复收录的文献85篇, 予以排除; 通过阅读文献排除不含肠系膜脂膜炎病例信息或基于同一病例信息发表的文章46篇; 阅读相关文章的参考文献, 补充文献1篇。最终研究将63篇文献纳入分析(图1)。最终本研究纳入分析的肠系膜脂膜炎是344例, 其中北京市石景山医院确诊的2例, 既往报道的342例。

2.2 肠系膜脂膜炎患者一般情况

2.2.1 性别特点: 在344例患者中, 男188例, 女

156例, 男女比例为1.21:1。

2.2.2 发病年龄: 肠系膜脂膜炎患者的发病年龄最小8岁, 最大96岁, 平均55.4岁。

2.2.3 症状体征及伴随疾病的情况: 去除39例信息不全的肠系膜脂膜炎患者, 将剩余的305例患者进行此项分析。就诊原因: 因急性、慢性、突发性或持续性腹痛就诊的占62.6%(191例), 病程在6 h-10余年; 因腹胀就诊的占2.0%(6例); 因发热伴乏力、恶心呕吐、消瘦、腹泻就诊的分别占4.3%(13例)、0.3%(1例)、1.3%(4例)、0.3%(1例); 因无任何自觉症状的腹部包块就诊的占2.0%(6例); 另有27.2%(83例)的患者是在常规体检或因其他疾病就医行B超、CT检查时发现的。临床症状: 患者发生腹痛、腹胀、发热、恶心呕吐、消瘦、腹泻、便秘、食欲下降、肠梗阻症状、皮下结节或皮疹等临床症状的情况分别是62.6%、15.1%、18.0%、7.9%、5.2%、2.0%、1.3%、2.3%、1.0%、2.0%。伴随疾病: 有13.4%(41例)的患者伴发恶性肿瘤, 11.5%(35例)的患者有腹部手术或外伤史, 6.9%(21例)的患者伴随有腹部感染性疾病(阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、结肠炎), 2.0%(6例)的伴随有与免疫相关的疾病(类风湿关节炎、狼疮、HIV感染、I型糖尿病)。

2.2.4 诊断情况: 34.3%(118例)的患者根据B超引导下穿刺病理或术后病理确诊, 其余患者依靠CT并结合临床诊断。CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%

■应用要点

本文通过对作者诊治病例及已报道病例资料的总结, 归纳中国人肠系膜脂膜炎的临床特点, 以提高临床医生对该病的认识和诊治水平, 避免误诊漏诊。

的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。

2.2.5 治疗情况: 文献中提及治疗方式的有91例, 其中72例进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解, 但仍有15.3%的患者术后腹痛或发热仍然存在, 对这部分患者给予激素或免疫抑制剂治疗, 症状好转; 6例给予激素治疗, 5例给予免疫抑制剂治疗, 8例给予抗感染、抗炎及其他对症支持治疗。

3 讨论

肠系膜脂膜炎是肠系膜脂肪组织的特发性炎症反应和纤维化^[6,7], 多发生于小肠肠系膜, 偶可累及大肠肠系膜。本研究通过对肠系膜脂膜炎的系统综述, 分析了患者的发病年龄、性别比例、症状体征、伴随疾病、诊断及治疗情况。

该组显示肠系膜脂膜炎患者的平均年龄为55.4岁, 患者中男性较女性稍多, 男女性别比例是1.21:1, 与既往报道基本一致^[8], 但国外报道显示男性患肠系膜脂膜炎患者明显多于女性, 男女比例为2-3:1^[6,7], 这种差异可能是由种族差异引起。

目前肠系膜脂膜炎的病因、病原体和自然病程均不清楚, 有学者认为其与手术、创伤、感染和自身免疫等综合因素相关^[9], 亦有研究认为肠系膜脂膜炎与腹部恶性肿瘤有关, 是对腹部肿瘤的非特异性炎症反应^[10], 该研究分析结果显示患者主要临床表现及就诊原因因为腹痛, 病程在6 h-10余年, 有18.4%的患者伴有腹部手术或外伤史、腹部感染性疾病, 13.4%的患者伴有恶性肿瘤, 还有2.0%的患者伴有与免疫相关的疾病, 这从一定程度上证明了学者的上述观点。

肠系膜脂膜炎患者临床表现缺乏特异性, 部分患者无自觉症状, 该研究显示27.2%的患者是在常规体检或因其他疾病就医行B超、CT检查时发现的, 实验室检查通常无异常发现, 因此影像学检查在该病的诊断和鉴别诊断中起着重要作用, 目前认为CT是诊断本病的首选影像学方法^[11]。其典型的CT表现为起自肠系膜根部直达小肠襻的围绕系膜大血管、边界清楚、密度不均匀的单个或多个的软组织密度肿块, 周围肠襻有推移改变, 肿块内部散在分界清楚的软组织结节影, 其内系膜血管无狭窄, 结节及系膜血管周围脂肪密度正常, 呈

现清楚的低密度晕圈“脂肪环征”, 可以此与其他性质的疾病鉴别, 但无特异性。而部分表现为存在类似肿瘤“假包膜”的密度不均肿块, 其内可见脂肪、水样或软组织密度区^[12,13]。此外, 还可表现为多房性囊性肿块、中心钙化及肠系膜、腹膜后淋巴结肿大^[11,12,14]。由于肠系膜脂膜炎主要以慢性炎症为主, 表现为密度增高伴小结节、无明显软组织肿块的“雾样肠系膜”, 但无特异性, 也可见于出血、水肿、炎症或肿瘤(淋巴瘤)等肠系膜受浸润的情况^[15]。研究显示34.3%的患者根据病理确诊, 65.7%的患者依靠CT并结合临床表现诊断, CT检查结果显示76.0%的患者有完整或不完整的假包膜存在, 66.3%的患者在肠系膜血管周围可见“脂肪环”征。

肠系膜脂膜炎是良性病变, 临床过程良好, 一些患者具有自限性, 可不予特殊治疗, 部分患者的预后不良, 甚至出现严重的合并症。研究发现共有72例患者进行了手术治疗, 术后84.7%的患者症状明显缓解, 但仍有15.3%的患者术后腹痛或发热仍然存在, 这些患者再给予激素或免疫抑制剂治疗, 症状好转。另有6例仅给予激素治疗, 5例仅给予免疫抑制剂治疗, 8例仅给予抗感染、抗炎及其他对症支持治疗。有学者认为虽然该病可以自然消退或者通过免疫抑制治疗后偶尔痊愈, 但最重要的是寻找并彻底消除诱因^[16]。也有人认为, 由于该病预后良好, 应避免过度的损伤性疗法^[17]。

4 参考文献

- 1 Daskalogiannaki M, Voloudaki A, Prassopoulos P, Magkanas E, Stefanaki K, Apostolaki E, Gourtsyiannis N. CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 427-431 [PMID: 10658720 DOI: 10.2214/ajr.174.2.1740427]
- 2 Issa I, Baydoun H. Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3827-3830 [PMID: 19673029 DOI: 10.3748/wjg.15.3827]
- 3 Ogden WW, Bradburn DM, Rives JD. Mesenteric panniculitis: review of 27 cases. *Ann Surg* 1965; 161: 864-875 [PMID: 14295938]
- 4 齐滋华, 徐惠, 李传福. 肠系膜脂膜炎的影像学表现. *医学影像学杂志* 2003; 13: 355-357
- 5 赵绍宏, 赵红, 蔡祖龙, 杨立. 肠系膜脂膜炎的多层螺旋CT诊断. *中华放射学杂志* 2006; 40: 526-529
- 6 Vettoretto N, Diana DR, Poiatti R, Matteucci A, Chioda C, Giovanetti M. Occasional finding of mesenteric lipodystrophy during laparoscopy: a difficult diagnosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5394-5396 [PMID: 17879414 DOI: 10.3748/wjg.

■名词解释

肠系膜脂膜炎: 累及肠系膜脂肪组织的一种少见的慢性非特异性炎症反应及纤维化性病变, 其主要病理改变为肠系膜脂肪组织的变性、坏死、炎细胞浸润及纤维化, Ogden等在1965年将其正式命名为“肠系膜脂膜炎”。

■ 同行评价

肠系膜脂膜炎是一种少见的肠系膜病变, 临床医师可能对其认识和治疗方面有所不足. 本文通过列举国人肠系膜脂膜炎的发病及诊疗特点, 有助于提高临床医生对肠系膜脂膜炎的认识及诊断水平.

