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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 1 月 8 日　　第 29 卷　　第 1 期　　(Volume 29 Number 1)



1/2021

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年一月八日 第二十九卷 第一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年1月8日 第29卷 第1期 (总第669期)

述评

1　功能性肛门直肠痛的临床诊疗进展

韦元成, 金黑鹰, 张春霞, 张心怡, 叶晓瑞, 王灿

基础研究

7　LncRNA LINC01224/miR-513b-5p对结肠癌细胞SW1116增殖、迁移及侵袭的影响

张兆辉, 王利民

临床研究

15　短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析

刘一宁, 马景涛, 高志远, 王宇平

21　经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流用于感染性胰腺坏死的疗效分析

党军强, 贾亭街, 张志强, 龚新利, 王浩瑜, 任彦顺

文献综述

29　胆胰肠结合部医源性损伤的诊疗与预防

魏玉华, 施宝民

34　血管紧张素-Ⅱ与急性胰腺炎

黄子俊, 吕永才, 雷静静, 刘琦

临床实践

41　CT门静脉成像指导内镜治疗胃底静脉曲张疗效

宋明全, 孙学国, 李倩, 单体栋, 沈剑华, 刘福国, 江月萍

研究快报

48　正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析

宋昌群, 张雨轶, 吴珍

消　　息

6　《世界华人消化杂志》栏目设置
14　《世界华人消化杂志》参考文献要求
28　《世界华人消化杂志》正文要求
33　《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
47　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学博士研究生导师, 大连医科大学附属第一医院护理学科带头人, 特聘教授. 研究内容主要围绕神经系统疾病护理与康复及急危重症护理、老年护理、慢病管理、中西医结合临床护理展开, 研究成果荣获多个奖项. 尤其在2013年, 以“自体外周血干细胞移植治疗脊髓损伤的整体方案与方法”成果第一完成人获得辽宁省科技进步一等奖, 实现护理学历史上重大突破. 以第一作者/通讯作者发表学术论文120余篇, 主编及参编各种教材40余部. 中国医院协会护理管理专业委员会第二届委员会委员, 中国中西医结合学会第六届急救医学专业委员会特约委员, 大连市护理学会副理事长, 大连市护理学会神经科分委员会主任委员, 另外担任《中华护理杂志》、《世界华人消化杂志》、《中国护理管理》、《护理学报》等杂志编委.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-01-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 1 January 8, 2021

EDITORIAL

1 Clinical diagnosis and treatment of functional anorectal pain
Wei YC, Jin HY, Zhang CX, Zhang XY, Ye XR, Wang C

BASIC RESEARCH

7 Effects of lncRNA LINC01224/miR-513b-5p on proliferation, migration, and invasion of colon cancer SW1116 cells
Zhang ZH, Wang LM

CLINICAL RESEARCH

15 Clinical application of short peptide enteral nutrition preparations in patients with chronic hepatitis B and renal failure
Liu YN, Ma JT, Gao ZY, Wang YP

21 Efficacy of large-volume lavage through a double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage for infectious pancreatic necrosis
Dang JQ, Jia TJ, Zhang ZQ, Gong XL, Wang HY, Ren YS

REVIEW

29 Diagnosis, treatment, and prevention of iatrogenic injury at the biliary-pancreatic-enteric junction
Wei YH, Shi BM

34 Angiotensin-Ⅱ and acute pancreatitis
Huang ZJ, Lv YC, Lei JJ, Liu Q

CLINICAL PRACTICE

41 CT portography guided endoscopic injection of cyanoacrylate into gastric varices
Song MQ, Sun XG, Li Q, Shan TD, Shen JH, Liu FG, Jiang YP

RAPID COMMUNICATION

48 Effect of mindfulness-based stress reduction therapy on psychological status and sleep quality of elderly patients with gastroesophageal reflux disease during COVID-19 pandemic
Song CQ, Zhang YY, Wu Z

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 1 January 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, An-Chun Yin, Professor, PhD, Chief Nurse, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No.222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 8, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 1-6

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.1

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

述评 EDITORIAL

功能性肛门直肠痛的临床诊疗进展

韦元成, 金黑鹰, 张春霞, 张心怡, 叶晓瑞, 王 灿

韦元成, 金黑鹰, 张春霞, 张心怡, 叶晓瑞, 王灿, 南京中医药大学第二附属医院肛肠疾病诊疗中心 江苏省南京市 210017

韦元成, 硕士研究生, 主要从事中医肛肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本论文由韦元成及金黑鹰完成; 由张春霞、张心怡、叶晓瑞及王灿修改润色.

通讯作者: 金黑鹰, 教授, 主任医师, 210017, 江苏省南京市建邺区南湖路23号, 南京中医药大学第二附属医院肛肠疾病诊疗中心, jinheiying@hotmail.com

收稿日期: 2020-10-20
修回日期: 2020-11-09
接受日期: 2020-11-26
在线出版日期: 2021-01-08

Clinical diagnosis and treatment of functional anorectal pain

Yuan-Cheng Wei, Hei-Ying Jin, Chun-Xia Zhang, Xin-Yi Zhang, Xiao-Rui Ye, Can Wang

Yuan-Cheng Wei, Hei-Ying Jin, Chun-Xia Zhang, Xin-Yi Zhang, Xiao-Rui Ye, Can Wang, Anorectal Disease Diagnosis and Treatment Center, Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210017, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Hei-Ying Jin, Professor, Chief Physician, Anorectal Disease Diagnosis and Treatment Center, Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, No. 23 Nanhu Road, Jianye District, Nanjing 210017, Jiangsu Province, China. jinheiying@hotmail.com

Received: 2020-10-20
Revised: 2020-11-09
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

Functional anorectal pain (FARP) is a kind of nonorganic, idiopathic pain that occurs in the anus and/or rectum. The pathogenesis of FARP is very complex, and there is no unified conclusion in the academic world. This paper reviews the clinical diagnosis and treatment of FARP to provide a reference for clinicians.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional; Anorectal pain; Clinical evaluation; Progress in clinical treatment

Citation: Wei YC, Jin HY, Zhang CX, Zhang XY, Ye XR, Wang C. Clinical diagnosis and treatment of functional anorectal pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 1-6
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.1

摘要

功能性肛门直肠痛(functional anorectal pain, FARP)是指发生在肛门和/或直肠的非器质性的特发性疼痛. FARP发病原因十分复杂, 没有确切的治疗方法, 临床疗效差异较大, 严重影响患者生活质量. 本文旨在整理、完善FARP的临床诊治思路, 以供临床医师参考.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 功能性; 肛门直肠痛; 临床评估; 临床治疗进展

核心提要: 功能性肛门直肠痛是发生在肛门直肠区域的反复发作的排除了器质性病变的慢性疼痛, 为了提高临床疗效, 首先要对患者进行全面的临床评估, 根据临床评估结果, 选择心理和精神药物治疗、温水坐浴或中药坐浴. 生物反馈和电刺激治疗、针灸治疗、局部神经阻滞、手术治疗等适合的治疗手段.

文献来源: 韦元成, 金黑鹰, 张春霞, 张心怡, 叶晓瑞, 王灿. 功能性肛门直肠痛的临床诊疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 1-6
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/1.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.1

0 引言

功能性肛门直肠痛(functional anorectal pain, FARP)是发生在肛门直肠区域的反复发作的慢性疼痛, 发病率为1%-11.6%,女性较为常见[1-3], 临床表现为反复发作肛门直肠不同程度的疼痛、坠胀不适, 严重者表现为肛门剧痛, 疼痛可因久站、久坐、性交或排便而加重, 严重者影响睡眠和生活质量, 患者常伴有一定程度的焦虑、抑郁等精神症状[4]. FARP的诊断主要通过病史及直肠指诊来明确诊断, 同时须结合电子结直肠镜、X线排粪造影、腔内超声等检查排除相关器质性病变[5]. 根据《国际功能性胃肠疾病(FGIDS)-RomeⅣ标准》(2016年)的标准[4], FARP可以分为痉挛性肛门直肠痛、肛提肌综合征、非特异性肛门直肠疼痛. FARP常用的治疗方法有生物反馈和直肠电刺激治疗、针灸治疗、温水或中药坐浴、局部神经阻滞、心理治疗和手术治疗, 虽然FARP治疗方法繁多, 但临床缺乏统一的诊疗标准, 临床疗效报道差异较大. 本文旨在整理、完善FARP的临床诊治思路, 以供临床医师参考.

1 为了提高FARP的临床疗效, 首先要对患者进行全面的临床评估

1.1 *临床诊断评估和生活质量评估* 临床症状、体征及辅助检查是诊断FARP的最重要的手段, 需要对患者仔细询问病史、详尽的查体以及进行肠镜、盆腔磁共振的检查, 以排除器质性的病变; 同时要鉴别肛门部其他疾病引起的肛门坠胀疼痛, 特别是合并肛裂或混合痔的FARP, 如果肛门坠胀疼痛主要由FARP导致, 而医生选择了为患者进行混合痔或肛裂手术, 肛门坠胀疼痛可能不会缓解甚至会加重, 会降低患者的满意度及依从性, 严重者可能会导致医疗纠纷. FARP的临床评估还需进行患者的生活质量评估, 一般选用胃肠生活质量评分(GIQLI)或生活质量评分(SF-36)进行评估. 患者症状轻微, 生活质量评分不高的, 说明疾病对生活质量的影响不大, 可以不予处理或者给予简单处理; 症状较重, 生活质量评分较高的, 则需要进行干预治疗. 因此, 对FARP患者进行生活质量的评分, 可以评估疾病对患者的影响, 从而选择适当的治疗方案[6].

1.2 *心理评估* FARP患者由于病程较长, 坠胀疼痛持续时间较长, 治疗效果不理想等原因, 约35-80%患者合并心理疾患[7,8], 因此对于FARP患者, 要进行常规的心理评估, 可以使用《精神卫生自评量表SAS量表》《精神卫生自评量表SDS量表》等自评量表进行初筛[9], 发现有心理疾患的FARP患者, 请心理或精神科医师进行汉密尔顿他评量表的评估, 并对症治疗. 笔者在临床发现一例FARP患者, 在外院反复进行了各种保守治疗并进行了2次手术治疗, 患者肛门疼痛的症状仍不能缓解, 病人非常焦虑, 晚上无法入眠, 多次因肛门疼痛在夜晚来急诊就诊, 各种检查均未发现器质性病变, 患者入院后, 心理评估为重度焦虑, 给予抗焦虑治疗, 同时结合生物反馈治疗和直肠电刺激治疗, 患者症状逐渐缓解, 疼痛消失, 安然入眠. 因此对于FARP患者的临床评估, 心理评估占据重要的位置, 临床医生需引起重视.

1.3 *肛肠测压和盆底肌电评估* 肛肠测压和盆底肌电图是评估盆底肌功能的重要手段, 有文献报道, 在功能性肛门痛患者中, 可以发现患者肛管静息压偏高[10], 表现为肛管高张力, 但也有文献报道, FARP的患者肛门静息压降低, 表现为低张力[11], 可见FARP患者肛管静息压往往表现异常. 盆底肌电评估通常显示盆底快速纤维收缩力下降、慢速纤维持续收缩力下降、变异性升高、收缩波幅下降, 代表盆底肌募集能力差、稳定性不佳、运动不协调, 且女性患者盆底肌较男性患者更加不协调[12], 部分患者还能发现会阴神经潜伏期延长, 提出除了有肌肉电活动功能异常之外, 可能存在会阴神经的损伤[13]. 因此, 肛肠测压与盆底肌电检测, 对于评估FARP患者的盆底功能非常重要.

1.4 *排粪造影* 排粪造影是检查盆底运动功能的重要方法, 传统的X线排粪造影可以作出直肠黏膜内套叠、盆底下降、盆底疝、盆腔脏器脱垂及直肠前突等临床诊断[14]. 尽管X线排粪造影是最经典排粪造影检查, 但是近些年发展起来的腔内超声排粪造影除可以发现直肠黏膜内套叠、盆底疝、直肠前突等变化以外, 还具有动态观察盆底肌运动情况、可以发现肛提肌或括约肌的缺损、对黏膜内套叠的评估更为精准等优势(图1), 引起临床医生的广泛重视[15]. Xue等[16]对于FARP患者进行超声排粪造影检查, 发现FARP患者的内括约肌长度明显小于正常人群, 因此作者认为括约肌缺损是FARP的重要原因.

2 根据临床评估结果, 选择适合的治疗手段

FARP病因复杂, 治疗手段也比较多, 临床常常选用几种方法联合应用, 以提高临床疗效.

2.1 *心理和精神药物治疗* FARP患者常伴有不同程度的精神心理问题, 情绪刺激可以加重病情. 精神状态、心理压力可以影响脑-肠轴从而导致胃肠生理学变化, 使得降低疼痛阈值引起内脏高敏, 甚至导致疼痛的直接

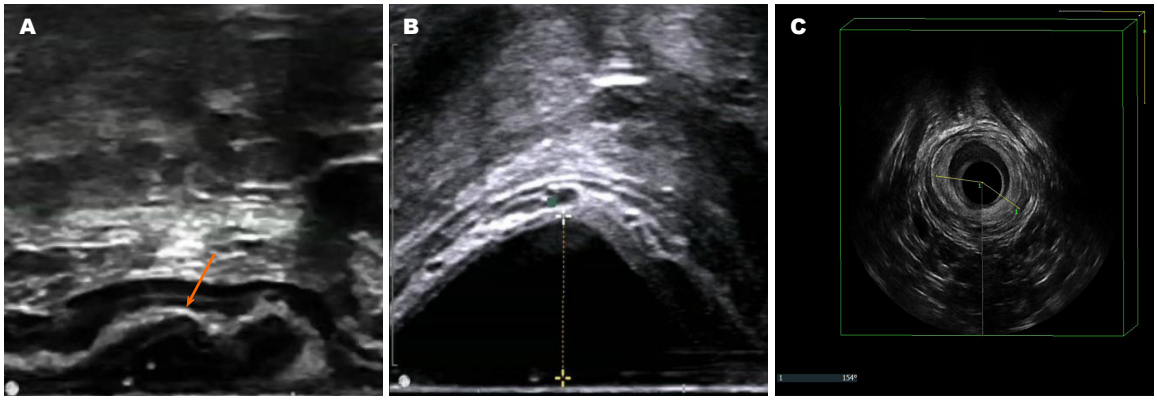


图 1　超声排粪造影图像. A: 直肠黏膜内套叠, 箭头所指为肠粘膜; B: 直肠前突; C: 内括约肌缺损.

发生[17]. 患者生理心理方面异常引起的慢性疼痛, 又会进一步导致异常的心理生理反应(过度警觉、抑郁恐惧等), 造成恶性循环[18]. Grant等[19]人曾报道过按摩结合温水坐浴和/或口服艾司唑仑可有效缓解明显肛门直肠痛患者的疼痛(215/316, 有效率68%). 王丹丹等[20]通过使患者口服小剂量氟哌噻吨美利曲辛片来进行治疗FARP, 能明显缓解相关症状(52/53), 有效率达98.11%, 受试者视觉疼痛模拟评分(VAS)显著降低(P<0.05). 因此, 对于伴有心理疾患的FARP患者, 使用心理治疗或者结合精神药物治疗非常重要.