- v13.i40.5394]
- 7 Kishimoto K, Hokama A, Irei S, Aoyama H, Tomiyama R, Hirata T, Kinjo F, Fujita J, Sakiyama M. Chronic diarrhoea with thickening of the colonic wall. *Gut* 2007; 56: 94, 114 [PMID: 17172587]
- 8 顾国利, 王石林, 周晓武. 国人特发性收缩性肠系膜炎47例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1530-1532
- 9 Emory TS, Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 392-398 [PMID: 9130985 DOI: 10.1097/00000478-199704000-00004]
- 10 Scudiere JR, Shi C, Hruban RH, Herman JM, Fishman EK, Schulick RD, Wolfgang CL, Makary MA, Thornton K, Montgomery E, Horton KM. Sclerosing mesenteritis involving the pancreas: a mimicker of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 447-453 [PMID: 20351487 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d325c0]
- 11 Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *Radiographics* 2003; 23: 1561-1567 [PMID: 14615565 DOI: 10.1148/rg.1103035010]
- 12 Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, Casola G. CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics* 2005; 25: 69-85 [PMID: 15653588 DOI: 10.1148/rg.251045074]
- 13 Sans M, Varas M, Anglada A, Esperanza Bachs M, Navarro S, Brugués J. Mesenteric panniculitis presenting as fever of unknown origin. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1159-1161 [PMID: 7611218]
- 14 Lawler LP, McCarthy DM, Fishman EK, Hruban R. Sclerosing mesenteritis: depiction by multidetector CT and three-dimensional volume rendering. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 97-99 [PMID: 11756096 DOI: 10.2214/ajr.178.1.1780097]
- 15 Mindelzun RE, Jeffrey RB, Lane MJ, Silverman PM. The misty mesentery on CT: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 61-65 [PMID: 8659422 DOI: 10.2214/ajr.167.1.8659422]
- 16 Mathew J, McKenna F, Mason J, Haboubi NY, Borghol M. Sclerosing mesenteritis with occult ileal perforation: report of a case simulating extensive intra-abdominal malignancy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1974-1977 [PMID: 15622594 DOI: 10.1007/s10350-004-0639-3]
- 17 Seo M, Okada M, Okina S, Ohdera K, Nakashima R, Sakisaka S. Mesenteric panniculitis of the colon with obstruction of the inferior mesenteric vein: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 885-889 [PMID: 11391153 DOI: 10.1007/BF02234714]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响

高 健, 王祖金, 张建波

高健, 王祖金, 张建波, 云和县人民医院普外二科 浙江省云和县 323600

高健, 主治医师, 主要从事外科手术方向的研究。

作者贡献分布: 此课题由高健设计; 研究过程及数据分析由高健、王祖金及张建波共同实施完成; 本论文写作由高健完成。

通讯作者: 高健, 主治医师, 323600, 浙江省云和县城东路309号, 云和县人民医院普外二科. 1033649583@qq.com
电话: 0578-5122735

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-13

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-28

Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang

Jian Gao, Zu-Jin Wang, Jian-Bo Zhang, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian Gao, Attending Physician, the Second Department of General Surgery, People's Hospital of Yunhe County, 309 Chengdong Road, Yunhe 323600, Zhejiang Province, China. 1033649583@qq.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the impact of local implantation

of sustained release fluorouracil following laparoscopic radical resection of colorectal cancer on recurrence and survival.

METHODS: One hundred and sixty colorectal cancer patients treated at People's Hospital of Yunhe County were included and divided into an observation group and a control group. The control group underwent conventional laparoscopic colorectal cancer resection, and the observation group underwent laparoscopic colorectal cancer radical resection and subsequent local implantation of sustained release fluorouracil. White blood cell count and liver and kidney function before surgery and on postoperative days 2 and 7 d were compared. The patients were followed, and local recurrence, liver metastasis and overall survival at 1 year and 2 years were also compared.

RESULTS: The incidence of postoperative complications had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). White blood cell count and liver and kidney function showed no significant differences before and after surgery in the two groups. The rates of local recurrence and liver metastasis at 1 year were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 2 years, the rates of local recurrence and liver metastasis were still lower in the observation group than in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The 2-year rate of overall survival and average survival time of those who died at 2 years were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

■背景资料

直肠癌发病率较高, 且临床上主要以根治术治疗为主, 但是患者术后5年生存期仅有50.0%, 二次手术5年生存率低于35.0%。研究腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对患者生存率及转移率的影响具有重要的意义。

■同行评议者

孟庆成, 副教授, 主任医师, 北京大学医学部, 航天中心医院普通外科

■ 研发前沿

腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌一直是临床中关注的重点, 疾病本身引起的转移率及复发率较高, 原因也相对较多, 如何正确、适时的在手术过程中置入氟尿嘧啶缓释剂是一个需要考虑的问题。

CONCLUSION: Local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer can significantly reduce the rates of local recurrence and liver metastasis in a short time, and improve the overall survival of patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fluorouracil; Colorectal cancer; Survival

Gao J, Wang ZJ, Zhang JB. Impact of local implantation of sustained release fluorouracil following laparoscopic partial resection of colorectal cancer on recurrence and survival. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

摘要

目的: 分析腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响。

方法: 选取在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象, 根据治疗措施不同将患者分为观察组和对照组, 对照组进行常规的腹腔镜直肠癌根治术, 观察组在行腹腔镜直肠癌根治术后局部置入氟尿嘧啶缓释剂。分析对比两组术前2 d及术后的7 d白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

结果: 两组患者的术后并发症发生率不存在差异, 手术前肝肾功能和白细胞的计数与术后比较无明显差异($P>0.05$), 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P<0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 行腹腔镜肿瘤根治术时局部置入氟尿嘧啶缓释剂在短时间内能显著降低局部复发率和肝脏转移率, 并能提高患者的总生存率。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 氟尿嘧啶; 直肠癌; 生存率

核心提示: 腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗, 给药途径方便, 安全性高, 患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害, 无明显骨髓抑制, 无明显不良反应, 未增加术后并发症, 对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率。

高健, 王祖金, 张建波. 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2913-2917 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2913.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2913>

0 引言

直肠癌是临床上较为常见的恶性肿瘤, 患者首次进行根治术治疗后, 其5年生存率大概为50%, 在进行第二次根治术治疗后, 其5年生存率不足35%^[1,2]。近几年来, 我国的结直肠癌发病率 and 死亡率均高于世界平均水平, 且有上升的趋势。结直肠癌因其隐蔽性, 患者往往在确诊时已经处在肿瘤进展期^[3]。氟尿嘧啶缓释剂因其能提高有效治疗浓度并长时间维持此浓度而被广泛关注。云和县人民医院研究了腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂对中低位直肠癌患者复发率和生存率的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01在云和县人民医院普外科住院治疗的160例直肠癌患者作为研究对象。所有患者确诊为直肠癌, 且无心、肺功能障碍, 能够耐受腹腔镜手术。纳入标准: Dukes分期在C期以前的病例, 患者知情同意且签订知情同意书。排除标准: Dukes分期D期以后病例或患者不同意参与研究。将所选160例患者随机分为观察组和对照组两组, 其中观察组Dukes A期患者有10例, Dukes B期患者有15例, Dukes C1期患者26例, Dukes C2期患者29例; 对照组Dukes A期患者有12例, Dukes B期患者有13例, Dukes C1期患者25例, Dukes C2期患者30例。观察组进行腹腔镜直肠癌根治术, 在术中置入缓释氟尿嘧啶进行区域化疗。对照组则进行常规腹腔镜直肠癌根治术, 不使用缓释氟尿嘧啶化疗。两组患者在年龄、性别、病

■ 相关报道

相关研究显示, 腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌效果理想, 能有效的延长患者寿命, 降低局部复发率和肿瘤转移率, 可以有效地改善直肠癌患者生存质量。

表 1 两组术前后肝、肾功能和白细胞比较 (mean ± SD)

分组	肝功能		肾功能		白细胞计数 ($\times 10^9/L$)
	ALT(U/L)	AST(U/L)	血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮(mmol/L)	
观察组					
术前2 d	24.6 ± 9.6	19.0 ± 6.2	63.0 ± 4.1	2.3 ± 0.4	5.3 ± 1.6
术后7 d	31.3 ± 8.2	28.6 ± 10.0	65.4 ± 6.2	5.2 ± 0.2	8.8 ± 4.3
对照组					
术前2 d	26.2 ± 12.9	17.3 ± 8.4	64.5 ± 8.4	2.6 ± 0.6	6.0 ± 2.2
术后7 d	30.0 ± 9.0	32.3 ± 7.2	66.2 ± 7.1	6.7 ± 7.3	7.5 ± 3.5

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

表 2 两组术后并发症比较 $n(\%)$

分组	吻合口瘘	腹腔出血	化学性腹膜炎	切口感染	盆腔积液	不完全性肠梗阻
观察组	3(3.75)	2(2.50)	1(1.25)	2(2.50)	2(2.50)	2(2.50)
对照组	2(2.50)	3(3.75)	1(1.25)	0(0.00)	1(1.25)	3(3.75)

情等一般资料上比较, 差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜手术方法: 患者在全身麻醉的状态下进行手术, 从乙状结肠系膜根部的右侧切开腹膜, 游离出肠系膜下血管并于距根部0.5 cm处离断血管, 分离直肠和直肠的全部系膜到肛提肌表面。拖出肠管及肿瘤, 在体外切除距肿瘤近端10-15 cm的肠管。将结肠近端荷包缝合并还纳腹腔。将小切口缝合, 重建气腹。腹腔镜辅助下用吻合器完成吻合。Miles式(肿瘤距肛缘3-4 cm), 距离肿瘤的上端约10-15 cm使用直线切割闭合器对闭合肠管进行切断。会阴组使用常规的手术方法对肛门进行切除, 腹腔镜则在左下腹的两个穿刺孔之间的切口, 将乙状结肠拖出至腹腔外, 近端造瘘。用43℃的蒸馏水对盆腔进行冲洗, 盆腔内置引流管经右下腹部12 mm Trocar孔引出体外, 腹壁的戳孔处使用氟尿嘧啶+0.9%氯化钠注射液(温)冲洗后缝合。

1.2.2 缓释氟尿嘧啶的使用方法: 手术过程中在50 mL冲洗器内加入缓释氟尿嘧啶颗粒, 按0.5 g/m²的体表面积给药, 单点的给药量不大于150 mg。腹腔镜下将氟尿嘧啶缓释颗粒均匀撒在盆腔创面、瘤床、肠系膜下动脉根部和肝脏的表面。所有病例在术后均使用FOLFOX统一标准方案进行常规静脉化疗。

1.2.3 评价指标: 在术前2 d及术后的7 d检测白细胞计数和肝、肾功能及术后的并发症。门诊

随访复查, 观察治疗后1年和2年的局部复发、肝脏转移情况及总生存率。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件对所得试验数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 统计检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后及组间肝、肾功能及白细胞及术后并发症比较 手术前后及组间肝肾功能及白细胞计数变化比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。两组术后并发症比较均无统计学差异($P > 0.05$)(表2)。

2.2 两组术后局部复发和肝脏转移情况比较 在术后1年的随访中, 观察组患者的局部复发率和肝脏转移率低于对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$), 而在术后2年的随访中发现观察组的局部复发率和肝脏转移率虽比之对照组减少, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者2年生存率比较 观察组患者的2年总生存率及死亡者的平均生存时间均优于对照组, 结果具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

近年来, 直肠癌的发病率逐年增加。诸多因素影响直肠癌根治术后的局部复发, 除却肿瘤自身生物学因素, 其与术式的选择、病变部位及病程等均有关联^[4,5]。其主要是局部复发及肝脏

■ 创新亮点

本文研究对直肠癌患者行腹腔镜肿瘤根治术中局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗后的复发率及转移率等进行分析, 认为根据患者实际情况确定腹腔镜肿瘤根治术中是否需要局部置入氟尿嘧啶缓释剂治疗, 使得患者的治疗更具针对性。

■ 应用要点

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

■名词解释

直肠癌:是指从齿状线至直肠乙状结肠交界处之间的癌,是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。直肠癌位置低,容易被直肠指诊及乙状结肠镜诊断。但因其位置深入盆腔,解剖关系复杂,手术不易彻底,术后复发率高。

表 3 两组术后局部复发及肝脏转移情况比较 *n*(%)

分组	区域复发率		肝脏转移	
	1年	2年	1年	2年
观察组	1(1.25)	6(7.50)	4(5.00)	15(18.75)
对照组	6(7.50)	13(16.25)	12(15.00)	21(26.25)
χ^2 值	5.332	3.457	4.853	1.050
<i>P</i> 值	0.023	0.101	0.042	0.355

表 4 两组患者2年生存率比较 (*n* = 80)

分组	时点生存		2年总生存率	死亡者生存时间(年)
	1年	2年		
观察组	80(100.0)	72(90.0)	90.2 ± 5.5	19.1 ± 2.7
对照组	80(100.0)	64(80.0)	80.5 ± 6.4	16.5 ± 3.2
χ^2/t 值	—	1.26	4.45	3.75
<i>P</i> 值	—	0.25	0.00	0.00

转移,局部复发率约为5%-20%,部位常见于腹主动脉旁、术区、卵巢和腹膜表面盆底等,肝脏转移率约为30%-40%^[6]。术后辅助性进行化疗能够提高直肠癌患者的恶瘤生存期及总生存率。所以选择有效的药物、科学的给药途径及适宜的给药时间都关乎化疗效果。Fishcr研究称,在原发灶被切除后21 h内残存的癌细胞就会飞速繁殖,1 wk后就增长为肉眼可见的病灶,原发病灶在切除术后7 d内,残留的癌细胞对腹腔内的化疗较敏感,是化疗的理想时机^[7,8]。

氟尿嘧啶缓释剂通过抑制嘧啶核苷酸限速酶-胸苷酸合成酶的活性,从而阻碍脱氧胸苷酸的生物合成,达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。氟尿嘧啶缓释剂是大肠癌化疗的传统经典的广谱抗肿瘤药物^[9]。该药的常规给药途径是静脉用药,氟尿嘧啶缓释剂静脉用药在体内的平均消除率为0.8 L/min,半衰期为11 min,平均分布的半衰期为3 min。因此全身用药时瘤灶的药物浓度较低,若持续性的进行静脉全身用药,则可能出现较多不良反应,减弱患者的化疗耐受性^[10,11]。因此,有效药物浓度保持时间短、不良反应大等因素影响了氟尿嘧啶缓释剂的使用。氟尿嘧啶缓释剂手术中置入的新给药方式是近年发展起来的。其在植入体内后会逐渐向膜外扩散,因此拥有较高的局部药物浓度,甚至可达1 μg/mL^[12]。同时,由于该药是缓释制剂,植入体内后,释放为:21 h释放20%,5 d释放40%,10 d释放75%以上,组织扩散细胞,扩散

半径3-6 cm,提高了药物的接触面积。是全身用药局部药物浓度的10倍以上,局部在有效药物浓度以上可维持360 h,其有效药物浓度及作用时间乘积是全身用药强度的几十至几百倍^[13,14]。此外,因药物能在外周血中长时间保持,所以可杀灭淋巴系统、全身血液中残存的肿瘤细胞,能有效抑制肿瘤往远处转移。也因是腹腔内的局部用药,其经门静脉吸收可到达肝脏,对于肝脏中的癌细胞也有一定的杀灭作用。再者,氟尿嘧啶缓释剂腹腔植入用药减少了机体药物负荷,可将药物不良反应控制在较小范围。有研究显示,手术中置入氟尿嘧啶缓释剂后术前术后患者的自然杀伤细胞计数和外周血T细胞亚群(CD3⁺除外)无显著变化,说明在术中置入氟尿嘧啶缓释剂进行区域性的缓释化疗不会明显影响围手术期患者的免疫功能^[15]。

本组研究资料表明腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶做到了早期化疗,给药途径方便,安全性高,患者术后无明显肝肾功能及其他系统损害,无明显骨髓抑制,无明显不良反应,未增加术后并发症,对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用,近期治疗效果较好,提高了患者的2年生存率,值得临床应用。

4 参考文献

1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 179-182
2 李松岩, 杜晓辉, 陈凇, 沈笛, 孙刚, 王新友, 李荣. 淋

- 巴示踪剂引导腹腔镜辅助下远端胃癌根治术的临床研究. 中国普通外科杂志 2010; 19: 383-385
- 3 马骏, 单宏杰, 包召玉, 梅天明, 倪进斌. 进展期胃癌术中植入5-氟尿嘧啶缓释剂的临床观察. 中国肿瘤外科杂志 2013; 5: 58-59
- 4 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 5 王正冬, 周爱明, 金根培. 进展期结直肠癌患者术中行氟尿嘧啶腹腔区域性量化缓释化疗的效果观察. 山东医药 2012; 52: 84-85
- 6 王炜, 黄世锋, 陈德伦, 徐君毅. 结肠癌术中放置氟尿嘧啶缓释剂前后检测血T细胞和NK细胞的临床意义. 当代医学 2011; 17: 244-245
- 7 Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res* 2011; 168: 224-230 [PMID: 20036394 DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.001]
- 8 江平, 胡昇庠, 王崇高, 蔡永东. 区域性缓释化疗在高龄胃肠肿瘤患者术中应用. 江苏医药 2014; 40: 594-595
- 9 高振兴, 高振雅. 术中局部植入5-氟尿嘧啶缓释剂治疗直肠癌68例临床分析. 医学理论与实践 2013; 26: 1173
- 10 李昌立. 氟尿嘧啶植入剂用于消化道恶性肿瘤手术患者效果观察. 山东医药 2012; 52: 59-60
- 11 结直肠癌术中缓释剂氟尿嘧啶腹腔内化疗共识专家组. 规范结直肠癌术中缓释型氟尿嘧啶腹腔内化疗的专家共识. 中华普通外科杂志 2011; 26: 533-535
- 12 中华医学会消化病学分会. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 979-995
- 13 池畔, 陈致奋. 直肠癌术后吻合口漏的诊断与治疗进展. 中华消化外科杂志 2014; 13: 584-590
- 14 曹金鹏, 彭翔, 胡丽娟, 邓建中, 周永辉, 程龙庆, 杨平, 李志澄. 75岁以上老年患者腹腔镜结直肠癌手术安全性的研究. 消化肿瘤杂志(电子版) 2011; 3: 82-85
- 15 郑民华. 腹腔镜低位直肠癌根治术. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2013; 7: 99

■同行评价

本文分析评价了腹腔镜下治疗直肠癌植入氟尿嘧啶对肿瘤局部复发及肝脏转移有一定的抑制作用, 近期治疗效果较好, 提高了患者的2年生存率, 值得临床推广应用。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲

背景资料

目前普遍认为胃是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)主要的寄居场所。自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出*H. pylori*以来, 一些学者研究认为口腔是*H. pylori*除胃以外的另一重要寄居场所, 并且可能成为胃内*H. pylori*再感染的来源。

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲, 嘉兴市中医医院消化科 浙江省嘉兴市 314000

楼晓军, 副主任医师, 主要从事幽门螺杆菌的诊治以及消化系统肿瘤的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由楼晓军设计; 研究过程由楼晓军、沈灵娜、陈洁及李玲操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由楼晓军提供; 数据分析由楼晓军、沈灵娜及李玲完成; 本论文写作由楼晓军、沈灵娜及陈洁完成。

通讯作者: 楼晓军, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 嘉兴市中医医院消化科。lou.xj.01@163.com
 电话: 0573-82062027

收稿日期: 2016-05-13
 修回日期: 2016-05-29
 接受日期: 2016-06-06
 在线出版日期: 2016-06-28

Correlation of oral *Helicobacter pylori* infection with gastric *Helicobacter pylori* infection: Implications for eradication

Xiao-Jun Lou, Ling-Na Shen, Jie Chen, Ling Li

Xiao-Jun Lou, Ling-Na Shen, Jie Chen, Ling Li, Department of Gastroenterology, Jiaying TCM Hospital, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Lou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jiaying TCM Hospital, 1501 Zhongshan East Road, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China. lou.xj.01@163.com

Received: 2016-05-13
 Revised: 2016-05-29
 Accepted: 2016-06-06
 Published online: 2016-06-28

同行评议者

靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科;
 吕农华, 教授, 主任医师, 南昌大学第一附属医院

Abstract

AIM: To investigate the correlation of oral *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with gastric *H. pylori* infection as well as their eradication.