2.2 温水坐浴或中药坐浴　盆底肌高张力是引起非特异性肛门直肠痛的重要原因, 主要体现在两方面机制: (1)盆底肌活动过度使盆神经血管受压, 局部缺血引起疼痛[21]; (2)盆底肌活动过度, 异常兴奋信号传至大脑皮层, 使中枢神经传出信号加强, 降低疼痛阈值[22]. Dodi等[23]曾进行的一项非随机对照研究, 将10名健康志愿者(A组)及23名FARP患者(B组)分别同时给予温水及冷水坐浴, 与5 ℃及23 ℃冷水对比, 40 ℃温水坐浴可以明显降低肛管压力, 其中B组68%的患者症状明显缓解, 其肛管静息压显著降低约30 min (P<0.02), 因此认为40 ℃温水坐浴可使肛门痛患者在短期内明显受益. 使用中药熏洗治疗, 药物直达病所, 可以提高疗效. 李劲芽等[24]使用补阳还五汤结合肛肠熏洗治疗FARP, 达到满意疗效. 饶智颖等[25]对158例FARP患者进行中药坐浴及穴位埋线治疗, 总有效率达88.6%. 可见温水及中药坐浴对FARP患者可以取得良好的疗效.

2.3 生物反馈和电刺激治疗　生物反馈治疗是通过生物反馈治疗仪将正常情况下人体无法感觉意识到的生理活动予以放大, 同时将它们转化为听觉视觉信号. 通过对局部肌肉的收缩及放松训练, 使患者达到控制或改变这些原本不受意识支配的生理活动的目的. 生物反馈治疗可以提高盆底肌协调性, 改善盆底肌张力异常的情况, 双向调节肛管静息压提高直肠感觉阈值从而缓解疼痛[10]. 薛雅红等[26]针刺结合生物反馈治疗FARP 40例, 运用视觉疼痛模拟评分观察治疗前后患者疼痛程度分布情况, 治疗后绝大多数患者疼痛明显减轻, 差异有统计意义(P<0.05), 总有效率达75%. Chiarioni等[27]报道一项随机分配研究, 157例FARP患者分别接受电刺激、肛门部按摩及生物反馈治疗, 结果显示生物反馈治疗有效率(45/52, 87%)明显优于电刺激(24/53, 45%)和肛门部按摩(11/52, 22%), 且每月的疼痛天数从治疗前的14.7 d降低至3.3 d, 明显优于电刺激的8.9 d及肛门按摩的13.3 d, 经12 mo的随访未见疼痛明显复发, 远期疗效较为理想. Atkin等[28]进行的一项非随机对照研究, 对FARP患者进行不同的干预治疗, 结果显示生物反馈组(17/29, 59%)效果较好, 结果明显优于三环类抗抑郁药组(10/26, 38%), 肉毒杆菌注射(5/9,56%), 且在伴有排便障碍的患病人群中尤为突出.

2.4 针灸治疗　针灸治疗是中医的特色治疗, 治疗FARP常选取大椎、百会、长强、大肠腧、八髎穴等穴位[29]. 现代生理学对其阵痛机理研究认为, 通过针灸可以激活脊髓后脚胶样物质内神经元, 提高疼痛阈值; 促进局部淋巴代谢及血液循环, 防止炎症物质堆积, 促进内啡肽等镇痛物质产生从而缓解疼痛. 蔡丽群等[30]电针治疗FARP 35例, 采用针刺长强、大肠俞、上巨虚、承山、太冲、百会, 并于大肠俞与上巨虚、承山与太冲行电针, 每天治疗1次, 治疗10次为一疗程, 治疗2个疗程, 总有效率85.7% (30/35). 袁周萍等[31]温针治疗FARP 40例, 使用1.5寸针灸针斜刺长强穴得气后予艾条温针, 每日一次, 五次为一疗程, 总有效率97.5% (39/40), 随访超过半年未见明显复发.

2.5 局部神经阻滞　在解剖学上, 肛门局部感觉由肛门神经支配, 肛门神经是骶丛神经中阴部神经的分支, 而骶丛是由腰骶干及全部骶丛神经和尾神经的前支组成, 当这条神经传导通路局部受到损伤或嵌顿时, 常会发生肛门部的疼痛不适[13]. 这一类患者常常有产伤或相

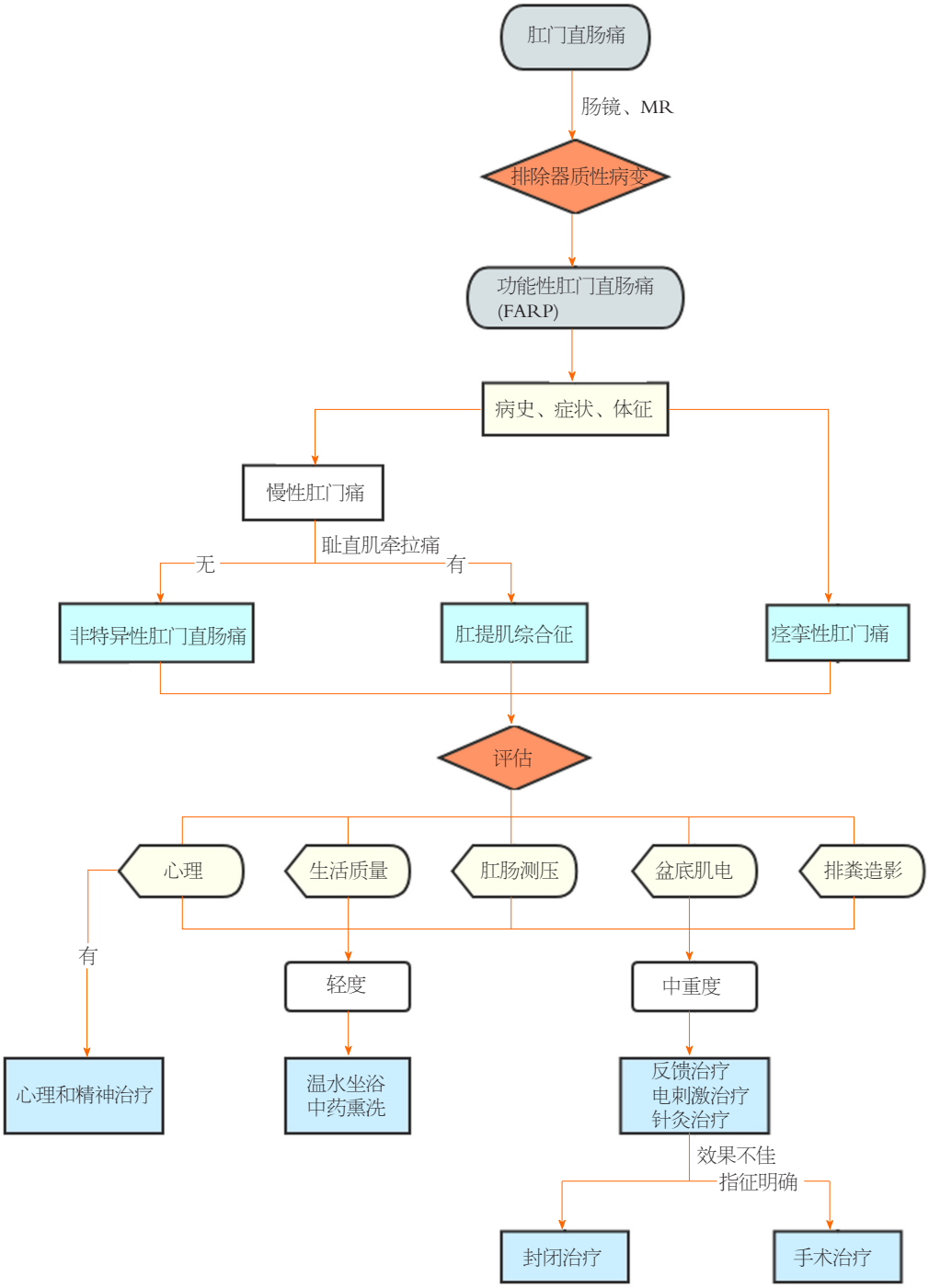


图 2　功能性肛门直肠痛临床诊疗线路图.

关外伤史, 常合并其他阴部的慢性疼痛, 临床表现为坐下或躺下时症状加重; 通过局部神经阻滞可以阻断感觉神经, 减少疼痛信号的传导, 提供无痛环境, 阻止伤害性感受器的调制与改造、神经通路重构; 同时, 阻滞治疗中的少量激素可以对抗局部无菌性炎症,减少神经异常放电, 减轻水肿, 改善疼痛症状. Vancaillie等[32]曾报道过一项运用5%左旋布比卡因进行标准化阴部神经阻滞治疗61名慢性肛门疼痛患者(均为女性)的研究, 其中34人符合FARP, 这34名患者经治疗后有69.7%的疼痛明显缓解, 有效率远高于同组其他患者(25%). 但在Rao等[33]为12例提肛综合征患者在3 mo内分两次注射A型肉毒杆菌毒素的研究中, 注射后VAS疼痛强度基线评分为7.08±0.29, 第8天的评分为6.79±0.27, 而在第90天为6.79±0.2, 未观察到显着变化(P = 0.25), 其治疗效果并不优于安慰剂组. 两者疗效的较大差异可能与患者所患亚型有关, 也可能与接受的神经阻滞方式不同有关, 因

此笔者认为在充分熟悉患者病情的情况下, 神经阻滞治疗是FARP的一种较好的补充治疗方案.

2.6 手术治疗 盆底肌的支持作用减弱可能会导致直肠及直肠黏膜脱垂, 这被认为是部分FARP的病理基础, 这些患者常常伴有严重的便秘[34]. Hompes等[35]对543例严重直肠及直肠黏膜脱垂的患者的调查中发现, 其中50%患者伴有不同程度的肛门直肠痛, 其机理可能与脱垂的直肠与黏膜堆积使盆底压力增高、压迫阴部神经等有关. 经肛门吻合器直肠切除术已经被广泛运用于有明显直肠黏膜脱垂的出口梗阻型便秘中, Boccasanta等[36]对90例经肛门吻合器直肠切除术后病人随访1年, 发现该手术可有效降低直肠前后直径、恢复直肠顺应性、降低直肠感受阈, 各症状发生率下降81.1%. Madbouly等[37]对46例平均随访42 mo, 术后早期良好的症状缓解率及生活质量维持了18 mo, 此后病人症状评分及生活质量评分出现了快速下降,至随访终点有13%出现了症状复发.

部分患者交感神经兴奋性过高使得内括约肌长期处于高敏状态, 受到刺激后产生痉挛引发疼痛, 郝润春等[38]对58例FARP患者运用内括约肌挑断术, 均全部治愈, 随访一年无患者复发, 因此认为内括约肌挑断术可彻底治愈痉挛性FARP. 但此手术易引起失禁、肛门松弛等后遗症, 在临床上运用不广.

3 结论

FARP在临床上比较常见, 对于FARP患者, 首先要进行较为全面的临床评估, 如果合并心理精神疾病, 必须进行心理或精神药物治疗, 以提高疗效; 对于症状较为轻微, 对生活质量影响不大者, 可以采用温水坐浴或中药熏洗坐浴, 即可缓解症状; 对于症状较重、影响生活质量较为严重者, 进行生物反馈治疗、电刺激治疗, 如果效果不明显者, 联合使用针灸治疗; 如果疗效不显著, 可以使用封闭治疗; 手术治疗FARP需谨慎, 除非明确患者疼痛与直肠黏膜脱垂或内套叠有关、或者有明显盆神经卡压综合症患者, 才考虑行手术治疗. FARP临床处理按以下流程进行诊断和处理(图2).

临床上FARP的病因往往并不单一, 单纯的运用一种治疗方式并不一定能够取得理想的效果, 因此笔者认为结合对患者情况的全面评估, 在选用相适应的主要治疗的同时, 因人制宜地选用其他治疗方案进行联合治疗对提高临床疗效很有意义.

4 参考文献

1 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2290-2299 [PMID: 12358247 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x]

2 Boyce PM, Talley NJ, Burke C, Koloski NA. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. *Intern Med J* 2006; 36: 28-36 [PMID: 16409310 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01006.x]

3 Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580 [PMID: 8359066 DOI: 10.1007/BF01303162]

4 Douglas A.Drossman 总主编, 方秀才, 候晓华主译. 罗马4功能性胃肠病肠-脑互动异常(第一卷中文翻译版). 北京: 科学出版社 2016

5 Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016; [PMID: 27144630 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.009]

6 李鲁, 王红成, 沈毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试. 中华预防医学杂志2002; 36: 109-113 [DOI: 10.3760/j:issn:0253-9624.2002.02.011]

7 de Parades V, Etienney I, Bauer P, Taouk M, Atienza P. Proctalgia fugax: demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 893-898 [PMID: 17164968 DOI: 10.1007/s10350-006-0754-4]

8 Carter JE. Surgical treatment for chronic pelvic pain. *JSLS* 1998; 2: 129-133

9 Heymen S, Wexner SD, Gulledge AD. MMPI assessment of patients with functional bowel disorders. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 593-596 [PMID: 8500378 DOI: 10.1007/BF02049867]

10 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]

11 薛雅红. 针刺结合生物反馈治疗功能性肛门直肠痛机理的基础与临床研究. 江苏省: 南京中医药大学, 2010

12 薛雅红, 丁曙晴. 功能性肛门直肠痛患者盆底表面肌电的检测及临床意义. 实用医学杂志 2012; 28: 1803-1806 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.11.020]

13 Stein SL. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 785-800 [PMID: 24280400 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.08.005]

14 闫宇涛, 程颖颖, 张海宇, 张晶芳, 付海涛, 郭娟娟, 王跃彬, 赵忠国. 60例直肠盆底功能性疾病患者的排粪造影影像学表现. 实用医药杂志 2018; 35: 620-621 [DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2018.07.016]

15 薛雅红, 丁曙晴, 丁义江. 动态经会阴超声评估女性慢性肛门痛盆底形态学特征. 中华超声影像学杂志 2016; 25: 984-989 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2016.11.017]

16 Xue YH, Ding SQ, Ding YJ, Pan LQ. Role of three-dimensional endoanal ultrasound in assessing the anal sphincter morphology of female patients with chronic proctalgia. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3900-3906 [PMID: 28638230 DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3900]

17 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]

18 Santoro GA, Wieczorek AP; Bartram CI.Pelvic Floor Disorders [M]. 1 st ed.Italy: SpringerVerlag, 2010 [DOI: 10.1007/978-88-470-1542-5]

19 Grant SR, Salvati EP, Rubin RJ. Levator syndrome: an analysis of 316 cases. *Dis Colon Rectum* 1975; 18: 161-163 [PMID: 1120448 DOI: 10.1007/BF02587168]

20 王丹丹, 赵刚, 迟玉花. 黛力新治疗功能性肛门直肠痛的临床观察. 中医药临床杂志 2014; 26: 1041-1042 [DOI: 10.16448/j.cjtcm.2014.10.051]