METHODS: One hundred and fifty patients underwent ¹⁴C-urea breath test (¹⁴C-UBT), gastric histological examination (modified Giemsa staining) and bacterial culture to determine the presence of gastric *H. pylori* infection or not. HPS method was used to determine the oral *H. pylori* infection. Eighty-one patients with both gastric and oral *H. pylori* infection were selected and randomly divided into two groups to receive either regimen A (conventional quadruple therapy) or B [conventional quadruple therapy + polylysine complex mouthwash (Di beisi) to clean the mouth]. Twenty-seven patients with gastric *H. pylori* infection but without oral *H. pylori* were treated with regimen A. After treatment for 4 wk and 12 wk, ¹⁴C-UBT and HPS were used to evaluate the eradication of gastric and oral *H. pylori* infection.

RESULTS: In the 150 patients included, the rate of oral *H. pylori* infection was significantly higher in patients with gastric *H. pylori* infection than in those without [75.00% (81/108) vs 38.10% (16/42), $\chi^2 = 18.025$, $P < 0.05$]. After 4 wk of treatment with regimen A, the rate of eradication of gastric *H. pylori* infection was significantly lower in patients with oral *H. pylori* infection than in those without [60.98% (25/41) vs 88.89% (24/27),

$\chi^2 = 6.300, P < 0.05$)]。For regimen B, the rates of eradication of gastric and oral *H. pylori* infection were 90% (36/40) and 65.00% (26/40), respectively, which were significantly higher than those treated with regimen A (60.98% and 17.07%, respectively, $\chi^2 = 7.168, P < 0.05$). The eradication rates for each group were similar between 12 wk and 4 wk.

CONCLUSION: Oral *H. pylori* infection correlates with gastric *H. pylori* infection, and the presence of oral *H. pylori* infection can reduce the *H. pylori* eradication rate by conventional therapy. Oral and gastric comprehensive treatment program can significantly increase the eradication rate of *H. pylori* infection.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oral cavity; Stomach; *Helicobacter pylori*; Eradication rate

Lou XJ, Shen LN, Chen J, Li L. Correlation of oral *Helicobacter pylori* infection with gastric *Helicobacter pylori* infection: Implications for eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2918-2922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2918.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2918>

摘要

目的: 探讨口腔幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃*H. pylori*感染及根除率的相关性。

方法: 对150例患者采用¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-urea breath test, ¹⁴C-UBT)、胃黏膜组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养联合检测来判断胃内*H. pylori*感染情况, 用*H. pylori*唾液测试板(HPS法)判断口腔*H. pylori*感染情况。选取胃与口腔*H. pylori*均阳性患者81例, 随机分组后分别予以方案A(常规四联药物)或方案B[常规四联药物+多聚赖氨酸复合体漱口液(迪倍思)清洁口腔]治疗, 胃*H. pylori*阳性、口腔*H. pylori*阴性患者27例则全部予方案A治疗, 治疗结束后4、12 wk复查¹⁴C-UBT及HPS观察胃及口腔*H. pylori*感染及根除情况。

结果: 150例患者中, 胃*H. pylori*阳性患者口腔*H. pylori*阳性率75.00%(81/108)高于胃*H. pylori*阴性患者口腔*H. pylori*阳性率38.10%(16/42), 差异有统计学意义

($\chi^2 = 18.025, P < 0.05$), 治疗后4 wk方案A胃*H. pylori*根除率: 口腔*H. pylori*阳性组为60.98%(25/41), 低于口腔*H. pylori*阴性组88.89%(24/27), 两组比较有统计学差异($\chi^2 = 6.300, P < 0.05$); 方案B治疗胃*H. pylori*根除率90.00%(36/40), 口腔*H. pylori*根除率65.00%(26/40), 均高于方案A治疗组(60.98%、17.07%), 比较有统计学差异($\chi^2 = 7.168, P < 0.05$), 治疗后12 wk各组根除率比较与4 wk结果类似。

结论: 口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染有相关性, 并可降低常规药物治疗*H. pylori*的根除率; 口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高*H. pylori*感染的根除率。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 口腔; 胃; 幽门螺杆菌; 根除率

核心提示: 采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的根除情况, 发现口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染有相关性, 口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高*H. pylori*感染的根除率。

楼晓军, 沈灵娜, 陈洁, 李玲. 口腔幽门螺杆菌感染与胃幽门螺杆菌感染及根除率的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2918-2922 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2918.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2918>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性萎缩性胃炎、十二指肠溃疡、胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤和胃腺癌的发生有关, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已经将*H. pylori*列为第一类致癌因子^[1]。自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出*H. pylori*以来, 一些学者研究认为口腔是*H. pylori*除胃以外的另一重要寄居场所, 且口腔与胃内*H. pylori*具有同源性, 并且可能成为胃内*H. pylori*再感染的来源^[2-7]。口腔与胃的*H. pylori*感染是否存在相关性, 即口腔和胃的*H. pylori*有无相互感染, 这就为胃*H. pylori*的根除提供了一个新的逻辑思路。新近研究提示*H. pylori*唾液测试板(HPS法)是一

■ 研究前沿

口腔与胃的*H. pylori*感染是否存在相关性, 即口腔和胃的*H. pylori*有无相互感染, 口腔*H. pylori*是否与胃*H. pylori*根除率下降及再燃、复发有关, 这就为*H. pylori*的根除提供了一个新的逻辑思路。

■ 相关报道

Boyanova和Bharath等用不同方法在唾液、牙菌斑和牙周黏膜中检测到*H. pylori*的特异基因, Assumpcao等应用PCR技术比较分析了99例患者胃黏膜和牙菌斑中的*H. pylori*, 发现89%患者牙菌斑中所检测到的基因型与胃黏膜*H. pylori*基因型具有一致性。HPS是新近研发的一种唾液*H. pylori*检测方法, 具有快速简便, 较高敏感性和特异性, 可用于口腔*H. pylori*感染的诊断和临床流行病学调查。

■ 创新盘点

本文通过 *H. pylori* 液测试板 (HPS) 法来判断口腔 *H. pylori* 感染情况, 同时用 ^{14}C -尿素呼气试验 (^{14}C -urea breath test, ^{14}C -UBT)、胃黏膜组织学检查 (改良 Giemsa 染色) 及细菌培养联合检测来判断胃内 *H. pylori* 感染情况, 继而采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃 *H. pylori* 感染的根除情况, 并分析口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染及根除率的相关性。

种灵敏度、特异性较高的诊断口腔 *H. pylori* 感染的快速非创伤性检测方法^[8,9]。为此, 本研究通过HPS法来判断口腔 *H. pylori* 感染情况, 同时用 ^{14}C -尿素呼气试验(^{14}C -urea breath test, ^{14}C -UBT)、胃黏膜组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养联合检测来判断胃内 *H. pylori* 感染情况。继而对胃 *H. pylori* 与口腔 *H. pylori* 均阳性患者随机分组, 分别予以方案A: 常规四联药物治疗; 方案B: 常规四联药物治疗+多聚赖氨酸复合体漱口液(迪倍思)^[10]清洁口腔治疗, 对胃 *H. pylori* 阳性、口腔 *H. pylori* 阴性患者予方案A治疗, 观察口腔和胃 *H. pylori* 的感染率以及治疗后根除率情况, 并分析口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染及根除率的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-06/2015-06因上消化道症状来嘉兴市中医医院门诊或住院接受胃镜检查患者共150例, 其中男性79例, 女性71例, 年龄16-80岁(平均40岁 \pm 11.52岁), 经胃镜及病理明确诊断, 其中慢性浅表性胃炎81例, 慢性萎缩性胃炎13例, 消化性溃疡31例, 反流性食管炎6例, 十二指肠球炎9例, 胃息肉7例, 胃癌3例。所有纳入研究的患者4 wk内未服用质子泵抑制剂、铋剂及抗生素等影响 *H. pylori* 检测结果的药物。所有研究对象入选后均接受 *H. pylori* 联合检测及HPS检测, 分析胃及口腔 *H. pylori* 感染情况, 再选取胃与口腔 *H. pylori* 均阳性患者81例, 随机分组后分别予以方案A(41例)或方案B(40例)治疗, 胃 *H. pylori* 阳性、口腔 *H. pylori* 阴性患者27例则全部予方案A治疗, 全部接受治疗患者分别于治疗结束后4、12 wk复查 ^{14}C -UBT及HPS观察胃及口腔 *H. pylori* 感染及根除情况。HPS、迪倍思漱口液购自美商独资美利泰格诊断试剂有限公司。

1.2 方法

1.2.1 胃 *H. pylori* 联合检测: 胃镜检查时在胃窦部距幽门孔3 cm左右取2块活检标本, 分别做组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养, 胃镜检查结束后让受检者空腹行 ^{14}C -UBT检查。诊断标准: 三项任一项阳性作为 *H. pylori* 感染阳性的诊断标准, 三项均阴性则作为 *H. pylori* 感染阴性诊断标准^[11]。

1.2.2 HPS法口腔 *H. pylori* 检测: 于胃镜检查前(空腹8 h以上, 晨起患者避免刷牙及漱口), 留

取唾液1 mL立即5 min内现场HPS检测。用吸管吸取2滴唾液滴加在HPS的加样孔内, 再滴加缓冲剂1-2滴, 5-15 min内观察结果, 显示纸上检测带(T区)和对照带(C区)均出现色带为阳性, 只在C区出现色带为阴性, 均未出现色带为无效^[8,9]。

1.2.3 治疗: 方案A: 四联药物口服根除治疗: 阿莫西林1000 mg *bid*(青霉素过敏者用呋喃唑酮100 mg *bid*), 克拉霉素500 mg *bid*, 胶体果胶铋200 mg *bid*, 泮托拉唑40 mg *bid*, 疗程10 d。方案B: 四联药物口服根除 *H. pylori* 治疗+迪倍思漱口液治疗。迪倍思漱口液于治疗开始后每天2次, 每次20 mL, 含在口内做漱口动作2 min, 吐掉后清水漱口, 疗程4 wk。

统计学处理 应用统计软件SPSS19.0版进行数据处理, 率的显著性检验用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前胃及口腔 *H. pylori* 检测情况 150例患者行 *H. pylori* 联合检测检出胃 *H. pylori* 阳性率为72.00%(108/150), HPS法检测口腔 *H. pylori* 阳性率64.67%(97/150), 胃 *H. pylori* 阳性患者口腔 *H. pylori* 阳性率75.00%(81/108), 胃 *H. pylori* 阴性患者口腔 *H. pylori* 阳性率38.10%(16/42)。结果进行 χ^2 检验, 胃 *H. pylori* 阳性组口腔 *H. pylori* 阳性率明显高于胃 *H. pylori* 阴性组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.025$, $P<0.05$)。

2.2 治疗结束后4 wk复查 ^{14}C -UBT和HPS情况 结果显示, 方案A(四联药物口服)组胃 *H. pylori* 根除率: 口腔 *H. pylori* 阳性组为60.98%(25/41), 口腔 *H. pylori* 阴性组为88.89%(24/27), 两组比较有统计学差异($\chi^2 = 6.300$, $P<0.05$)。方案B(四联药物口服+迪倍思漱口液)组胃 *H. pylori* 根除率为90.00%(36/40), 与方案A口腔 *H. pylori* 阳性治疗组60.98%(25/41)比较, 两者有统计学差异($\chi^2 = 9.173$, $P<0.05$)。口腔 *H. pylori* 根除率: 方案A组为17.07%(7/41), 方案B组为65.00%(26/40), 两者比较有统计学差异($\chi^2 = 19.263$, $P<0.05$)。

2.3 治疗结束后12 wk复查 ^{14}C -UBT和HPS情况 结果显示, 方案A组胃 *H. pylori* 根除率: 口腔 *H. pylori* 阳性组为53.66%(22/41), 口腔 *H. pylori* 阴性组为81.48%(22/27), 两组比较有统计学差异

($\chi^2 = 5.518, P < 0.05$). 方案B组胃 *H. pylori* 根除率为85.00%(34/40), 与方案A口腔 *H. pylori* 阳性治疗组53.66%(22/41)比较, 两者有统计学差异($\chi^2 = 9.321, P < 0.05$). 口腔 *H. pylori* 根除率: 方案A组为12.20%(5/41), 方案B组为42.50%(17/40), 两者比较有统计学差异($\chi^2 = 9.399, P < 0.05$).

3 讨论

目前普遍认为胃是 *H. pylori* 主要的寄居场所. 自1989年Krajden等首次从胃炎患者的牙菌斑中分离培养出 *H. pylori* 以来, 一些学者研究认为口腔是 *H. pylori* 除胃以外的另一重要寄居场所, Boyanova和Bharath等用不同方法在唾液、牙菌斑和牙周黏膜中检测到 *H. pylori* 的特异基因^[2,3], Assumpção等^[4]应用PCR技术比较分析了99例患者胃黏膜和牙菌斑中的 *H. pylori*, 发现89%患者牙菌斑中所检测到的 *H. pylori* 基因型与胃黏 *H. pylori* 基因型具有一致性. Song等^[5]对4例患者口腔与胃 *H. pylori* 的PCR扩增产物进行了DNA测序, 结果显示患者龈下牙菌斑与其本人的胃黏膜PCR扩增产物的测序结果相同或有1-3个碱基不同, 说明胃与口腔 *H. pylori* 的基因同源性达到98%以上, 有研究^[6,7]也提示口腔与胃内 *H. pylori* 具有同源性, 并且可能成为胃内 *H. pylori* 再感染的来源.

目前用于 *H. pylori* 的检测方法较多, ¹⁴C-UBT、胃黏膜组织学检查(改良Giemsa染色)及细菌培养是目前胃内 *H. pylori* 检测比较成熟可靠的方法, 其中¹⁴C-UBT敏感性和特异性均高且无需胃镜检查, 易为患者接受, 常用于抗 *H. pylori* 治疗后复查. 但上述方法用于口腔 *H. pylori* 检测都有一定的局限性. HPS是新近研发的一种唾液 *H. pylori* 检测方法, 其应用胶体金层析式双抗体夹心法原理, 采用纯化的CagA阳性 *H. pylori* 尿素酶单克隆抗体, 定性检测人体唾液中相应 *H. pylori* 产生的尿素酶, 从而诊断 *H. pylori* 感染性疾病. HPS法在临床上的应用结果显示HPS法快速简便, 而且敏感性、特异性高, 可用于口腔 *H. pylori* 感染的诊断和临床流行病学调查^[8,9,12-14].

本研究对150例患者进行 *H. pylori* 联合检测及HPS检测, 判断胃及口腔 *H. pylori* 感染情况, 并通过常规口服四联药物根除胃 *H. pylori* 治疗(方案A)及胃与口腔同步联合根除 *H. pylori* 治疗(方案B), 其结果显示: (1)胃 *H.*

pylori 阳性患者口腔 *H. pylori* 阳性率高于胃 *H. pylori* 阴性患者口腔 *H. pylori* 阳性率; (2)口腔 *H. pylori* 阳性患者胃 *H. pylori* 的根除率低于口腔 *H. pylori* 阴性患者胃 *H. pylori* 的根除率; 提示口腔 *H. pylori* 感染与胃 *H. pylori* 感染关系密切, 口腔 *H. pylori* 可降低胃 *H. pylori* 的根除率, 两者可能互为感染源, 这也与之前国内外的一些研究成果一致^[15,16]. 此外, 本研究也发现常规药物口服治疗不能有效根除口腔 *H. pylori* (根除率 < 20%), 这可能由于口腔 *H. pylori* 存在于龈沟液及牙菌斑中, 菌斑微生物具有独特的“生物膜”使药物不能到达而发挥疗效^[17]. 本研究用多聚赖氨酸复合体漱口水(迪倍思)清洁口腔联合口服药物治疗口腔 *H. pylori* 感染, 发现根除率有明显提高(根除率 > 42%), 进一步验证了叶国钦等^[10]报道的多聚赖氨酸复合体漱口水对根除口腔 *H. pylori* 有效. 本研究用方案B根除胃 *H. pylori*, 其4 wk与12 wk胃 *H. pylori* 根除率均明显高于方案A治疗组, 提示口腔与胃的多途径综合治疗方案可显著提高 *H. pylori* 感染的根除率. 在口腔 *H. pylori* 治疗方法上, 高文等^[17]观察到口腔洁治联合常规药物治疗可提高胃 *H. pylori* 的根除率, 谢静芳等^[18]综述中草药也有一定抑杀 *H. pylori* 的作用. 文中作者尝试用黄连、连翘、蒲公英、百合等中药自拟方煎制后嘱患者漱口, 发现对口腔 *H. pylori* 根除也似有疗效, 有待进一步验证. 因此, 根除 *H. pylori* 是一项系统工程, 需要消化科、口腔科、中医科等多学科共同努力, 才有可能最终提高 *H. pylori* 根除率, 控制 *H. pylori* 传染源、减少 *H. pylori* 传播.

应用要点

本文发现口腔和胃的联合治疗途径可提高 *H. pylori* 根除率, 提出根除 *H. pylori* 是一项系统工程, 需要消化科、口腔科、中医科等多学科共同努力, 才有可能最终提高 *H. pylori* 根除率, 控制 *H. pylori* 传染源、减少 *H. pylori* 传播.

4 参考文献

- 1 Yu FJ, Wu DC, Kuo CH, Lu CY, Su YC, Lee YC, Lin SR, Liu CS, Jan CM, Wang WM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2001; 17: 344-350 [PMID: 11593960]
- 2 Boyanova L, Panov V, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. Characterization of oral *Helicobacter pylori* strain by 4 methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 287-288 [PMID: 24075629 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.030]
- 3 Bharath TS, Reddy MS, Dhanapal R, Raj Kumar NG, Neeladri Raju P, Saraswathi T. Molecular detection and correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014; 18: 19-24 [PMID: 24959032 DOI: 10.4103/0973-029X.131885]
- 4 Assumpção MB, Martins LC, Melo Barbosa HP, Barile KA, de Almeida SS, Assumpção PP,

同行评价

H. pylori 的根除率下降以及根除后再燃或复发一直是临床上亟待解决的难题, 本研究通过HPS法来判断口腔*H. pylori*感染情况, 同时用¹⁴C-UBT、改良Giemsa染色及细菌培养联合检测来判断胃内*H. pylori*感染情况, 继而采取随机对照研究观察口腔干预性治疗对胃*H. pylori*感染的根除情况, 并分析口腔*H. pylori*感染与胃*H. pylori*感染及根除率的相关性, 有一定新意.