21 Baranowski AP, Abrams P, Fall M. Urogenital Pain in Clinical Practice. Publisher: Informa Healthcare. 2008: 552
22 Fenton BW. Limbic associated pelvic pain: a hypothesis to explain the diagnostic relationships and features of patients with chronic pelvic pain. *Med Hypotheses* 2007; 69: 282-286 [PMID: 17292560 DOI: 10.1016/j.mehy.2006.12.025]
23 Dodi G, Bogoni F, Infantino A, Pianon P, Mortellaro LM, Lise M. Hot or cold in anal pain? A study of the changes in internal anal sphincter pressure profiles. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 248-251 [PMID: 3948615 DOI: 10.1007/BF02553028]
24 李劲芽. 补阳还五汤加减结合肛肠熏洗剂坐浴辅治功能性肛门直肠痛临床观察. 实用中医药杂志 2020; 36: 317-318
25 饶智颖, 肖慧荣, 谢昌营, 杨能略, 周瑶. 基于真实世界的穴位埋线联合肛门洗剂治疗功能性肛门直肠痛158例. 江西中医药 2020; 51: 51-53
26 薛雅红, 丁曙晴, 丁义江, 王岚. 生物反馈结合针刺治疗功能性肛门直肠痛40例临床疗效分析. 腹部外科 2011; 24: 174-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2011.03.021]
27 Chiarioni G, Nardo A, Vantini I, Romito A, Whitehead WE. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. *Gastroenterology* 2010; 138: 1321-1329 [PMID: 20044997 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.040]
28 Atkin GK, Suliman A, Vaizey CJ. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 870-875 [PMID: 21654255 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318217586f]
29 金黑鹰, 章蓓. 实用肛肠病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014
30 蔡丽群, 黄河, 池伟, 何乐中. 电针治疗功能性肛门直肠痛35例. 中国医药导报 2016; 36: 41-42 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2016.01.011]
31 袁周萍, 刘方铭, 杨文龙, 朱中书. 温针灸长强穴治疗功能性肛门直肠痛40例. 实用中医药杂志 2016; 32: 818 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2016.08.059]
32 Vancaillie T, Eggermont J, Armstrong G, Jarvis S, Liu J, Beg N. Response to pudendal nerve block in women with pudendal neuralgia. *Pain Med* 2012; 13: 596-603 [PMID: 22390343 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01343.x]
33 Rao SS, Paulson J, Mata M, Zimmerman B. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 985-991 [PMID: 19222415 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03964.x]
34 Christiansen J, Bruun E, Skjoldbye B, Hagen K. Chronic idiopathic anal pain: analysis of ultrasonography, pathology, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 661-665 [PMID: 11357024 DOI: 10.1007/BF02234562]
35 Hompes R, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. What causes chronic idiopathic perineal pain? *Colorectal Dis* 2011; 13: 1035-1039 [PMID: 20860714 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02422.x]
36 Boccasanta P, Venturi M, Stuto A, Bottini C, Caviglia A, Carriero A, Mascagni D, Mauri R, Sofo L, Landolfi V. Stapled transanal rectal resection for outlet obstruction: a prospective, multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1285-96; discussion 1296-7 [PMID: 15484341 DOI: 10.1007/s10350-004-0582-3]
37 Madbouly KM, Abbas KS, Hussein AM. Disappointing long-term outcomes after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *World J Surg* 2010; 34: 2191-2196 [PMID: 20533038 DOI: 10.1007/s00268-010-0638-6]
38 郝润春, 宋志红, 吴思. 手术治疗神经性肛痛症58例. 武警医学 2006; 17: 937 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2006.12.026]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 7-14

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.7

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

基础研究 BASIC RESEARCH

LncRNA LINC01224/miR–513b–5p对结肠癌细胞SW1116增殖、迁移及侵袭的影响

张兆辉, 王利民

张兆辉, 王利民, 金华市中心医院肝胆胰外科 浙江省金华市 321000

张兆辉, 主治医师, 研究方向为肝胆胰和消化.

作者贡献分布: 此课题由张兆辉与王利民设计; 研究过程由张兆辉与王利民操作完成; 研究所用试剂由张兆辉提供; 数据分析由王利民完成; 本论文写作由张兆辉完成.

通讯作者: 张兆辉, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 金华市中心医院肝胆胰外科. congzhuo19960515@163.com

收稿日期: 2020–10–29
修回日期: 2020–11–16
接受日期: 2020–11–26
在线出版日期: 2021–01–08

Effects of lncRNA LINC01224/miR-513b-5p on proliferation, migration, and invasion of colon cancer SW1116 cells

Zhao-Hui Zhang, Li-Min Wang

Zhao-Hui Zhang, Li-Min Wang, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zhao-Hui Zhang, Bachelor Degree, Attending Physician, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Jinhua Central Hospital, No. 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. congzhuo19960515@163.com

Received: 2020-10-29
Revised: 2020-11-16
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

BACKGROUND

The incidence and mortality of colon cancer in China are increasing year by year. At present, the pathogenesis of colon cancer has not been elucidated. Long non-coding RNAs (lncRNAs) play an important regulatory role in the occurrence of colon cancer and other tumors mainly by competitively binding microRNAs. It is known that the lncRNA LINC01224 may play an oncogenic role in tumors, but the mechanism of LINC01224 in the development and progression of colon cancer has not been elucidated.

AIM

To explore the effects of lncRNA LINC01224/miR-513b-5p on the proliferation, migration, and invasion of colon cancer SW1116 cells and the possible mechanism involved.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of LINC01224 and miR-513b-5p in colon cancer and tumor adjacent tissues. si-NC, si-LINC01224, and si-LINC01224, as well as anti-miR-NC, si-LINC01224, and anti-miR-513b-5p were transfected into human colon cancer SW1116 cells. qRT-PCR was used to detect the expression of LINC01224 and miR-513b-5p in SW1116 cells. MTT assay was used to detect the cell survival rate. Flow cytometry was used to detect the cell cycle. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. The dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between LINC01224 and miR-513b-5p. Western blot method was used to detect the expression of E-cadherin and N-cadherin proteins.

RESULTS

Compared with adjacent tissues, the expression level of LINC01224 in colon cancer tissues was increased ($P < 0.05$), and the expression level of miR-513b-5p was decreased ($P < 0.05$). Compared with the si-NC group,

the survival rate of cells in the si-LINC01224 group was reduced ($P < 0.05$), the proportion of cells in the G0-G1 phase was increased ($P < 0.05$), the proportion of cells in the S phase was reduced ($P < 0.05$), the numbers of migrating and invasive cells were decreased ($P < 0.05$), the protein level of E-cadherin was increased ($P < 0.05$), and the protein level of N-cadherin was decreased ($P < 0.05$). The dual luciferase reporter assay confirmed that LINC01224 could target miR-513b-5p. Compared with the si-LINC01224 + anti-miR-NC group, the cell survival rate of cells in the si-LINC01224 + anti-miR-513b-5p group was increased ($P < 0.05$), the proportion of cells in the G0-G1 phase was decreased ($P < 0.05$), the proportion of cells was increased ($P < 0.05$), the numbers of migrating and invasive cells were increased ($P < 0.05$), the protein level of E-cadherin was decreased ($P < 0.05$), and the protein level of N-cadherin was increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Interfering with the expression of LINC01224 reduces the proliferation, migration, and invasion of colon cancer cells by up-regulating miR-513b-5p, and induces cell cycle arrest in G0-G1 phase.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LncRNA LINC01224; miR-513b-5p; Colon cancer; Proliferation; Migration; Invasion

Citation: Zhang ZH, Wang LM. Effects of lncRNA LINC01224/miR-513b-5p on proliferation, migration, and invasion of colon cancer SW1116 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 7-14
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/7.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.7

摘要

背景

我国结肠癌发病率与死亡率逐年上升, 目前结肠癌的发病机制尚未阐明, LncRNA在结肠癌等肿瘤发生过程中可发挥重要调控作用, 其主要通过竞争性结合miRNA而发挥作用, 已知LncRNA LINC01224在肿瘤中可能发挥癌基因作用, 但LINC01224在结肠癌形成及发展过程中的作用机制尚未阐明.

目的

探讨LncRNA LINC01224/miR-513b-5p对结肠癌细胞SW1116增殖、迁移、侵袭的影响及其可能作用机制.

方法

采用qRT-PCR法检测癌旁组织与结肠癌组织中LINC01224、miR-513b-5p的表达量; si-NC、si-LINC01224、si-LINC01224与anti-miR-NC、si-LINC01224与anti-miR-513b-5p分别转染入人结肠癌细胞SW1116; 采用qRT-PCR法检测SW1116细胞中LINC01224、miR-513b-5p的表达量; 采用MTT实验检测细胞存活率; 应用流式细胞仪检测细胞周期; 采用Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭; 双荧光素酶报告实验检测LINC01224与miR-513b-5p的靶向关系; Western blot法检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达量.

结果

与癌旁组织比较, 结肠癌组织中LINC01224的表达水平升高($P<0.05$), miR-513b-5p的表达水平降低($P<0.05$); 与si-NC组比较, si-LINC01224组细胞存活率降低($P<0.05$), G0-G1期细胞比例升高($P<0.05$), S期细胞比例降低($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$), E-cadherin蛋白水平升高($P<0.05$), N-cadherin蛋白水平降低($P<0.05$); 双荧光素酶报告实验证实LINC01224可靶向结合miR-513b-5p; 与si-LINC01224+anti-miR-NC组比较, si-LINC01224+anti-miR-513b-5p组细胞存活率升高($P<0.05$), G0-G1期细胞比例降低($P<0.05$), S期细胞比例升高($P<0.05$), 迁移及侵袭细胞数增多($P<0.05$), E-cadherin蛋白水平降低($P<0.05$), N-cadherin蛋白水平升高($P<0.05$).

结论

干扰LINC01224表达可通过上调miR-513b-5p而减弱结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭能力, 并可诱导细胞周期阻滞于G0-G1期.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: LncRNA LINC01224; miR-513b-5p; 结肠癌; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: LINC01224在结肠癌中表达上调, 而miR-513b-5p则表达下调, LINC01224可吸附miR-513b-5p而负向调控miR-513b-5p的表达, 体外细胞实验证实干扰LINC01224表达可通过竞争性结合miR-513b-5p而调节结肠癌细胞增殖、迁移、侵袭、细胞周期过程, LINC01224可能作为结肠癌治疗的潜在靶点, 可为阐明结肠癌的发病机制及其治疗提供新方向.

文献来源: 张兆辉, 王利民. LncRNA LINC01224/miR-513b-5p对结肠癌细胞SW1116增殖、迁移及侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 7-14
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/7.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.7

0 引言

结肠癌是常见的一种恶性肿瘤, 我国结肠癌发病率与死亡率逐年上升, 已严重威胁人类生命安全, 目前结

肠癌发病机制尚未阐明, 已有研究证实长链非编码RNA (LncRNA)在结肠癌等肿瘤发生过程中可能发挥重要调控作用, LncRNA MALAT1通过调节miR-129-5p/HMGB1轴诱导结肠癌的发展[1]. LncRNA HOTAIR通过下调miRNA-34a促进结肠癌的发展[2]. LncRNA CASC15通过调节miR-4310/LGR5/Wnt/β-catenin信号通路而促进结肠癌细胞的增殖和转移[3]. LncRNA FENDRR通过抑制SOX4而抑制结肠癌的进展[4]. LncRNA LINC01224在肝癌中呈高表达, 沉默LINC01224通过调控miR-330-5p/CHEK1表达而抑制肝癌的进展[5]. 但LINC01224在结肠癌发生及发展过程中的作用机制尚未阐明. 靶基因预测显示miR-513b-5p与LINC01224存在结合位点, miR-513b-5p通过靶向IRF2抑制睾丸胚胎癌细胞增殖[6]. 但LINC01224/miR-513b-5p对结肠癌细胞生物学行为的影响尚未阐明. 因此, 本研究主要探讨LINC01224与miR-513b-5p在结肠癌中的表达及其对结肠癌细胞SW1116增殖、迁移及侵袭的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-05/2019-10期间本院收治的23例结肠癌患者为研究对象, 所有患者均经病理诊断为结肠癌, 其中男15例, 女8例, 年龄56-68岁, 平均年龄62.35岁±5.69岁, 术中切除结肠癌组织与癌旁组织后置于-80 ℃超低温冰箱内保存. 本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者知情且签署同意书. 人结肠癌细胞SW1116购自上海研卉生物科技有限公司; DMEM培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清、Lipofectamine2000购自美国Thermo Fisher公司; Trizol试剂购自美国Invitrogen公司; 反转录与荧光定量PCR试剂购自北京天根生化科技有限公司; si-NC、si-LINC01224、miR-NC、miR-513b-5p mimics、anti-miR-NC、anti-miR-513b-5p购自广州锐博生物科技有限公司; Transwell小室购自美国Corning公司; MTT试剂、Matrigel基质胶购自北京索莱宝科技有限公司; 兔抗人E-cadherin、N-cadherin抗体购自美国Santa Cruz公司; 辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔二抗购自武汉艾美捷科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 使用不含胎牛血清的细胞培养液与si-NC、si-LINC01224、si-LINC01224与anti-miR-NC、si-LINC01224与anti-miR-513b-5p混合后室温孵育5 min (A液), Lipofectamine2000转染试剂与不含胎牛血清的细胞培养液充分混合(B液), A液与B液充分混匀后室温孵育20 min, 并将其加入SW1116细胞, 转染6 h弃上清液后更换含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素与100 μg/mL链霉素的DMEM培养液后继续培养48 h, 分别记为si-NC组、si-LINC01224组、si-LINC01224+anti-miR-NC组、si-LINC01224+anti-miR-513b-5p组.

1.2.2 qRT-PCR检测LINC01224、miR-513b-5p的表达水平: 采用Trizol法提取癌旁组织、结肠癌组织及各组SW1116细胞总RNA, 应用紫外分光光度计测定RNA浓度. 反转录体系: 5×g DNA Buffer 2 μL, 10×King RT Buffer 2 μL, FastKing RT Enzyme Mix 1 μL, FQ-RT Primer Mix 2 μL, RNA(2 μg), RNase-Free ddH_2O补足体系至20 μL; 反应条件: 42 ℃ 15 min, 95 ℃ 3 min. 以cDNA为模板进行qRT-PCR反应, 参照荧光定量PCR试剂说明书配置反应体系与设置反应条件, 应用罗氏LightCycler480荧光定量PCR仪检测LINC01224、miR-513b-5p相对表达量. LINC01224正向引物5'-TGACACTTCTTGCCTGCAAC-3', 反向引物5'-ACTTCTGCTTCCCGAGTTCA-3'; miR-513b-5p正向引物5'-TGACACTTCTTGCCTGCAAC-3', 反向引物5'-ACTTCTGCTTCCCGAGTTCA-3'; U6正向引物5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3', 反向引物5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'; GAPDH正向引物5'-AACGGATTTGGTCGTATTG-3', 反向引物5'-GGAAGATGGTGATGGGATT-3'.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: SW1116细胞(1×10^5个/mL)接种于96孔板(100 μL/孔), 每孔加入MTT溶液20 μL后置于培养箱内孵育4 h, 弃上清后加入DMSO (150 μL/孔), 室温孵育5 min后应用酶标仪检测各孔吸光度值并计算细胞存活率[实验组OD值/对照组OD值×100%].