- Corvelo TC. Helicobacter pylori in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3033-3039 [PMID: 20572307]
- 5 Song Q, Spahr A, Schmid RM, Adler G, Bode G. Helicobacter pylori in the oral cavity: high prevalence and great DNA diversity. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2162-2167 [PMID: 11215732]
- 6 彭惠, 潘国宗, 曹世植, 赵国荣. 在唾液中检测幽门螺杆菌的意义. *中华内科杂志* 1999; 38: 171-173
- 7 Nguyen AM, el-Zaatari FA, Graham DY. Helicobacter pylori in the oral cavity. A critical review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 705-709 [PMID: 7621027]
- 8 叶国钦. 口腔幽门螺杆菌尿素酶的检测及其临床意义. *医学诊断* 2012; 2: 23-29
- 9 楼晓军, 王彩花, 朱永良, 温晓伟, 马德发. 幽门螺杆菌唾液测试板与¹⁴C-尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染的比较. *实用医学杂志* 2011; 27: 2356-2358
- 10 叶国钦, 叶小钦, 叶小培, Noriko Hazeki-Taylor, Karin Everett, Hyun-Hee Shin. 多聚赖氨酸复合体治疗口腔幽门螺旋杆菌感染的疗效观察. *中国医疗前沿* 2010; 5: 1-4
- 11 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识意见. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 12 郝庆, 宋军民, 李岩. 幽门螺杆菌唾液测试板与¹⁴C尿素呼气试验的比较研究. *中华消化杂志* 2010; 30: 628-629
- 13 楼晓军, 楼雅依, 陈晓琴, 万里, 马德发. 唾液测试板检测幽门螺杆菌感染的临床价值. *中国内镜杂志* 2009; 15: 886-888
- 14 Yee KC, Wei MH, Yee HC, Everett KD, Yee HP, Hazeki-Talor N. A screening trial of Helicobacter pylori-specific antigen tests in saliva to identify an oral infection. *Digestion* 2013; 87: 163-169 [PMID: 23615458]
- 15 赖跃兴, 朱佳莉, 徐萍, 李清华, 吴杰. 口腔幽门螺杆菌感染对胃幽门螺杆菌根除和复发的影响. *实用医学杂志* 2014; 30: 276-278
- 16 Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, Labbrozzi M, Muiño JM, Elsner B, Avagnina A, Denninghoff V. Helicobacter pylori and oral pathology: relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9922-9935 [PMID: 25110422 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9922]
- 17 高文, 胡伏莲, 王晓敏. 含呋喃唑酮的四联疗法联合口腔洁治对幽门螺杆菌根除多次失败的补救治疗. *中华医学杂志* 2011; 91: 836-839
- 18 谢静芳, 金小晶. 中药复方治疗幽门螺杆菌相关性胃病. *河南中医* 2013; 33: 543-545

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用

徐小青, 浦俭斌, 曹勤

徐小青, 浦俭斌, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

徐小青, 住院医师, 主要从事幽门螺杆菌相关的基础及临床研究。

基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研基金资助(重点)项目, No. 2015PTKW007.

作者贡献分布: 徐小青与浦俭斌对此文所做贡献均等; 此课题由徐小青与曹勤设计; 研究过程由徐小青与浦俭斌操作完成; 数据分析由浦俭斌完成; 论文写作由徐小青与曹勤完成。

通讯作者: 曹勤, 教授, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科. doctorcaq@163.com
 电话: 021-22233634
 传真: 021-52665957

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-05-22

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Diagnostic value of neutrophil infiltration in *Helicobacter pylori* infection

Xiao-Qing Xu, Jian-Bin Pu, Qin Cao

Xiao-Qing Xu, Jian-Bin Pu, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Key Project of Independent Innovation Research Foundation of Health System of Putuo District of Shanghai, No. 2015PTKW007.

Correspondence to: Qin Cao, Professor, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. doctorcaq@163.com

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-05-22

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of neutrophil infiltration in the diagnosis of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS: From March 2015 to March 2016, 140 patients with dyspepsia symptoms who received upper gastrointestinal endoscopy were included in this study. The diagnosis of *H. pylori* infection was confirmed by ¹³C-urea breath test (¹³C-UBT) as the gold standard. The value of neutrophil infiltration in the diagnosis of *H. pylori* infection was analyzed using Chi-square test.

RESULTS: The sensitivity, specificity, positive predication value (PPV) and negative predication value (NPV) of neutrophil infiltration in the diagnosis of *H. pylori* infection were 88.5%, 84.8%, 81.8%, and 90.5%, respectively. Neutrophil infiltration of gastric mucosa in histology analysis was strongly associated with *H. pylori* infection ($P = 0.000$), with moderate-severe neutrophil infiltration highly hinting *H. pylori* infection ($P = 0.033$).

CONCLUSION: Neutrophil infiltration is closely associated with *H. pylori* infection. The severer the degree of neutrophil infiltration, the higher the value for diagnosis of *H. pylori* infection.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Neutrophil infiltration; Histology

Xu XQ, Pu JB, Cao Q. Diagnostic value of neutrophil infiltration in *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren*

■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染的检测对于 *H. pylori* 相关疾病的诊疗至关重要, 基于尿素酶的检测方法如快速尿素酶试验和 ¹³C/¹⁴C-尿素呼气试验在临床实践中最为常用, 但经常受到许多药物的影响出现假阴性结果。胃黏膜组织的活动性炎症可高度提示存在 *H. pylori* 感染, 而中性粒细胞是炎症活动性的一个标志。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

本文主要探讨中性粒细胞浸润是否可作为*H. pylori*感染的标志, 并评估其预测价值, 研究结果将为临床医生发现*H. pylori*感染提供线索, 提高*H. pylori*的诊断率。

Xiaohua Zazhi 2016; 24(18): 2923-2926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2923.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2923>

摘要

目的: 评价中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的应用价值。

方法: 选取2015-03/2016-03因反复消化不良症状来上海中医药大学附属普陀医院接受胃镜及活检检查的门诊患者共140例, 以¹³C-尿素呼气试验作为*H. pylori*感染的金标准, χ^2 检验分析中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染的预测价值。

结果: 中性粒细胞浸润提示*H. pylori*感染的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为88.5%、84.8%、81.8%、90.5%, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关($P = 0.000$), 尤其中-重度中性粒细胞浸润高度提示*H. pylori*感染($P = 0.033$)。

结论: 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 中性粒细胞浸润; 组织病理学

核心提示: 本文评价中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的价值, 结果表明, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。中性粒细胞浸润可作为提示*H. pylori*感染的标志。

徐小青, 浦俭斌, 曹勤. 中性粒细胞浸润预测幽门螺杆菌感染的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2923-2926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2923.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2923>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的正确诊断对许多上消化道疾病的诊治至关重要, 基于尿素酶的检测方法包括快速尿素酶试验(rapid urease test, RUT)和¹³C/¹⁴C-尿素呼气试验(urea breath test, UBT)在临床实践中最为

常用。然而上述两种方法常常受到药物或不同疾病状态影响而出现假阴性结果^[1-3]。胃黏膜组织的活动性炎症可高度提示存在*H. pylori*感染^[4]。而中性粒细胞是炎症活动性的标志。中性粒细胞浸润是否可作为*H. pylori*感染的标志? 其预测价值如何? 为此本研究拟分析人群中胃镜组织病理学中中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染诊断的预测价值。采用¹³C-UBT作为金标准评估*H. pylori*感染情况, 探讨中性粒细胞浸润对*H. pylori*感染的预测价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-03/2016-03连续来上海中医药大学附属普陀医院消化科门诊就诊, 主诉为反复腹痛、腹胀、嗝气、反酸等消化不良症状, 行胃镜及胃黏膜组织活检病理检查的患者。记录患者行胃镜检查前4 wk前用药史及*H. pylori*治疗情况。排除标准: 胃镜检查前4 wk内有抗生素、质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂、丽珠得乐类等用药史, 或有胃切除手术史。本研究经伦理委员会批准, 所有入选者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查: 胃镜检查按常规操作规程进行, 所有患者在胃窦小弯侧距幽门口3 cm内取胃黏膜组织2块用于组织学病理HE染色镜检。

1.2.2 组织病理学诊断: 将胃镜下所取胃黏膜活检组织迅速放入40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋、切片, 常规HE染色, 由一位经验丰富的组织病理医师进行光学显微镜观察, 诊断参照新悉尼标准^[5]。病理学指标包括炎症活动性(中性粒细胞浸润)、慢性炎症、萎缩、肠化生和不典型增生等。按照最新中国慢性胃炎共识意见^[6], 慢性炎症背景上有中性粒细胞浸润则可认为炎症活动性阳性。各项指标的严重程度按修订的悉尼标准分为4个等级: 0提示无; +提示轻度; ++提示中度; +++提示重度。病理医师不被告知患者的临床诊断。

1.2.3 *H. pylori*感染的评估: 以¹³C-UBT为金标准, 所有患者检查4 wk前均未服用抑酸及抗生素等药物, 且在清晨空腹或至少禁食8 h后受检。¹³C-UBT值 ≥ 4.0 时诊断*H. pylori*阳性。

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行处理。阳性率的比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

■ 相关报道

Coskun等研究提示*H. pylori*感染者的炎症活动性显著高于未感染者, 该结论在本文研究结果也得到了进一步证实, 另外本文结果还显示中性粒细胞浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

2 结果

2.1 病例基本资料 共有140例患者纳入研究, 男性48例, 女性62例, 年龄范围21-78岁, 平均年龄48.5岁, 其中82例功能性不良, 36例消化性溃疡, 22例胃癌。

2.2 中性粒细胞浸润预测*H. pylori*感染的准确性 采用¹³C-UBT为金标准评估*H. pylori*感染情况。140例随机选取的患者中*H. pylori*感染率为43.6%(61/140), 组织学检查中性粒细胞浸润阳性率为47.1%(66/140)。

2.2.1 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染相关性: 按有无中性粒细胞浸润将病例分为2组, 在中性粒细胞浸润阳性患者中经金标准证实为*H. pylori*感染的阳性率为81.8%(54/66), 显著高于中性粒细胞浸润阴性患者的*H. pylori*阳性率9.5%(7/74), 差异有统计学意义($P=0.000$)。