1.2.4 检测细胞周期: 收集各组SW1116细胞(1×10^5个/mL)后加入预冷PBS洗涤, 3000 r/min转速离心5 min后弃上清, 加入预冷PBS (500 μL)重悬细胞, 加入预冷70%乙醇(3.5 mL), 充分混匀后置于4 ℃冰箱内孵育24 h, 弃上清, 采用PBS洗涤后再次弃上清, 向细胞沉淀中加入RNaseA (50 μL)后水浴30 min (37 ℃), 加入PI染色液(450 μL)染色30 min (4 ℃), 应用流式细胞仪检测细胞周期.

1.2.5 Transwell实验检测细胞迁移与侵袭: 各组SW1116细胞(1×10^5个/mL)加入小室(6.5 mm 0.33 cm2 0.4 μm 24孔板)的上室(200 μL/孔), 下室加入含10%胎牛血清的培养液(600 μL/孔), 将其置于培养箱内孵育24 h后使用PBS洗涤, 经过多聚甲醛(20 min)与0.1%结晶紫染液处理(10 min), 观察迁移细胞数. 使用培养液稀释Matrigel基质胶后加入小室的上室(40 μL/孔), 将其置于培养箱内孵育5 h后加入各组SW1116细胞, 后续实验步骤同上, 观察侵袭细胞数.

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测LINC01224与miR-513b-5p: LncBase v.2预测显示LINC01224与miR-513b-5p存在结合位点, 并应用基因突变技术将结合位点进行

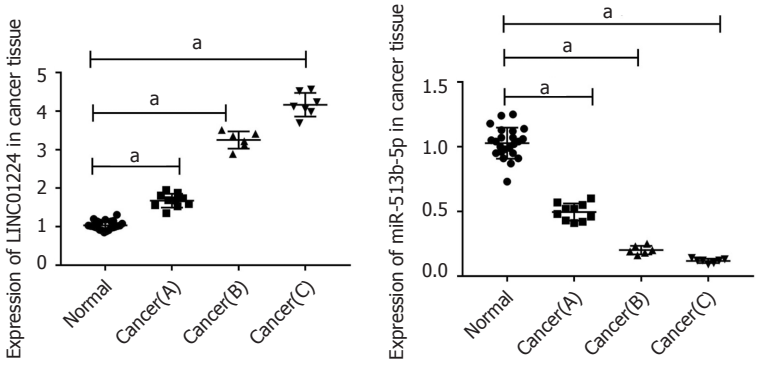


图 1 LINC01224和miR-513b-5p的表达. Normal为癌旁组织, Cancer(A)、Cancer(B)、Cancer(C)分别为癌组织1、2、3分期, 其中Cancer(A)例数为10, Cancer(B)例数为6, Cancer(C)例数为7. $^aP<0.05$, 与癌旁组织组相比.

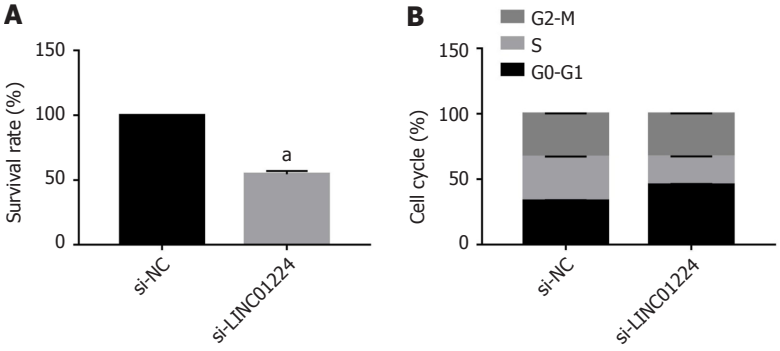


图 2 干扰LINC01224对SW1116细胞存活率和细胞周期的影响. A: 干扰LINC01224抑制细胞存活; B: 干扰LINC01224影响细胞周期. $^aP<0.05$, 与si-NC组相比.

突变, 含有结合位点与突变位点的序列插入荧光素酶报告基因载体分别构建野生型载体WT-LINC01224与突变型载体MUT-LINC01224, miR-NC、miR-513b-5p mimics与WT-LINC01224、MUT-LINC01224分别共转染入SW1116细胞后继续培养24 h, 收集细胞并检测荧光素酶活性.

1.2.7 Western blot检测E-cadherin、N-cadherin蛋白表达: 收集各组SW1116细胞加入适量RIPA裂解液提取细胞总蛋白, SDS-PAGE分离蛋白, 转膜、封闭(2 h), 孵育一抗稀释液(1:1000)后4 ℃条件下孵育24 h, 采用TBST洗涤后孵育二抗稀释液(1:2000), 室温孵育1 h, 滴加ECL显影, 应用ImageJ软件分析各条带灰度值.

统计学处理 应用SPSS 21.0统计学软件分析数据, 计量资料以mean±SD表示且均符合正态分布, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 LINC01224和miR-513b-5p在结肠癌中的表达 与癌旁组织比较, 结肠癌组织中LINC01224的表达水平升高($P<0.05$), miR-513b-5p的表达水平降低($P<0.05$), 见图1.

2.2 干扰LINC01224对SW1116增殖的影响 与si-NC组比较, si-LINC01224组细胞存活率降低($P<0.05$), G0-G1期细胞比例升高($P<0.05$), S期细胞比例降低($P<0.05$), G2-M期细胞比例比较无统计学意义($P>0.05$), 见图2.

2.3 干扰LINC01224对SW1116迁移侵袭的影响 与si-NC组比较, si-LINC01224组迁移及侵袭细胞数减少($P<0.05$), E-cadherin蛋白水平升高($P<0.05$), N-cadherin蛋白水平降低($P<0.05$), 见图3.

2.4 LINC01224靶向miR-513b-5p LncBase v.2预测显示LINC01224与miR-513b-5p存在结合位点, 见图2. miR-513b-5p过表达可降低野生型载体WT-LINC01224的荧光素酶活性($P<0.05$), 而对突变型载体MUT-LINC01224的荧光素酶活性无明显影响($P>0.05$), 见图4.

2.5 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对SW1116增殖的影响 与si-LINC01224+anti-miR-NC组比较, si-LINC01224+anti-miR-513b-5p组细胞存活率升高($P<0.05$), G0-G1期细胞比例降低($P<0.05$), S期细胞比例升高($P<0.05$), G2-M期细胞比例比较无统计学意义($P>0.05$), 见图5.

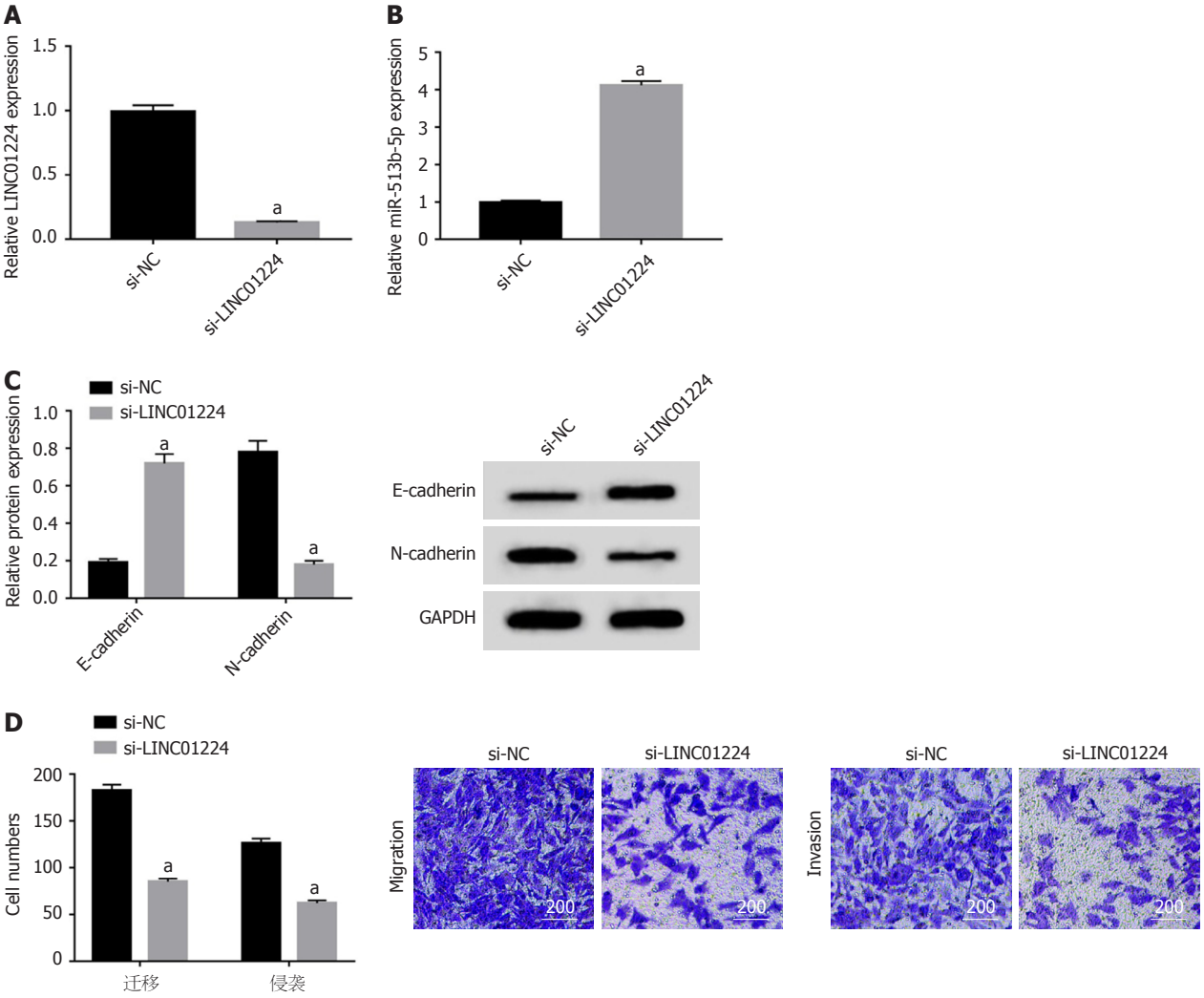


图 3　干扰LINC01224对SW1116迁移侵袭及E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的影响. A: 干扰LINC01224处理后LINC01224表达的检测; B: 干扰LINC01224处理后miR-513b-5p表达的检测; C: 干扰LINC01224对E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的影响; D: 干扰LINC01224抑制细胞迁移侵袭. $^{a}P<0.05$, 与si-NC组相比.

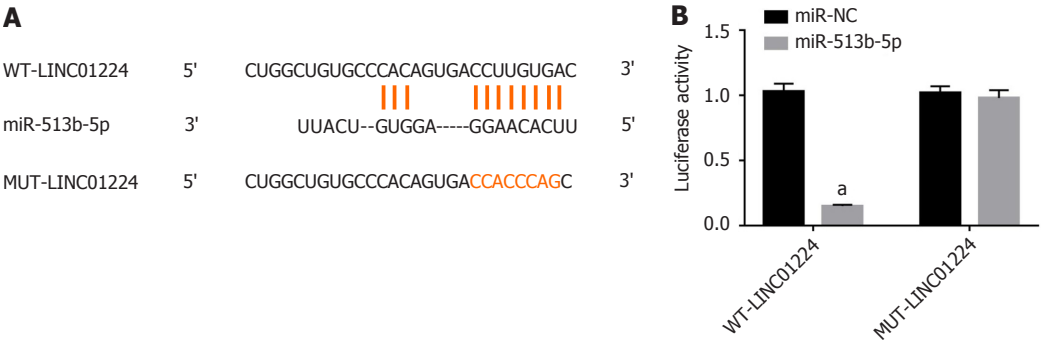


图 4　LINC01224和miR-513b-5p的互补序列及荧光素酶活性. A: LINC01224和miR-513b-5p的互补序列; B: 双荧光素酶活性实验检测荧光素酶活性. $^{a}P<0.05$, 与miR-NC组相比.

2.6 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对SW1116迁移侵袭的影响　与si-LINC01224+anti-miR-NC组比较, si-LINC01224+anti-miR-513b-5p组迁移及侵袭细胞数增多($P<0.05$), E-cadherin蛋白水平降低($P<0.05$), N-cadherin蛋白水平升高($P<0.05$), 见图6.

3 讨论

LncRNA在结肠癌中表达上调或下调, 并可充当miRNA竞争性内源RNA分子从而调控结肠癌细胞增殖、迁移等生物学过程, 下调LncRNA AWPPH通过抑制GLUT-1而抑制结肠癌细胞的增殖[7]. LncRNA LINC00662通过与miR-

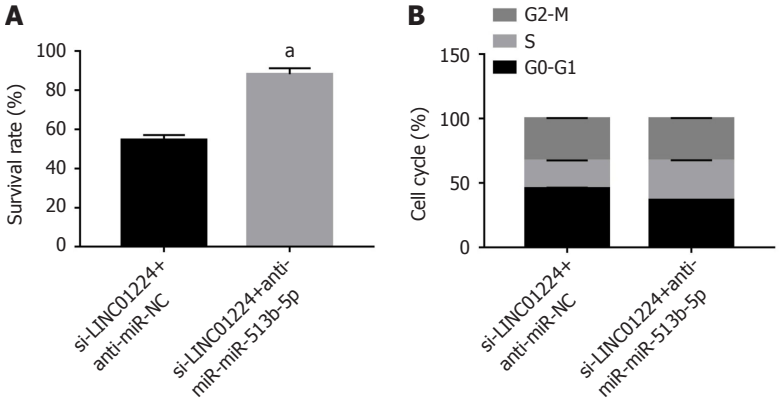


图 5　抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对SW1116细胞存活率和细胞周期的影响. A: 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对细胞存活的影响; B: 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对细胞周期的影响. $^aP<0.05$, 与si-LINC01224+anti-miR-NC组相比.

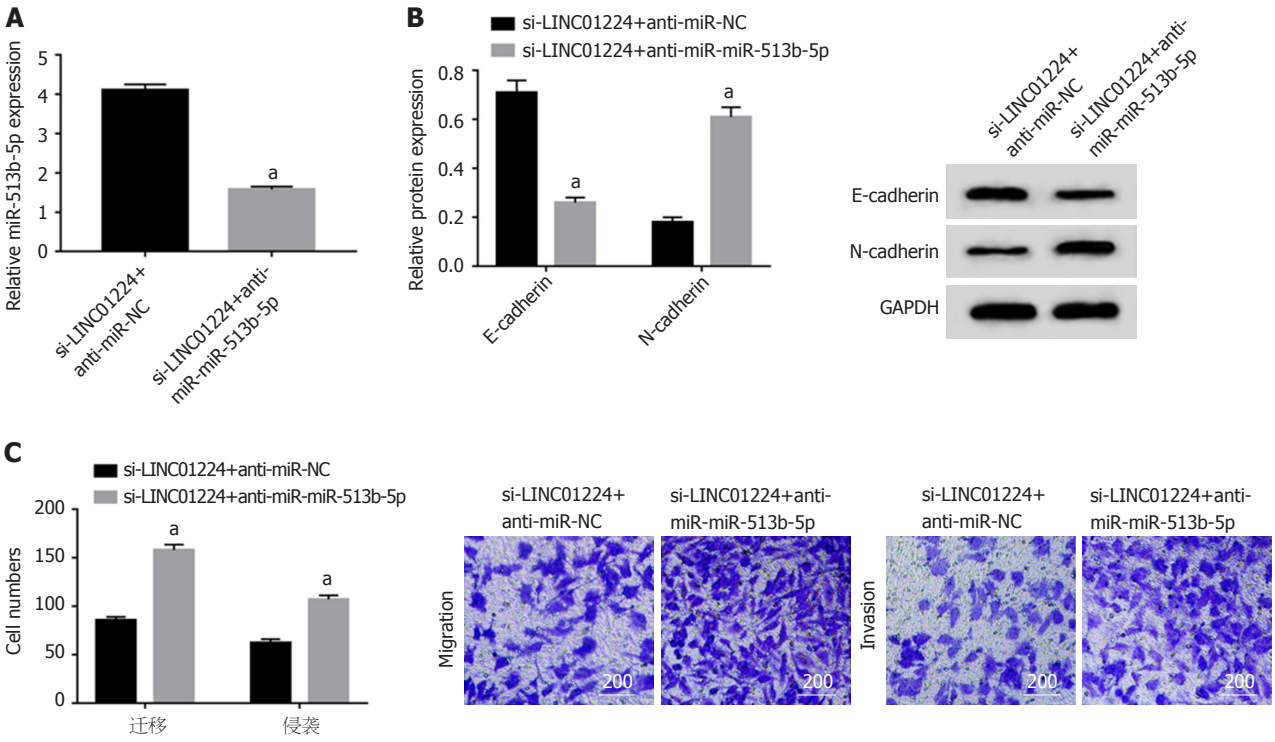


图 6　抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对SW1116迁移侵袭及E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的影响. A: 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对细胞中miR-513b-5p表达的影响; B: 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对细胞中E-cadherin、N-cadherin蛋白表达的影响; C: 抑制miR-513b-5p可逆转干扰LINC01224对细胞迁移侵袭的抑制作用. $^aP<0.05$, 与si-LINC01224+anti-miR-NC组相比.

340-5p竞争性结合而促进结肠癌的生长和转移[8]. LncRNA LINC00261通过充当miR-324-3p竞争性内源RNA分子而抑制结肠癌的发展[9]. LncRNA B3GALT5-AS1通过抑制miR-203而抑制结肠癌肝转移[10]. 但仍有部分LncRNA在结肠癌发生及发展过程中的作用机制尚未阐明.

LINC01224在上皮性卵巢癌中表达水平升高, 并可通过miR-485-5p介导的PAK4而促进上皮性卵巢癌的发展[11]. 本研究结果显示, 结肠癌组织中LINC01224的表达水平升高, 提示LINC01224在结肠癌发生过程中可能发挥癌基因作用. 本研究结果显示, 干扰LINC01224表达可明显降低结肠癌细胞存活率, 提高G0-G1期细胞比例, 而降低S期细胞比例, 提示干扰LINC01224表达可抑制结肠癌细胞增殖及诱导细胞周期阻滞于G0-G1期. 上皮-间质转化(EMT)可促进结肠癌转移, 上皮细胞标志物E-cadherin表达下调可促进细胞转移, 而间充质细胞标志物N-cadherin表达下调可抑制细胞转移[12,13]. 本研究结果显示, 干扰LINC01224表达可明显减少迁移及侵袭细胞数, 并可抑制N-cadherin的表达及促进E-cadherin的表达, 提示干扰LINC01224表达可抑制结肠癌细胞迁移及侵袭.

本研究证实LINC01224可作为miR-513b-5p竞争性内源RNA分子, 并可负向调控miR-513b-5p的表达, 提示

LINC01224可能通过竞争性结合miR-513b-5p而发挥作用. 研究表明miR-513b-5p表达上调可抑制乳腺癌的发生及发展[14]. 上调circ_LARP4的表达可通过调节miR-513b-5p/LARP4轴而抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移[15]. miR-513b-5p在结肠癌组织中表达水平降低, 并可能在结肠癌发生及发展中发挥抑癌基因作用[16]. 本研究结果显示, 结肠癌组织中miR-513b-5p的表达水平降低, 进一步研究显示抑制miR-513b-5p表达可降低干扰LINC01224表达对结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用.

4 结论

综上所述, 结肠癌组织中LINC01224的表达水平升高, 而miR-513b-5p的表达水平降低, 干扰LINC01224表达可通过上调miR-513b-5p而抑制结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭及诱导细胞周期阻滞于G0-G1期, LINC01224/miR-513b-5p在结肠癌发生及发展过程中可发挥重要调控作用, 并可能作为结肠癌治疗的潜在靶标.

文章亮点

实验背景

早期结肠癌患者临床症状不明显导致患者确诊时已失去最佳治疗时机, 目前尚缺乏结肠癌早期诊断的有效标志物, 手术、化疗等是临床治疗结肠癌的常用手段, 但患者预后很差, 随着医疗技术的进步, 分子靶向治疗成为研究重点, 但目前尚缺乏结肠癌发展相关的基因作为治疗靶点, LncRNA作为非编码RNA, 其基因序列可吸附多个miRNA而发挥癌基因或抑癌基因作用, 因而急需探寻新型LncRNA作为结肠癌治疗靶点.

实验动机

LINC01224在肝癌等肿瘤中表达水平升高, 并可能作为癌基因而参与多种肿瘤发生及发展过程, 但LINC01224在结肠癌中的表达及其可能作用机制尚未阐明. 同时通过靶基因预测显示miR-513b-5p与LINC01224存在结合位点, miR-513b-5p在结肠癌中表达水平降低, 因而本研究主要探究LINC01224/miR-513b-5p分子轴在结肠癌发生及发展过程中的作用机制.

实验目标

验证LINC01224在结肠癌发生及发展过程中发挥癌基因作用, LINC01224可靶向调控miR-513b-5p从而参与结肠癌发生及发展过程.

实验方法

采用qRT-PCR法检测结肠癌组织中LINC01224与miR-513b-5p的表达水平; 采用MTT法检测细胞增殖; 应用流式细胞仪检测细胞周期; 采用Transwell小室实验检测细胞迁移及侵袭; 双荧光素酶报告基因实验验证LINC01224与miR-513b-5p的靶向关系.

实验结果

结肠癌组织中LINC01224的表达水平升高, 而miR-513b-5p的表达水平降低, 干扰LINC01224表达可抑制结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭及诱导细胞周期阻滞于G0-G1期; LINC01224可吸附miR-513b-5p而负向调控其表达及活性; 抑制miR-513b-5p表达可拮抗干扰LINC01224表达对结肠癌细胞周期、增殖、迁移及侵袭的作用.

实验结论

LINC01224可通过靶向抑制miR-513b-5p的表达而促进结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭.

展望前景

LINC01224可能作为结肠癌靶向治疗的潜在靶点, 还可能作为临床早期诊断结肠癌的潜在生物标记物.

5 参考文献

1 Wu Q, Meng WY, Jie Y, Zhao H. LncRNA MALAT1 induces colon cancer development by regulating miR-129-5p/HMGB1 axis. *J Cell Physiol* 2018; 233: 6750-6757 [PMID: 29226325 DOI: 10.1002/jcp.26383]

2 Peng CL, Zhao XJ, Wei CC, Wu JW. LncRNA HOTAIR promotes colon cancer development by down-regulating miRNA-34a. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 5752-5761 [PMID: 31298326 DOI: 10.26355/eurrev_201907_18312]

3 Jing N, Huang T, Guo H, Yang J, Li M, Chen Z, Zhang Y. LncRNA CASC15 promotes colon cancer cell proliferation and metastasis by regulating the miR-4310/LGR5/Wnt/β-catenin signaling pathway. *Mol Med Rep* 2018; 18: 2269-2276 [PMID: 29956772 DOI: 10.3892/mmr.2018.9191]

4 Liu J, Du W. LncRNA FENDRR attenuates colon cancer progression by repression of SOX4 protein. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4287-4295 [PMID: 31213846 DOI: 10.2147/OTT.S195853]

5 Gong D, Feng PC, Ke XF, Kuang HL, Pan LL, Ye Q, Wu JB. Silencing Long Non-coding RNA LINC01224 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression via MicroRNA-330-5p-Induced Inhibition of CHEK1. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 19: 482-497 [PMID: 31902747 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.007]

6 Wang X, Zhang X, Wang G, Wang L, Lin Y, Sun F. Hsa-miR-513b-5p suppresses cell proliferation and promotes P53 expression by targeting IRF2 in testicular embryonal carcinoma cells. *Gene* 2017; 626: 344-353 [PMID: 28512062 DOI: 10.1016/j.gene.2017.05.033]

7 Bai J, Xu J, Zhao J, Zhang R. Downregulation of lncRNA AWPPH inhibits colon cancer cell proliferation by downregulating GLUT-1. *Oncol Lett* 2019; 18: 2007-2012 [PMID: 31423271 DOI: 10.3892/ol.2019.10515]

8 Cheng B, Rong A, Zhou Q, Li W. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 5 [PMID: 31900207 DOI: 10.1186/s13046-019-1510-7]

9 Yan D, Liu W, Liu Y, Luo M. LINC00261 suppresses human

colon cancer progression via sponging miR-324-3p and inactivating the Wnt/β-catenin pathway. *J Cell Physiol* 2019; 234: 22648-22656 [PMID: 31183860 DOI: 10.1002/jcp.28831]
10 Wang L, Wei Z, Wu K, Dai W, Zhang C, Peng J, He Y. Long noncoding RNA B3GALT5-AS1 suppresses colon cancer liver metastasis via repressing microRNA-203. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 3662-3682 [PMID: 30530918 DOI: 10.18632/aging.101628]
11 Xing S, Zhang Y, Zhang J. LINC01224 Exhibits Cancer-Promoting Activity in Epithelial Ovarian Cancer Through microRNA-485-5p-Mediated PAK4 Upregulation. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 5643-5655 [PMID: 32606778 DOI: 10.2147/OTT.S254662]
12 Yue B, Qiu S, Zhao S, Liu C, Zhang D, Yu F, Peng Z, Yan D. LncRNA-ATB mediated E-cadherin repression promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 595-603 [PMID: 26487301 DOI: 10.1111/jgh.13206]
13 Xia L, Lin J, Su J, Oyang L, Wang H, Tan S, Tang Y, Chen X, Liu W, Luo X, Tian Y, Liang J, Su Q, Liao Q, Zhou Y. Diallyl disulfide inhibits colon cancer metastasis by suppressing Rac1-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 5713-5728 [PMID: 31410018 DOI: 10.2147/OTT.S208738]
14 Muti P, Donzelli S, Sacconi A, Hossain A, Ganci F, Frixa T, Sieri S, Krogh V, Berrino F, Biagioni F, Strano S, Beyene J, Yarden Y, Blandino G. MiRNA-513a-5p inhibits progesterone receptor expression and constitutes a risk factor for breast cancer: the hOrmone and Diet in the ETiology of breast cancer prospective study. *Carcinogenesis* 2018; 39: 98-108 [PMID: 29126102 DOI: 10.1093/carcin/bgx126]
15 Lin W, Ye H, You K, Chen L. Up-regulation of circ_LARP4 suppresses cell proliferation and migration in ovarian cancer by regulating miR-513b-5p/LARP4 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 5 [PMID: 31911757 DOI: 10.1186/s12935-019-1071-z]
16 王晓兰, 王记红, 陈旭东. MiR-513b-5p在结肠癌中的表达. 中国继续医学教育 2016; 8: 56-57 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.03.036]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 15-20

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.15

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析

刘一宁, 马景涛, 高志远, 王宇平

刘一宁, 王宇平, 天津市宁河区医院营养科 天津市 301500

马景涛, 天津市宁河区医院消化科 天津市 301500

高志远, 天津市宁河区医院重症医学科 天津市 301500

刘一宁, 主治医师, 研究方向为临床营养治疗.

作者贡献分布: 此课题由刘一宁、马景涛、高志远及王宇平设计; 研究过程由马景涛、高志远及王宇平操作完成; 研究所用试剂由高志远与王宇平提供; 数据分析由刘一宁与马景涛完成; 本论文写作由刘一宁完成.

通讯作者: 刘一宁, 主治医师, 天津宁河区宁河区医院芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院营养科. krqim95@163.com

收稿日期: 2020-10-19
修回日期: 2020-11-11
接受日期: 2020-11-26
在线出版日期: 2021-01-08

Clinical application of short peptide enteral nutrition preparations in patients with chronic hepatitis B and renal failure

Yi-Ning Liu, Jing-Tao Ma, Zhi-Yuan Gao, Yu-Ping Wang

Yi-Ning Liu, Yu-Ping Wang, Department of Nutrition, Ninghe District Hospital of Tianjin, Tianjin 301500, China

Jing-Tao Ma, Department of Gastroenterology, Ninghe District Hospital of Tianjin, Tianjin 301500, China

Zhi-Yuan Gao, Department of Critical Care Medicine, Ninghe District Hospital of Tianjin, Tianjin 301500, China

Corresponding author: Yi-Ning Liu, Attending Physician, Department of Nutrition, Ninghe District Hospital of Tianjin, No. 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. krqim95@163.com

Received: 2020-10-19
Revised: 2020-11-11
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

BACKGROUND

In recent years, the incidence of diseases has been at a relatively high level. Patients often have liver failure as the main clinical manifestation and secondary renal failure. The resulting malnutrition symptoms will affect the prognosis of patients. At present, the nutritional status of patients with chronic viral hepatitis combined with renal failure has received extensive attention in the medical field, and the choice of nutritional preparations for nutritional therapy has become a hot topic of current research.

AIM

To explore the clinical application of short peptide enteral nutrition preparations in patients with chronic hepatitis B and renal failure.

METHODS

A retrospective study was performed on 89 patients with moderate chronic hepatitis B combined with renal failure who were treated at our hospital from November 2015 to February 2020. According to the choice of nutritional preparations, the patients were divided into a control group (42 cases) and an observation group (47 cases). Patients in both groups were given reasonable bed rest time and diet control during the treatment period; the control group was supplemented with ordinary enteral nutrition preparations, and the observation group was given short peptide enteral nutrition preparations. The course of treatment was 4 wk for both groups. Liver and kidney function indexes of the two groups of patients were recorded and compared before and after treatment.

The incidence of gastrointestinal adverse reactions in the two groups of patients was compared.

RESULTS

After the course of treatment, the liver function indexes (TP, Alb, PA, FBG, TB, ALT, and AST) and renal function indexes (Scr, BUN, and UREA) of the two groups of patients were significantly improved compared with the values before treatment ($P < 0.05$), and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal distension, and abdominal cramps in the observation group (12.77%) was significantly lower than that in the control group (33.33%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Short peptide enteral nutrition preparations have the characteristic of being easily absorbed by the epithelial cells of the gastrointestinal tract, which can significantly improve the tolerance of the patient's gastrointestinal tract. In addition, short peptide enteral nutrition preparations can greatly improve the liver and kidney function of the patients and help maintain their nutrition, thus having positive significance for the prognosis of patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short peptide enteral nutrition preparation; Viral hepatitis; Renal failure; Clinical application

Citation: Liu YN, Ma JT, Gao ZY, Wang YP. Clinical application of short peptide enteral nutrition preparations in patients with chronic hepatitis B and renal failure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 15-20
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/15.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.15

摘要

背景

近几年来, 相关肝脏疾病的发病率一直处于较高水平, 患者往往以肝功能衰竭为主要临床表现, 并继发肾功能衰竭, 由此引起的营养不良症状会影响患者的预后情况. 现阶段, 慢性病毒性肝炎合并肾功能衰竭患者的营养状况在医学领域中受到广泛关注, 关于选择何种营养制剂辅助患者营养治疗已成为当前相关科研工作者研究的一大热点.