2.2.2 中性粒细胞浸润程度与*H. pylori*感染相关性: 在66例中性粒细胞浸润阳性患者中, 按浸润程度分为轻度中性粒细胞浸润和中-重度中性粒细胞浸润2组, *H. pylori*阳性率在伴中-重度中性粒细胞浸润患者中要高于轻度中性粒细胞浸润的患者(83.9% vs 60%, 26/31 vs 21/35), 两者差异有统计学意义($P=0.033$)。由此得出, 中性粒细胞浸润预测*H. pylori*感染的敏感性为88.5%, 特异性为84.8%, 阳性预测值为81.8%, 阴性预测值为90.5%, 中性粒细胞浸润及浸润程度与*H. pylori*感染密切相关。

3 讨论

*H. pylori*感染的检测对于上消化道疾病如胃癌、消化性溃疡和慢性萎缩性胃炎等的治疗至关重要。目前临床上最常用的是基于尿素酶的快速尿素酶试验和¹³C/¹⁴C-UBT。在我国这样胃癌高发的地区, 胃镜是未经调查的消化不良患者的首要检查手段^[7], 他不但能诊断胃内病变, 以胃黏膜活检组织为基础的RUT还能检测*H. pylori*, 具有快速准确的特点。UBT作为一种非侵入性检测手段常作为*H. pylori*诊断的金标准, 反映全胃的实时状态。但许多药物如质子泵抑制剂、抗生素等、疾病或是胃手术可导致这两种方法出现假阴性结果^[1,2]。活检部位的局限性也可能导致RUT的假阴性^[8]。本研究采用¹³C-UBT作为诊断*H. pylori*感染的金标准, 既可反映全胃的实时状态, 又克服了RUT取材随意性的缺陷, 并根据*H. pylori*共识意见嘱患

者停药4 wk排除药物影响^[9]。

*H. pylori*一旦定植在胃黏膜上, 便可引起以炎症细胞浸润为特征的炎症反应。*H. pylori*诱导的炎症反应以中性粒细胞浸润为其主要特点^[10,11]。胃炎分类的新悉尼系统中指出如果胃镜下胃黏膜活检中取的胃窦和胃体的活检标本足够的话, 几乎所有*H. pylori*阳性患者的胃黏膜标本中均可检出中性粒细胞^[5]。研究表明胃黏膜炎症活动性与*H. pylori*感染明显相关, *H. pylori*感染者的炎症活动性显著高于未感染者^[12,13]。Warren^[14]发现中性粒细胞是*H. pylori*感染存在与否的一个非常敏感的指标, 可在感染治愈后几天内消失, 若根除失败则持续存在。国内外学者发现慢性胃炎*H. pylori*根除成功后, 患者炎症活动性均可得到减轻或消失^[6,15,16]。本研究结果显示中性粒细胞浸润提示*H. pylori*感染的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为88.5%、84.8%、81.8%、90.5%, 中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 与其他学者结论一致, 尤其中-重度中性粒细胞浸润预测存在*H. pylori*感染的价值更高。

因此中性粒细胞浸润是*H. pylori*感染的敏感指标, 在临床实践中, 对于消化系症状反复发作患者, 组织病理学显示中性粒细胞浸润阳性的患者, 尤其浸润程度在中度以上者, 临床医生需高度警惕*H. pylori*检测的假阴性, 详细询问患者病史及用药史, 并在不同时间或采取多种方法明确*H. pylori*感染情况, 提高*H. pylori*的诊断率。

4 参考文献

- Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann Transl Med* 2015; 3: 9 [PMID: 25705641 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04]
- Oak JH, Chung WC, Jung SH, Choi KH, Kim EJ, Kang BK, Kang BR, Kong SE, Paik CN, Lee KM. [Effect of acid pump antagonist (Revaprazan, Revanex(R)) on result of ¹³C urea breath test in patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer disease]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 8-13 [PMID: 21258195]
- Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2380-2383 [PMID: 10483995]
- Taha AS, Dahill S, Morran C, Hudson N, Hawkey CJ, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI. Neutrophils, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116: 254-258 [PMID: 9922304]

■创新盘点

本文研究表明胃黏膜组织病理学中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染密切相关, 强调了中性粒细胞浸润可作为提示*H. pylori*感染的标志, 浸润程度越高, 对*H. pylori*感染的预测价值更高。

■应用要点

本文关于胃黏膜组织病理学中性粒细胞浸润与*H. pylori*感染关系的研究将为临床医生发现*H. pylori*感染提供线索, 提示临床医生及时发现基于尿素酶检测方法的假阴性, 具有广泛的临床应用价值。

■ 同行评价

本研究表明中性粒细胞浸润与 *H. pylori* 感染密切相关, 中性粒细胞浸润可作为提示 *H. pylori* 感染的标志, 浸润程度越高, 对 *H. pylori* 感染的预测价值更高, 研究具有一定的科学性和可读性。

- 5 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181 [PMID: 8827022]
- 6 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2012年, 上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 5-16
- 7 Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, Hao YT, Chen MH. Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 239-252 [PMID: 25429769 DOI: 10.1111/apt.13028]
- 8 Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322 [PMID: 17428887]
- 9 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 10 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [PMID: 17200707]
- 11 Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 615-640 [PMID: 11018139]
- 12 Coskun A, Yukselen V, Meteoglu I, Ergin F, Kadikoylu G, Yasa MH, Karaoglu AO. H. pylori positivity and various pathological, endoscopic and clinical features correlated with each other. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 1305-1309 [PMID: 26627512]
- 13 白金梅. 胃黏膜活检切片中幽门螺杆菌感染的临床病理分析. *中国实用医刊* 2014; 41: 44-46
- 14 Warren JR. Gastric pathology associated with Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 705-751 [PMID: 11030082]
- 15 孙佩玉. 序贯疗法联合口腔洁治对慢性萎缩性胃炎患者胃幽门螺杆菌根除的近期疗效研究. *中国全科医学* 2015; 18: 1172-1175
- 16 Katsurahara M, Kobayashi Y, Iwasa M, Ma N, Inoue H, Fujita N, Tanaka K, Horiki N, Gabazza EC, Takei Y. Reactive nitrogen species mediate DNA damage in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Helicobacter* 2009; 14: 552-558 [PMID: 19889073 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00719.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合症1例

高仕霖, 张连峰

高仕霖, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

高仕霖, 主要从事上消化道肿瘤的发生机制及胰腺疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 高仕霖整理并书写病历; 张连峰审校。

通讯作者: 张连峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
yfyfzhang@163.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2016-03-24

修回日期: 2016-05-18

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome

Shi-Lin Gao, Lian-Feng Zhang

Shi-Lin Gao, Lian-Feng Zhang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yfyfzhang@163.com

Received: 2016-03-24

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

Guillain Barré syndrome is an autoimmune disease mediated by cellular immunity and humoral immunity. This disease mistakenly attacks the peripheral nervous system and

always damages the vegetative nervous system. Once the disease is progressing, the breathing muscles may also be affected, thus leading to respiratory failure. This disease is more frequent in children. Paralytic ileus is rarely reported as a presenting symptom of Guillain Barré syndrome.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Guillain Barré syndrome; Paralytic ileus; Intestinal pseudo-obstruction

Gao SL, Zhang LF. Paralytic ileus as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2927-2930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2927>

摘要

格林-巴利综合症(Guillain Barré syndrome)是一种由细胞免疫与体液免疫介导的神经系统自身免疫疾病, 发病机制可能为自身免疫系统错误攻击了人体自身周围神经, 该病常常累及自主神经, 重症者累及呼吸肌, 造成呼吸肌麻痹, 危及患者生命。该病儿童多发, 成年人且以麻痹性肠梗阻为首发症状实属罕见, 特别对于消化科医生极易造成误诊。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 麻痹性肠梗阻; 假性肠梗阻; 格林巴利综合征

核心提示: 麻痹性肠梗阻是消化科常见疾病, 其诊断并不复杂, 但其病因多种多样, 本文报告了

背景资料

格林巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是由细胞免疫与体液免疫介导的以外周神经损伤为主要特点的神经系统自身免疫性疾病。该病多由病毒感染诱导, 发病前多有前驱感染史, 该病目前具体发病机制不清, 可能是由于自身免疫系统错误的攻击了自身周围神经, 造成神经系统损伤。

同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

■ 研究前沿

麻痹性肠梗阻多为外科手术刺激及急性胰腺炎腹腔刺激所引起, 其他原因引起的麻痹性肠梗阻消化医生需要重视。

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例, 该病例实属罕见, 并且本病十分凶险值得消化科医生关注。

高仕霖, 张连峰. 以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2927-2930 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2927>

0 引言

格林-巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是一种严重的周围神经病变, 多发生于儿童. 该病主要临床表现为进行性对称性肢体肌力减弱, 腱反射减弱, 可伴随自主神经受损, 常表现为心率、心电图(electrocardiogram, ECG)等异常. 该病目前具体发病机制不清, 可能是由于自身免疫系统错误的攻击了自身周围神经, 造成神经系统损伤. 本病高龄患者不多见, 如果以麻痹性肠梗阻为首发症状则更容易误诊, 该病约30%患者可以累及呼吸肌, 造成呼吸衰竭^[1], 故需尽早明确该病诊断给予治疗. 郑州大学第一附属医院消化内科近期收治1例以麻痹性肠梗阻为首发症状的老年格林巴利患者, 现报道如下。