目的

探讨短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析.

方法

回顾性选取2015-11/2020-02期间在我院接受治疗的89例中度慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者为研究对象, 根据两组患者营养制剂选择的不同可将其分为对照组(42例)和观察组(47例). 两组患者在治疗期间均给予合理的卧床休息时间及饮食控制; 对照组患者辅以普通肠内营养制剂, 观察组患者给予短肽型肠内营养制剂, 两组患者疗程均为4 wk. 观察并比较两组患者治疗前后相关肝肾功能指标水平, 同时将治疗过程中两组患者胃肠道不良反应的发生情况进行对比, 并行统计学分析.

结果

疗程结束后, 两组患者的肝功能指标(TP、Alb、PA、FBG、TB、ALT及AST)及肾功能指标(Scr、BUN及UREA)均较治疗前显著改善($P<0.05$) , 且观察组患者肝肾功能恢复情况明显优于对照组, 差异显著($P<0.05$). 同时观察组患者于治疗期间出现的恶心呕吐、腹泻、腹胀及腹绞痛等不良反应的发生率(12.77%)较对照组(33.33%)显著降低($P<0.05$).

结论

短肽型肠内营养制剂具有易被胃肠道上皮细胞吸收的特点, 可显著提高患者胃肠道的耐受性; 同时该制剂可大幅度改善患者的肝肾功能, 有利于维持患者的营养状况, 对患者的预后具有积极意义, 因此值得临床推广.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 短肽型肠内营养制剂; 病毒性肝炎; 肾功能衰竭; 临床应用

核心提要: 本实验通过应用短肽型肠内营养制剂干预慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的治疗, 发现短肽型肠内营养制剂可显著提高患者胃肠道的耐受性; 同时通过肝肾功能指标的观察, 可发现患者的肝肾功能大幅度改善, 对治疗具有促进作用. 该研究为后期短肽型肠内营养制剂的选择可提供依据.

文献来源: 刘一宁, 马景涛, 高志远, 王宇平. 短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 15–20
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/15.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.15

0 引言

肝脏及肾脏作为机体的两大重要器官, 是保证机体正

表 1 两组患者一般临床资料对比(mean ± SD)

组别	性别, 男/女	平均年龄(岁)	平均病程(年)	平均BMI值
对照组(42例)	24/18	51.35 ± 8.32	1.75 ± 0.85	20.36 ± 2.53
观察组(47例)	27/20	50.91 ± 8.94	1.53 ± 0.92	20.84 ± 2.63
*t*值		1.426	0.971	1.539
*P*值		0.175	0.290	0.131

常代谢、排毒、维持内环境稳定的重要场所[1]. 近几年来, 相关肝脏疾病的发病率一直处于较高水平, 其中更以慢性病毒性肝炎为代表, 该疾病通常会引起患者出现营养状况不良的临床症状, 导致其治疗困难及预后效果较差[2,3]. 同时相关研究表明患有慢性肾脏疾病的患者也具有较高的营养不良发生率, 通常可达到35%-45%[4]. 临床研究中, 慢性病毒性肝炎患者因其能量代谢异常、蛋白合成能力下降及等一系列因素, 往往会伴随多种合并症, 其中以慢性病毒性肝炎合并肾功能衰竭较为常见, 因此患有合并症的患者往往会出现较严重的营养不良症状[5,6]. 同时机体营养状况不良会对患者肝肾功能造成一定影响, 而肝肾功能的恶化又会加大患者营养不良的风险, 从而导致机体代谢出现恶性循环[7,8]. 因此改善营养状况对患者的预后具有积极意义, 临床上治疗慢性病毒性肝炎合并肾功能衰竭患者时应给予一定量的营养支持[9,10]. 现阶段, 慢性病毒性肝炎合并肾功能衰竭患者的营养状况在医学领域中受到广泛关注, 关于选择何种营养制剂辅助患者营养治疗已成为当前相关科研工作者研究的一大热点[11,12]. 本研究旨在探讨探讨短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析并分析其应用价值, 为后期临床应用提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 基本资料: 回顾性选取2015-11/2020-02期间在我院接受治疗的89例中度慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者为研究对象, 根据治疗方法的不同可将患者分为两组, 其中对照组患者42例, 观察组患者47例. 对照组患者中男性24例, 女性18例, 患者年龄分布: 41-68岁, 平均年龄为51.35岁±8.32岁, 平均病程为1.75年±0.85年, 平均BMI值为20.36±2.53; 观察组患者中男性27例, 女性20例, 患者年龄分布: 41-68岁, 平均年龄为50.91岁±8.94岁, 平均病程为1.53年±0.92年, 平均BMI值为20.84±2.63. 两组患者一般临床资料(性别、平均年龄、平均病程及平均BMI值)相较, 无显著差异(P>0.05), 详见表1. 本研究中所有患者及其家属对该研究均知情并签署了知情同意书, 此研究由我院医学伦理委员会批准.

1.1.2 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)经诊断符合中度慢性乙型肝炎; (2)患者肾功能衰竭由乙肝相关性肾炎所致; (3)具有门静脉高压及肝肾功能减退的临床症状; (4)既往无使用影响肝肾功能指标类药物, 且临床资料可靠. 排除标准: (1)肝性脑病患者; (2)具有严重精神疾病的患者; (3)合并其他恶性肿瘤的患者; (4)怀孕或处于哺乳期的妇女.

1.2 方法 两组患者在治疗期间均按照常规的乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的治疗护理流程进行, 并进行血液透析, 于每周3次, 同时安排合理的卧床休息时间及饮食控制. 对照组患者在护理人员的指导下进行合理饮食并给予普通肠内营养制剂作为加餐; 观察组患者则在相同条件下给予等量的短肽型肠内营养制剂行辅助营养治疗. 本次研究中所用的的短肽型肠内营养制剂为粉状复方制剂, 该制剂每100 g含脂肪(来源于玉米油) 2.1 g, 蛋白质(来源于大豆肽及谷氨酰胺) 17.7 g, 碳水化合物(来源于麦芽糊精) 75.9 g, 亚油酸910 mg, α-亚麻酸220 mg及谷氨酰胺3.0 g. 营养制剂应使用温水冲泡, 所有患者均于每日上午及睡前各服用一袋短肽肠内营养粉剂(45 g/袋), 并持续服用4 wk.

1.3 观察及检测指标 (1)分别于治疗前后当天清晨抽取两组患者空腹静脉血5.0 mL, 检测患者肝功能指标如血清白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、总蛋白(TP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及总胆红素(TB)的水平变化, 其中Alb、PA、TP可反映肝脏合成功能, ALT、AST、TB可反映肝脏生物转化及代谢的功能, 将空腹血糖(FBG)作为患者能量代谢指标; (2)同时检测患者的肾功能指标如血肌酐(CREA)、血尿素(UREA)及血尿酸(BUN)的水平变化, 这些指标可以反映肾脏的排泄及代谢功能; (3)观察并记录治疗期间两组患者的胃肠道不良反应(包括恶心呕吐、腹泻、腹胀及腹绞痛)发生情况, 并计算不良反应发生率.

统计学处理 所得的数据使用SPSS 21.0统计软件进行统计分析. 将测量数据表示为mean±SD, 用t检验, 计数数据表示为[n (%)], 并且用χ^2检验, 对于表格中存在理论频数<1的情况, 应采用Fisher确切概率法.

表 2　两组患者治疗前后相关肝功能生化指标比较(mean ± SD)

分组指标	对照组(42例)		观察组(47例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TP (g/L)	44.74 ± 12.64	57.63 ± 13.74	46.63 ± 11.38	68.84 ± 14.63[a]
Alb (g/L)	30.84 ± 6.74	33.53 ± 6.83	31.52 ± 5.63	36.47 ± 7.19[a]
PA (mg/L)	74.53 ± 43.53	96.63 ± 56.17	73.53 ± 39.41	118.74 ± 54.38[a]
FBG (mmol/L)	6.64 ± 1.48	6.07 ± 1.24	6.59 ± 1.39	5.02 ± 0.82[a]
TB (μmol/L)	63.52 ± 34.64	27.74 ± 11.37	64.74 ± 36.26	34.74 ± 13.49[a]
ALT (U/L)	98.64 ± 56.75	47.64 ± 16.39	96.47 ± 52.19	42.29 ± 12.63[a]
AST (U/L)	132.63 ± 63.74	52.64 ± 15.63	138.63 ± 62.84	59.58 ± 18.42[a]

[a]*P*<0.05, 两组患者治疗后相关肝功能指标相比较.

表 3　两组患者治疗前后相关肾功能生化指标比较(mean ± SD)

指标	对照组(42例)		观察组(47例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Scr (μmol/L)	245.53 ± 66.75	126.74 ± 36.75	247.64 ± 64.38	94.63 ± 28.75[a]
BUN (mmol/L)	9.64 ± 1.93	7.53 ± 1.37	9.47 ± 2.17	5.07 ± 1.28[a]
UREA (mmol/L)	16.57 ± 3.25	9.63 ± 2.65	17.53 ± 3.63	6.74 ± 1.92[a]

[a]*P*<0.05, 两组患者治疗后相关肾功能指标比较.

表 4　两组患者胃肠道不良反应发生情况比较, *n* (%)

组别	恶心呕吐	腹泻	腹胀	腹绞痛	总不良反应
对照组(42例)	4 (9.52)	2 (4.76)	5 (11.90)	3 (7.14)	14 (33.33)
观察组(47例)	2 (4.26)	0 (0.00)	3 (6.38)	1 (2.13)	6 (12.77)
χ^2					6.852
*P*值					0.027

2 结果

2.1 两组患者治疗前后相关肝功能生化指标比较 两组患者于治疗前相关肝功能生化指标相比较, 无显著差异(*P*>0.05); 一个疗程后, 观察组患者的肝功能指标(TP、Alb、PA、FBG、TB、ALT及AST)水平均较对照组显著改善(*P*<0.05), 详见表2.

2.2 两组患者治疗前后相关肾功能生化指标比较 两组患者治疗前相关肾功能指标相比较, 无显著差异(*P*>0.05); 一个疗程后, 观察组患者血清内Scr、BUN及UREA等肾功能指标水平均明显低于对照组, 差异显著(*P*<0.05), 详见表3.

2.3 两组患者胃肠道不良反应发生情况比较 治疗期间, 对照组患者出现恶心呕吐4例, 腹泻2例, 腹胀5例, 腹绞痛3例; 观察组患者出现恶心呕吐2例, 腹泻0例, 腹胀3例, 腹绞痛1例. 观察组患者的胃肠道不良反应发生率(12.77%)明显低于对照组(33.33%), 差异显著(*P*<0.05), 详见表4.

3 讨论

随着医疗科学技术的不断发展, 短肽型肠内营养制剂作为一种新型的肠内营养制剂已被广泛应用于临床各个领域辅助患者治疗[13], 该制剂对于治疗消化液分泌不足、胃肠道有效吸收面积减少及营养不良患者具有重要意义[14,15]. 短肽型肠内营养制剂本质上是由多种营养物质在体外水解后经预消化处理所得到的复方制剂[16], 其组成成分主要包括多种维生素、蛋白、脂类、糖类及各种无机盐离子等机体维持生命所必须的营养物质, 并在制剂组分中加入适量的矿物质以及微量元素[17,18]. 现阶段临床上常见的短肽型肠内营养制剂主要为百普素, 其是一种预消化类的短肽制剂, 该制剂最显著的优

点就是其不需经过机体胃肠道消化就可直接被消化道吸收利用, 因此被广泛运用于重症监护室为患者提供营养[19,20]. 此外, 短肽型肠内营养制剂作为一种预消化类制剂, 其具有较低的渗透压, 可显著减少患者消化道的负担, 有利于提高胃肠道的耐受性, 并可有效降低患者胃肠道不良反应的发生情况[21]. 在实际临床应用中, 还可通过改变短肽型肠内营养制剂中各类组分的含量, 以使其更加适用于各种消化道功能不全或代谢障碍的患者[22,23]. 相关研究发现, 病毒性肝炎合并肾功能衰竭患者的典型临床症状之一就是营养不良, 机体的营养状况与疾病的预后具有密切联系, 因此临床上给予患者一定的肠内营养制剂辅助治疗对疾病的发展及预后有重要意义[24,25].

本研究通过探讨探讨短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用分析: 疗程结束后, 患者的肝功能指标如TP、Alb、PA及TB均较治疗前显著改善, 充分说明了在肠内营养制剂辅助治疗下, 患者的肝功能得到了明显的改善, 有利于促进肝脏合成大量蛋白质以维持机体正常生理功能; 同时ALT及AST作为肝功能评估指标, 两者水平的恢复极大程度上说明了抗病毒治疗效果明显, 患者肝炎得到缓解, 肝功能恢复, 且两组间比较存在差异, 说明短肽型肠内营养制剂对加强肝脏的生物转化功能以维持正常的机体代谢水平具有重要意义. 患者的肾功能指标如Scr、BUN及UREA均较治疗前显著降低, 体现了在肠内营养制剂辅助治疗下, 患者的肾功能得以较大改善, 有利于肾脏对机体代谢废物的排出, 有效维持机体内环境的稳定. 且使用短肽型肠内营养制剂辅助治疗的患者的肝肾功能指标及能量代谢指标均明显优于使用普通型肠内营养制剂的患者, 充分说明了短肽型肠内营养制剂较其他肠内营养制剂具有易吸收、营养物质丰富的优点, 可显著改善患者机体的营养状况, 进而可有效提高患者的肝肾功能, 有利于促进患者肝糖原的合成及分解, 以维持患者正常空腹血糖水平. 同时给予短肽型肠内营养制剂辅助治疗的患者于治疗期间出现的恶心呕吐、腹泻、腹胀及腹绞痛等不良反应的总发生率(12.77%)较给予普通型肠内营养制剂的患者(33.33%)显著降低(P<0.05), 体现了短肽型肠内营养制剂在进入人体前就已经经历过预消化的特点, 即使在消化液分泌不足的情况下依旧不影响胃肠道对短肽型营养物质的吸收, 其对胃肠道的负担较小, 同时可为机体提供充足的营养, 且短肽型肠内营养制剂的渗透压较低, 不易引起胃肠道不良反应.

4 结论

综上所述, 慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者通过使用短肽型肠内营养制剂辅助治疗可显著改善患者的营养状况, 使患者的肝肾功能得以提高, 有利于加强肝肾的代谢水平, 从而有效降低患者的空腹血糖水平. 此外, 该营养制剂具有易吸收、渗透压低的特点, 可明显降低患者胃肠道不良反应发生情况, 具有较高的安全性和可行性, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

近几年来, 相关肝脏疾病的发病率一直处于较高水平, 患者往往以肝功能衰竭为主要临床表现, 并继发肾功能衰竭, 由此引起的营养不良症状会影响患者的预后情况. 现阶段, 慢性病毒性肝炎合并肾功能衰竭患者的营养状况在医学领域中受到广泛关注, 关于选择何种营养制剂辅助患者营养治疗已成为当前相关科研工作者研究的一大热点.

实验动机

研究人员通过查阅大量文献发现短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床治疗相关研究较少, 且本院有较多的病例作为研究对象, 均签署知情同意书, 便于实验的进行.

实验目标

探讨探讨短肽型肠内营养制剂对慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者的临床运用, 观察短肽型肠内营养制剂对患者肝肾功能的影响.

实验方法

回顾性选取2015-11/2020-02期间在我院接受治疗的89例中度慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者为研究对象, 根据两组患者营养制剂选择的不同可将其分为对照组(42例)和观察组(47例). 两组患者在治疗期间均给予合理的卧床休息时间及饮食控制; 对照组患者辅以普通肠内营养制剂, 观察组患者给予短肽型肠内营养制剂, 两组患者疗程均为4 wk. 观察并比较两组患者治疗前后相关肝肾功能指标水平, 同时将治疗过程中两组患者胃肠道不良反应的发生情况进行对比, 并行统计学分析.

实验结果

疗程结束后, 两组患者的肝功能指标(TP、Alb、PA、FBG、TB、ALT及AST)及肾功能指标(Scr、BUN及UREA)均较治疗前显著改善(P<0.05), 且观察组患者肝肾功能恢复情况明显优于对照组, 差异显著(P<0.05). 同时观察组患者于治疗期间出现的恶心呕吐、腹泻、

腹胀及腹绞痛等不良反应的发生率(12.77%)较对照组(33.33%)显著降低(P<0.05).

实验结论

慢性乙型肝炎合并肾功能衰竭患者通过使用短肽型肠内营养制剂辅助治疗可显著改善患者的营养状况, 使患者的肝肾功能得以提高, 有利于加强肝肾的代谢水平, 从而有效降低患者的空腹血糖水平. 此外, 该营养制剂具有易吸收、渗透压低的特点, 可明显降低患者胃肠道不良反应发生情况, 具有较高的安全性和可行性, 值得临床推广.

展望前景

慢性肝病尤其是肝硬化患者的营养支持越来越受到临床医生的重视, 该研究对如何选择何种营养剂提供了一个选择, 为后期临床治疗提供依据.

5 参考文献

1 贾润萍, 姚芳芳, 张倩, 蒋丽君, 何洁. 肝硬化失代偿期病人辅助短肽型肠内营养制剂效果评价. 肠外与肠内营养 2019; 26: 156-160 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2019.03.006]

2 廖春华, 吴群强, 程建斌, 汤永全, 焦卉朵. 短肽型肠内营养制剂在重症患者营养治疗中的应用. 贵州医药 2019; 43: 98-99

3 黄陈, 杜红霞, 白倩, 冯筱青, 曾诗语, 王建. 短肽型肠内营养制剂对脊柱术后患者早期营养支持的耐受性及效果观察. 第三军医大学学报 2017; 39: 2289-2292 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201707128]

4 赵娜, 任古松, 张春霞. 短肽型肠内营养制剂适用于老年脑卒中病人的营养支持. 肠外与肠内营养 2016; 23: 34-36 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.01.009]

5 Seres DS, Ippolito PR. Pilot study evaluating the efficacy, tolerance and safety of a peptide-based enteral formula versus a high protein enteral formula in multiple ICU settings (medical, surgical, cardiothoracic). *Clin Nutr* 2017; 36: 706-709 [DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.016]

6 丁献菊, 王诗语, 李春丽. 短肽型肠内营养制剂在妇科腹腔镜术前肠道准备中的应用. 肠外与肠内营养 2017; 24: 229-232 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.04.010]

7 李昌秀, 彭南海, 令狐玉双, 秦建平, 李逊, 龚田田. 短肽型肠内营养制剂治疗环状混合痔病人术后效果观察. 肠外与肠内营养 2016; 23: 286-289 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.05.008]

8 Choi YS, Shim JK, Yoon DH, Jeon DH, Lee JY, Kwak YL. Effect of ramosetron on patient-controlled analgesia related nausea and vomiting after spine surgery in highly susceptible patients: comparison with ondansetron. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: E602-E606 [PMID: 18670328 DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817c6bde]

9 Atashkhoei S, Bilehjani E, Fakhari S, Hanieh FA. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis with ondanse- tron in diagnostic gynecologic laparoscopy: preemptive versus preventive method. *Adv Reprod Sci* 2017; 5: 1-9 [DOI: 10.4236/arsci.2017.51001]

10 李军, 牟林军, 王金申, 靖昌庆, 李乐平, 孙玉宝. 短肽型肠内营养制剂在围手术期的应用. 中国现代普通外科进展 2016; 19: 323-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2016.04.022]

11 林莹, 杨军红, 田曦, 李萍, 陈颖新, 安冬, 赵文卓. 短肽型肠内营养制剂对儿童胰腺炎营养治疗的效果观察. 肠外与肠内营养 2016; 23: 21-23 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.01.006]

12 Bajwa RS, Brar N. A prospective randomized controlled study: early enteral nutrition following gastrointestinal surgery. *Int Surg J* 2017; 4: 3249 [DOI: 10.18203/2349-2902.isj20174107]

13 黄陈, 王建, 朱文艺, 樊荣, 李利, 刘俊, 邹洁, 姜学英, 李明秀. 短肽型肠内营养制剂对危重病人营养支持效果观察. 中国食物与营养 2011; 17: 59-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2011.06.015]

14 张广莹. 脊柱术后患者对两种肠内营养制剂的耐受性与肠道功能恢复效果. 健康必读 2018; 248-249

15 刘妲妲, 梁栋, 董晓锋, 张燕, 朱晓红, 王建斌, 段瑞丽.早期肠内营养支持在肝硬化患者中的应用效果. 长治医学院学报 2019; 33: 435-438.

16 韩晓丽, 薛梅, 高云, 王莹. 不同类型肠内营养制剂对重症脑卒中病人营养状况的影响.肠外与肠内营养 2018; 22: 329-331 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.06.003]

17 Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2016; 122: 664-676 [PMID: 26516802 DOI: 10.1213/ANE.0000000000001062]

18 Parent BA, Seaton M, Djukovic D, Gu H, Wheelock B, Navarro SL, Raftery D, O'Keefe GE. Parenteral and enteral nutrition in surgical critical care: Plasma metabolomics demonstrates divergent effects on nitrogen, fatty-acid, ribonucleotide, and oxidative metabolism. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82: 704-713 [PMID: 28129265 DOI: 10.1097/TA.0000000000001381]

19 涂杜, 邓媛元, 徐志宏, 张瑞芬, 张名位.短肽型肠内营养制剂对肠黏膜炎大鼠营养状况的影响. 肠外与肠内营养 2016; 23: 303-308 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.05.013]

20 Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: S1-27 [PMID: 23529939 DOI: 10.1002/oby.20461]

21 洪晶安, 任云薇, 顾然, 张振宇, 赵庆华. 短肽型肠内营养制剂治疗乳糜性胸水. 肠外与肠内营养 2012; 19: 78-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2012.02.005]

22 Baiu I, Spain DA. Enteral Nutrition. JAMA 2019; 321: 2040 [PMID: 31135851 DOI: 10.1001/jama.2019.4407]

23 朱廷芳, 马秀莲, 杜雯雯, 张年. 基于营养风险筛查的营养干预在失代偿期肝硬化患者中的应用. 护理实践与研究 2020; 17: 65-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2020.03.022]

24 邹小兰, 魏建红. 基于营养风险评估策略下的营养干预对肝硬化患者营养状况及肝功能的影响. 中国实用护理杂志 2019; 35: 2575-2579 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.33.004]

25 黄丽, 蒲琴, 黄晓瑛. 肠内序贯营养支持治疗老年重症脑卒中患者的疗效. 中国老年学杂志 2016; 36: 2912-2913 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.12.040]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 21-28

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.21

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流用于感染性胰腺坏死的疗效分析

党军强, 贾亭街, 张志强, 龚新利, 王浩瑜, 任彦顺

党军强, 张志强, 龚新利, 王浩瑜, 任彦顺, 铜川市人民医院肝胆胰脾外科 陕西省铜川市 727031

贾亭街, 兰州大学校医院普通外科 甘肃省兰州市 730000

党军强, 主治医师, 主要从事胰腺炎、肝癌及肝移植基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由党军强、贾亭街及任彦顺设计; 研究过程由党军强、贾亭街、张志强、龚新利、王浩瑜及任彦顺操作完成; 研究中患者资料收集及分组由党军强完成; 手术操作由党军强、任彦顺及王浩瑜完成; 术后管理由张志强与龚新利完成; 本论文写作由党军强、贾亭街及任彦顺完成.

通讯作者: 党军强, 主治医师, 727031, 陕西省铜川市耀州区鸿基路, 铜川市人民医院(南院)肝胆胰脾外科. dangjq666@163.com

收稿日期: 2020-09-22
修回日期: 2020-11-20
接受日期: 2020-12-07
在线出版日期: 2021-01-08

Efficacy of large-volume lavage through a double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage for infectious pancreatic necrosis

Jun-Qiang Dang, Ting-Jie Jia, Zhi-Qiang Zhang, Xin-Li Gong, Hao-Yu Wang, Yan-Shun Ren

Jun-Qiang Dang, Zhi-Qiang Zhang, Xin-Li Gong, Hao-Yu Wang, Yan-Shun Ren, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, People's Hospital of Tongchuan, Tongchuan 727031, Shaanxi Province, China

Ting-Jie Jia, Department of General Surgery, Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Jun-Qiang Dang, Attending Physician, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Tongchuan People's Hospital (South Branch), Hongji Road, Yaozhou District, Tongchuan 727031, Shaanxi Province, China. dangjq666@163.com

Received: 2020-09-22
Revised: 2020-11-20
Accepted: 2020-12-07
Published online: 2021-01-08

Abstract

BACKGROUND

Infectious pancreatic necrosis (IPN) is usually treated by surgery. However, the drainage of residual tissues still has problems such as insufficient drainage and easy blockage of the drainage tube. In this study, we compared the efficacy of large-volume lavage through a peripancreatic double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage *vs* conventional drainage for IPN.

AIM

To evaluate the clinical efficacy of large-volume lavage through a peripancreatic double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage for IPN after operation.

METHODS

The clinical data of 57 cases of IPN who received surgical treatment at the Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, People's Hospital of Tongchuan from June 2015 to June 2019 were retrospectively analyzed. According to the method of postoperative drainage used, the patients were divided into either a double-lumen drainage tube group or a conventional drainage tube group.

RESULTS

The two groups had no significant differences in

demographic data, etiology and severity of pancreatitis, operation time, intraoperative blood loss, and duration of intensive care unit stay. There were also no significant differences between the two groups in the number of reversals of postoperative continuous organ failure (84.21% *vs* 56.25%, $P = 0.13$) and the incidence of serious complications (16.67% *vs* 33.33%, $P = 0.14$). The overall mortality rate was 12.28%. The mortality rate was higher in the conventional drainage tube group, but there was no statistically significant difference between the two groups ($P = 0.17$). Compared to the conventional drainage tube group, the double-lumen drainage tube group had significantly reduced APACHEⅡ score (8.03 ± 2.13 *vs* 3.85 ± 1.29, $P < 0.01$) and reoperation cases (0 *vs* 22.22%, $P = 0.008$), shorter hospitalization, more unobstructed drainage tubes, and earlier removal of drainage tubes ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Large volume lavage through a double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage is an effective method for IPN, which can be used to treat IPN effectively.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Infected pancreatic necrosis; Lavage; Negative pressure drainage

Citation: Dang JQ, Jia TJ, Zhang ZQ, Gong XL, Wang HY, Ren YS. Efficacy of large-volume lavage through a double-lumen drainage tube and continuous negative pressure drainage for infectious pancreatic necrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 21-28
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/21.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.21

摘要

背景

感染性胰腺坏死临床多采用手术治疗. 然而, 术后残余组织的引流仍存在引流不充分, 引流管易堵塞等问题. 本研究拟采取胰周双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流的方法, 并与同期采用普通引流的患者相比较.

目的

探讨胰周双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流用于感染性胰腺坏死(infected pancreatic necrosis, IPN)的临床疗效.

方法

回顾性分析铜川市人民医院肝胆胰脾外科2015-06/2019-06收治的57例行手术治疗的感染性胰腺坏死患者的临床资料. 按照术后冲洗引流方式不同, 分为双腔引流管组和普通引流管组. 双腔引流管组患者术中放置胰周双腔引流管并在术后行大容量灌洗并持续负压引流; 普通引流管组患者术中放置小网膜囊引流管并术后行常规冲洗和引流. 观察并比较两组患者治疗效果及引流情况.

结果

两组在人口统计学数据、胰腺炎的病因和疾病严重程度、手术时间、术中失血量、重症护理时间方面无明显差异. 两组术后持续器官衰竭逆转数(84.21% *vs* 56.25%, $P = 0.13$), 严重并发症发生率(16.67% *vs* 33.33%, $P = 0.14$)无明显差异; 总体死亡率为12.28%. 尽管无显著的统计学差异($P = 0.17$), 但普通引流管组患者死亡率更高. 双腔引流管组APACHEⅡ评分减少幅度更大(8.03 ± 2.13 *vs* 3.85 ± 1.29, $P<0.01$), 无再手术病例(0 *vs* 22.22%, $P = 0.008$), 住院时间更短, 引流管更通畅, 能够更早的拔除引流管($P<0.01$).

结论

经双腔引流管大容量灌洗并持持续负压引流是IPN的有效引流方法, 可有效治疗IPN.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 感染性胰腺坏死; 灌洗术; 负压引流

核心提要: 感染性胰腺坏死(infected pancreatic necrosis, IPN)是急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)晚期主要死因之一, 多行手术治疗. 然而, 术后残余坏死组织的引流仍是临床上的难题. 经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流可有效治疗IPN, 它能够使患者临床获益, 而不会产生额外的风险.

文献来源: 党军强, 贾亭街, 张志强, 龚新利, 王浩瑜, 任彦顺. 经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流用于感染性胰腺坏死的疗效分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 21-28
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/21.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.21

0 引言

感染性胰腺坏死(infected pancreatic necrosis, IPN)是急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的重要死亡原因之一, 患者的病死率高达10%-30%[1]. 早期主要死亡原因是器官衰竭, 而晚期主要死于感染相关并发症[2]. 通常采用开腹胰腺坏死组织清除及术后灌洗的治疗方法. 近年来, 基于微创技术的升阶梯治疗方法用于IPN的治疗证明是有效的[3], 而经皮穿刺置管引流(percutaneous catheter drainage, PCD)是升阶梯治疗方法的基础. 无论采用哪种方法, 术后残余感染性坏死组织的引流仍是临

床上的难题. 已有多种术后胰周冲洗引流方法的报道, 其中小网膜囊灌洗引流应用较广. 本研究采取胰周双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流清除急性胰腺炎术后残余坏死组织, 并与同期采用小网膜囊灌洗引流的患者相比较. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2015-06/2019-06铜川市人民医院肝胆胰脾外科收治的57例行手术治疗的IPN患者的临床资料. 所有患者均有明确的SAP病史, 研究已经过伦理委员会批准, 均签署《治疗方案知情同意书》. 有以下一种或多种情况者纳入IPN: (1)计算机断层扫描(computed tomography, CT)有气泡征; (2)伴有明显腹痛、持续发热、降钙素原、C反应蛋白、D-二聚体等实验室检查指标升高, 以及有全身炎症反应特征且排除其他感染病灶者; (3)通过细针穿刺或胰周引流液或坏死组织中发现细菌.

1.2 方法

1.2.1 基本治疗: 所有患者按照《中国急性胰腺炎诊治指南(2019)》[4]进行规范化治疗, 以维持患者血流动力学稳定为基本目的. 主要包括: 积极的早期液体复苏、维持水电解质平衡、以肠内营养为主的营养支持、器官功能支持、抑制胰酶活性及分泌、针对胰腺坏死积液合并感染, 根据引流液培养结果合理选用抗生素.

1.2.2 手术指征: 对于发病时间大于2 wk, 虽经积极调整抗生素, 脓毒症难以控制甚至加重者; 出现血流动力学改变或多器官功能障碍综合征; 有胃、十二指肠梗阻、胆道梗阻; 出现胰瘘等严重并发症.

1.2.3 手术方式: 采用气管插管全身麻醉, 取上腹正中切口, 切除有严重坏死与水肿的大网膜, 充分暴露清创区. 切开肝结肠韧带、脾结肠韧带, 游离结肠肝曲、脾曲. 钝性清除坏死胰腺组织及胰周脓液和大部分感染性坏死组织, 术中放置胰周冲洗引流管, 术毕常规缝合腹部切口. 胆源性胰腺炎患者术中均行胆囊切除术, 联合胆道探查T管引流术.

1.3 术后冲洗及引流

1.3.1 双腔引流管组: “双腔引流管”(如图1、图2)由外套管(A), 中心抽吸管(B)、连接灌洗液的冲洗管(C)以及带0.45 μm混合纤维素酯滤膜(mixed cellulose ester, MCE)的进气管(D)组成. 外套管侧孔的直径为5 mm, 数量为14-30个, 具体取决于管的长度. 取2根26 Fr双腔引流管, 分别标记为1、2号管. 1号管自左上腹腹壁戳孔置入腹腔, 沿脾门及胰尾上缘至胰体上缘区域, 尖端至胰头上部. 使1号管形成一根贯穿于胰腺上缘的引流管, 沿胰腺走行横置于胰腺上缘残余坏死腔内. 2号管自左中腹腹壁戳孔置入腹腔, 经小肠系膜根部左侧戳孔置入胰体尾下缘腹膜后残余坏死腔内, 尖端经横结肠系膜前叶根部置于胰头下缘, 并确认侧孔均位于胰体尾下缘腹膜后腔内. 使2号管形成一根贯穿于胰腺下缘的引流管, 并沿胰腺走形横置于胰腺下缘腹膜后残余坏死腔内. 术后B管接床旁负压引流瓶, 负压保持不低于-0.02 MPa, 持续引流; C管接0.9%氯化钠灌洗液; D管保持开放状态. 于术后24 h内开始间断性灌洗, 通过C管给予250 mL生理盐水, 每天两次, 每次1-2 h. 期间, 观察灌洗液的回流量, 如果灌洗液的回流量少于滴注量的80%, 则应停止灌洗, 单纯负压引流, 在48 h后重新开始灌洗. 当灌洗液的回流量大于70%时, 可在3-4 d内逐步增加灌洗液量至24 h内2.5-3 L. 灌洗液要间断性缓慢给入, 如果患者感觉胸闷或腹胀, 应停止灌洗并放慢静脉输液速度. 灌洗至少持续2 wk, 当引流液中的坏死组织碎屑减少, 引流液清亮时, 可逐步减少灌洗量直至停止灌洗.

1.3.2 普通引流管组: 取4根26 Fr硅胶引流管, 分别标记为A、B、C、D 管, 尖端剪侧孔4-6个/根, 孔径与引流管直径相当. 术中分别通过胰头及胰尾上下缘安置于小网膜囊腔. A、B管在胰腺上缘, C、D管在胰腺下缘. A、B管分别自左右上腹腹壁戳孔引出; C、D管分别经左右中腹腹壁戳孔引出. A、B、C、D管口分别连接普通引流袋置于床边, 距离腹壁约10 cm处穿刺引流管置入输液器, 并连接0.9%氯化钠灌洗液. 在术后24 h内开始灌洗, 首先夹闭B管远端, 开放B管输液器开始灌洗, 250 mL等渗盐水, 每天两次, 每次1-2 h; 同时关闭A管输液器, 保持A管引流通畅, 依靠重力作用引流胰周区域; 2-3 h后交换A、B管操作, 实施反向灌洗及引流. 同样方法, 实施C、D管灌洗及引流. 灌洗持续2 wk后, 逐步将冲洗引流改为单纯引流.

对于引流液为血性或出现肠内容物的患者, 灌洗期间病情恶化的患者, 则应停止灌洗. 拔管指征: 对于临床症状好转和CT复查提示胰腺坏死组织基本消失; 引流液<10 mL/d; 引流液淀粉酶<100 U/L; 引流液细菌培养阴性的患者可拔除引流管.

1.4 观察指标 记录IPN患者围手术期基本信息: 年龄, 性别, 胰腺炎病因; CT严重指数(computed tomography severity index, CTSI); 患者疾病严重程度; 入院时, 急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHEⅡ)以及术前白细胞(WBC)计数. 术后14 d急性生理与慢性健康评分, 持续器官功能衰竭逆转数, 持续引流天数, 术后严重并发症(肠瘘、胰瘘、大出血、肺部感染、胰性脑病), 再手术率以及胰周引流管是否通畅. 手术时间, 术中出血量, 住院时间, 术后ICU入住时间以及住院期间死亡率. 根据最新的国际共

识[5]定义3种器官系统功能障碍: 心血管(需用正性肌力药), 肾(肌酐≥171 μmol/ L)和呼吸系统(PaO2/FiO2≤300 mmHg). 持续性器官衰竭定义为: 同一器官系统持续48 h或更长时间的器官衰竭. 腹腔引流管引流出胃肠内容物或粪样物时, 诊断为胃肠道瘘. 胰周引流液或胰周引流管管周渗液的胰淀粉酶含量超过血清胰淀粉酶含量的3倍时, 诊断为胰瘘. 在持续冲洗状态下, 单根胰周引流管引流量≥500 mL/12 h, 视为此引流管通畅, 否则视为此引流管不通畅.

统计学处理 用SPSS 20.0软件进行数据分析, 结果用mean±SD或(%)表示. 通过独立样本的*t*检验对连续性变量进行统计学分析; 用χ^2检验对分类资料进行对比性分析, Fisher确切概率法对小样本的分类变量进行对比统计分析. 所有计算均基于双侧检验, P<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 共57例感染性胰腺坏死患者接受了坏死组织清除术. 其中双腔引流管组30例, 普通引流管组27例(表1), 两组间性别、年龄、胰腺炎的病因、CTSI、疾病严重程度、入院时APACHEⅡ评分以及术前WBC计数均无显著差异. 但入院时所有患者均有全身炎症反应综合征, 超过一半的患者有持续性器官功能障碍(61.4%). 此外, 有超过三分之一的患者血培养阳性.

2.2 手术及疗效 两组患者手术时间及术中失血量, 无显著差异(表2). 并有22例胆源性胰腺炎患者行胆囊切除术或胆道探查术. 入院时两组患者APACHE Ⅱ评分无显著差异, 术后引流两周后双腔引流管组APACHE Ⅱ评分明显低于普通引流管组, APACHE Ⅱ评分的平均降低幅度也更高(表2). 两组患者持续性器官功能衰竭均有显著逆转, 但逆转率没有显著差异, 术后无新发器官功能衰竭患者. 普通引流管组患者住院时间更长, 但ICU监护时间两组间无显著差异.

2.3 术后并发症 两组患者术后严重并发症发生率及死亡率相当(表2). 双腔引流管组无再手术病例, 术后严重并发症5例(2例死亡), 其中2例胰瘘经胰周引流后治愈, 1例胰性脑病治疗后好转. 1例横结肠瘘患者死亡, 1例老年患者(76岁)死于呼吸道感染并发慢性阻塞性肺疾病引起的呼吸功能障碍.

普通引流管组术后出现严重并发症9例(5例死亡), 1例切口脂肪液化, 再手术6例. 严重并发症包括: 胃肠道瘘2例, 其中1例结肠瘘患者行造瘘后合并多器官功能衰竭死亡, 1例十二指肠瘘, 充分引流后好转; 术后胰瘘4例, 3例引流后好转, 1例合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)死亡; 腹腔出血1例死亡; 胰性脑病1例死亡; 术后重症肺炎并发多器官功能衰竭1例死亡.

2.4 术后引流情况 双腔引流管组术后第一天即冲洗引流出坏死组织及脓性液, 持续负压引流5-14 d, 引流量达高峰. 术后2 wk起负压引流出的坏死组织和脓性液逐渐减少. 普通引流管组, 术后第一天即冲洗引流出坏死组织及脓性液, 术后第5天起, 引流量逐渐减少, 术后第7天出现引流管堵塞现象. 同双腔引流管相比, 普通引流管持续引流的时间更长, 更容易堵塞.

3 讨论

在这个回顾性研究中, 我们将57例接受手术治疗的IPN患者分为双腔引流管组和普通引流管组, 回顾性分析并评价了经双腔引流管大容量灌洗并持续负压吸引治疗IPN的作用. 总的来说, 与经普通引流管灌洗组相比, 经双腔引流管大剂量灌洗并持续负压吸引患者术后恢复快, 住院时间短, 管腔不易堵塞, 能够更早的拔除引流管.

现代外科治疗IPN以创伤递升式分阶段治疗理念为指导, 呈现出微创化, 阶段化、多学科化及专业化等新的特点与转变. 尤其是IPN持续发展, 导致多器官衰竭时常需要其他学科的支持与配合, 转为多学科综合治疗协作组模式. 尽管有报道称仅用抗生素就可以成功治疗感染性胰腺坏死, 但大多数患者仍需进行手术治疗[6]. 清除或封闭式引流胰腺或胰周感染性坏死组织, 能降低术后并发症发生率、再手术率和死亡率. 手术清除坏死组织后持续闭合性小网膜囊及腹膜后腔隙冲洗引流, 清除残留坏死组织和碎片的效果优于[7]开放式引流, 单纯封闭式引流或有计划的多次清创引流术. 自从Freeny等[8]首次描述PCD在重症和中重症急性胰腺炎治疗中的作用以来, PCD越来越多的被用于治疗重症急性胰腺炎. 但是这些引流方法均存在引流不充分, 引流管容易堵塞等问题, 部分患者需要多次手术和重置引流管. Santvoor等[6]报道, 约2/3的患者仅靠引流无法治愈, 仍须行外科清创方能治愈. 即便外科干预延迟至理想时段开展, 其手术相关性风险仍不容轻视. 因此, 早期判断、筛选倾向于外科清创的病人极为重要, 既有利于医疗资源的合理分配, 又有利于尽早开展主动性干预以增强病人生理储备. 有关外科清创必要性的预测, 各家报道不尽相同: 多器官功能衰竭及囊实混合性病灶是相对统一的两项危险因素[9].

胰周双腔管大容量冲洗并持续负压引流技术避免了术后引流管堵塞问题, 临床操作简单, 适合于IPN患者的术后引流. 间断用生理盐水冲洗引流管以防止其堵塞已成为普遍做法[10]. 另有报道建议通过引流管注入链激酶来溶解坏死的组织[11]. 但是, 大多数研究是通过引流

表 1　双腔引流管和普通引流管患者的基本特征

参数	总数 (*n* = 57)	双腔引流管组 (*n* = 30)	普通引流管组(*n* = 27)	*t*/χ^2值	*P*值
年龄(岁, mean ± SD)	52.51 ± 14.87	54.93 ± 13.74	49.81 ± 15.86	1.31	0.20
性别(女性)[*n* (%)]	24 (42.11)	13 (43.33)	11 (40.74)	0.04	0.84
病因[*n* (%)]					
酒精	18 (31.58)	10 (33.33)	8 (29.63)	0.09	0.76
胆源性	22 (38.60)	12 (40.00)	10 (37.04)	0.05	0.82
特发性	12 (21.05)	5 (16.67)	7 (25.92)	0.73	0.39
其他原因	5 (8.77)	3 (10.00)	2 (7.41)	0.12	0.73
CTSI(mean ± SD)	9.18 ± 1.93	9.30 ± 1.97	9.04 ± 1.91	0.50	0.62
疾病严重程度[*n* (%)]					
SIRS	57 (100)	30 (100)	27 (100)	–	1
持续器官衰竭数	35 (61.40)	19 (63.33)	16 (59.26)	0.10	0.75
血培养阳性	19 (33.33)	11 (36.67)	8 (29.63)	0.32	0.57
入院APACHE Ⅱ(分, mean ± SD)	15.21 ± 3.18	15.93 ± 3.04	14.41 ± 3.20	1.85	0.07
WBC计数($\times 10^9$/L)(mean ± SD)	15.38 ± 3.77	14.98 ± 3.65	15.82 ± 3.92	–0.84	0.41

CTSI: CT严重指数; SIRS: 全身炎症反应综合征; APACHE: 急性生理与慢性健康评分; “–”采用Fisher确切概率法检验.

表 2　双腔引流管和普通引流管患者的术中及术后情况比较

参数	总数(*n* = 57)	双腔引流管组(*n* = 30)	普通引流管组(*n* = 27)	*t*/χ^2值	*P*值
APACHE Ⅱ入院(A)(分, mean ± SD)	15.21 ± 3.18	15.93 ± 3.04	14.41 ± 3.20	1.85	0.07
APACHE Ⅱ术后引流14 d后(B)(分, mean ± SD)	9.16 ± 2.83	7.90 ± 2.04	10.56 ± 2.95	–3.98	<0.001
APACHE Ⅱ减少值(A–B)(分, mean ± SD)	6.05 ± 2.79	8.03 ± 2.13	3.85 ± 1.29	8.85	<0.001
[1]持续性器官功能衰竭逆转数[*n* (%)]	25/35 (71.43)	16/19 (84.21)	9/16 (56.25)	–	0.132
再手术[*n* (%)]	6 (10.52)	0	6 (22.22)	–	0.008
持续引流的天数(d, mean ± SD)	25.72 ± 6.56	22.57 ± 4.75	29.22 ± 6.59	–4.41	<0.001
严重并发症[*n* (%)]	14 (24.56)	5 (16.67)	9 (33.33)	2.13	0.14
[2]术后引流管通畅[*n* (%)]	142 (84.52)	60 (100)	82 (75.93)	17.09	<0.001
手术时间(min, mean SD)	169.36 ± 28.26	165.97 ± 29.09	172.00 ± 27.39	–0.80	0.43
术中出血量(mL, mean ± SD)	62.33 ± 27.52	57.33 ± 24.56	67.59 ± 32.19	–1.59	0.12
ICU监护时间(d, mean ± SD)	9.74 ± 3.85	9.23 ± 4.23	10.30 