1 病例报告

男, 54岁, 以“腹痛2 wk”为主诉, 收入郑州大学第一附属医院消化内科. 患者2 wk前因进食油腻食物后出现腹痛, 表现为全腹胀痛, 脐周偏左较为显著, 阵发性加重, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 停止肛门排便及排气, 无发热、咳嗽、咳痰, 无胸闷、心悸患者患“高血压病”10余年, 平日口服硝苯地平缓释片20 mg qd治疗, 未检测血压, 既往因“阑尾炎”行“阑尾切除术”, 无糖尿病等其他疾病, 患病前1 mo无发热、特殊感染史, 无家族遗传史. 入院查体: 一般情况稍差, 急性病容, 神志清, 精神尚可, 心肺功能未及明显异常, 腹软, 上腹部及脐周有压痛, 无反跳痛, 肝脾未触及, 肠鸣音减弱, 四肢无明显减弱, 双下肢肌力V级正常, 双上肢肌力III级; 实验室检查: 白细胞数 $5.90 \times 10^9/L$; 红细胞 $4.62 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白144 g/L; 血小板总数 $274 \times 10^9/L$; 钾4.41 mmol/L; 钠133 mmol/L; 氯92.9 mmol/L; 钙2.15 mmol/L; 甲状腺功能: 游离三碘甲状腺原

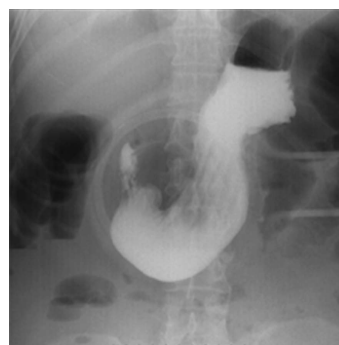


图1 上消化道造影。



图2 腹部X线。

氨酸3.31 pmol/L; 游离甲状腺素12.31 pmol/L; 促甲状腺激素0.42 $\mu U/mL$. 肝肾功能未见明显异常, 血尿酸淀粉酶未见明显异常, 抗核抗体、抗双链DNA、类风湿因子等自身免疫抗体均为阴性; 胃镜检查见胃内大量潴留, 未见明显狭窄及梗阻. 行腹部立位平片可见液气平面及肠道积气(图1, 2). 行腹部CT见肠管局部扩张、积液, 未见明显梗阻部位. 入院后经禁食、胃肠减压、抑制胃肠道腺体分泌、营养支持等对症治疗, 患者病情未见明显好转, 且神经系统症状较前加重, 出现走路不稳, 手麻较前加重, 四肢肌力进一步减弱, 疼痛感觉减退. 遂完善肌电图示: 双胫神经H反射未引出. 双腓深神经周围运动传导速度减慢. 余被检肌及神经周围运动及末梢感觉传导未见异常. 诱发电位示: 双上肢、左下肢锥体束传导未见异常. 右下肢锥体束传导延迟. 双下肢脊髓刺激周围传导延迟. 体感诱发电位示: 右下肢深感觉传导路传导功能异常. 双上肢、左下肢深感觉传导路传导未见异常. 头颅计颈胸椎磁共振: (1)左侧顶叶囊性长T1长T2信号, 考虑扩大血管间腔或囊肿, 请动态观察, 必要时增强扫描进一步协诊; (2)双侧乳突炎, 右侧为著; (3)

■ 相关报道

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征极为罕见, 全世界仅数10例报道。

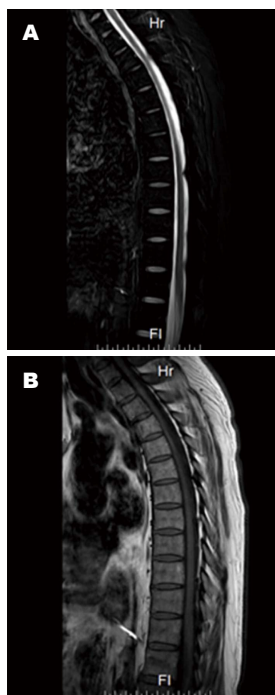


图3 患者脊椎MRI. A: 颈椎退行性变; B: 颈椎间盘轻度突出。

右侧上颌窦轻度黏膜炎; (4)颈椎退行性变; (5)颈4/5、5/6椎间盘轻度突出; (6)颈3/4、4/5、5/6、6/7、胸2/3水平黄韧带肥厚(图3)。脑脊液检查: 无色透明, 压力240 mmH₂O, 白细胞数 $4 \times 10^6/L$, 红细胞数 $4 \times 10^6/L$, 蛋白定量176.8 mg/dL, 糖跟氯化物均在正常范围内, 脑脊液免疫球蛋白IgG与脑脊液白蛋白明显增高, 寡克隆蛋白电泳阴性。脑脊液病毒抗体测定: 带状疱疹病毒IgG阳性, 余均阴性。请神经内科会诊, 诊断为格林-巴利综合征, 给予维生素B₁、维生素B₁₂等营养神经治疗及丙种球蛋白0.4 g/kg治疗5 d后, 给予甲泼尼龙0.5 g qd治疗2 wk后, 患者症状逐渐好转。

2 讨论

格林巴利综合征又称急性感染性多发性神经根神经炎, 是由细胞免疫与体液免疫介导的以外周神经损伤为主要特点的神经系统自身免疫性疾病。该病多由病毒感染诱导, 发病前多有前驱感染史。该病约有2/3的患者为自主神经受损, 主要以心血管系统异常常见, 多表现为心率、ECG等异常^[2], 其次多为皮肤潮红、多汗, 该病可累及胃肠道植物神经, 但症状多为腹泻、恶心、呕吐, 以肠梗阻为首发症状的实属罕见, 全世界报道仅10余例。根据我国1993

年制定的格林-巴利综合征诊断标准^[3], 该病的基本诊断标准包括: (1)进行性对称性肢体肌力减弱; (2)腱反射减弱或消失; (3)起病迅速且病情呈进行性加重; (4)感觉障碍较重, 客观体格检查较轻, 主诉与体征可不相符; (5)颅神经以舌咽、迷走、面神经多见, 视神经、听神经几乎不受累; (6)可伴随植物神经障碍, 多为心动过速、血管运动障碍、多汗等; (7)发病前多有1-3 wk感染史; (8)脑脊液检查蛋白升高, 但白细胞数多正常或稍微偏高, 很少超过 $10 \times 10^6/L$, 出现蛋白细胞分离现象; (9)电生理检查提示神经传导速度明显减慢^[3]。

麻痹性肠梗为各种原因引起的肠道扩张蠕动消失的疾病统称, 常见病因包括: (1)手术刺激; (2)急腹症导致神经反射性麻痹性肠梗阻; (3)电解质异常; (4)肠血管阻塞等疾; (5)腹腔炎症刺激; (6)肠道神经疾病。临床上以手术刺激、腹腔感染及电解质异常最为常见^[4]。询问病史患者近期无手术史、无明显腹痛症状不存在急腹症疼痛刺激, 实验室检查排除电解质异常、严重感染、甲状腺、自身免疫等疾病。根据患者症状、体征与腹部CT不符合肠道血管栓塞。而该患者进行性加重的四肢麻痹、肌力减退, 肌电图示周围运动神经传导减慢, 脑脊液检查符合细胞蛋白分离, 颅脑、颈、胸椎磁共振排除其他脊髓神经病变, 此均符合格林巴利综合征诊断标准, 且早期应用大剂量免疫球蛋白治疗后患者症状得到缓解, 也支持该诊断。故格林巴利综合征是麻痹性肠梗阻是病因^[5]。

该病可累及呼吸肌, 引起呼吸暂停, 危及患者生命, 十分凶险。因此消化科医生需引起重视, 如接诊类似患者, 需尽早明确诊断并使用免疫球蛋白或者大剂量激素治疗。

3 参考文献

- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016 Feb 29. [Epub ahead of print] [PMID: 26948435 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1]
- Man BL, Fu YP. Intestinal pseudo-obstruction as a presenting symptom of Guillain-Barré syndrome. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: pii bcr2014205155 [PMID: 25015168 DOI: 10.1136/bcr-2014-205155]
- 中华神经精神科杂志编委会. 格林-巴利综合征诊断标准. *中华神经精神科杂志* 1994; 27: 380
- Meng YS, Su Y, Fan Y, Yu W, Wang Y, Zheng W, Shen C, Zhou LQ, Zhang Q, Li XS, Han WK, He ZS, Jin J. [Risk factors for the development

■创新盘点

麻痹性肠梗阻为消化科常见疾病, 病因多为手术刺激、急腹症导致神经反射性麻痹性肠梗阻、电解质异常、肠血管阻塞等疾、腹腔炎症刺激。以格林巴利综合征为病因的麻痹性肠梗阻实属罕见。

■应用要点

本病可累及呼吸肌, 造成患者呼吸暂停, 危及生命。故消化科医生如遇到类似病例需提高警惕, 及早诊断治疗。

同行评价

以麻痹性肠梗阻为首发症状的格林巴利综合征在临床上确实罕见, 本文罗列了患者的临床诊治经过与结果, 有一定的参考价值.

of postoperative paralytic ileus after radical cystectomy: a report of 740 cases]. *Beijing Daxue Xuebao* 2015; 47: 628-633 [PMID: 26284399]

5

刘卫刚, 刘蓉辉, 崔文柱, 李玲, 吕佩源. 以自主神经功能障碍为主的格林-巴利综合征. *临床误诊误治* 2014; 27: 60-62

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylaniline(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apasl2016.org/>
- 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://aemg.unige.ch/>
- 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com/>
- 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.ncgicc.com/>
- 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages.org/>
- 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.com.cn/>
- 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ascrs.org/>
- 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>
- 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.io-central.org/>
- 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.esgar.org/>
- 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://eaes.info/>
- 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>
- 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: <http://www.isucrs.org/>
- 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.aihcc.com>
- 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: <http://www.esmo.org/>
- 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ueg.eu/>
- 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

陈贻胜 教授
福建省立医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

崔清波 副高职称
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

杜群 副研究员
广州中医药大学

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江米足 教授
浙江大学医学院附属儿童医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

兰英华 副教授
哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

李苏宜 教授
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢宁 副主任医师
中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

志谢

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

邱伟华 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

沈克平 主任医师
上海中医药大学附属龙华医院

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

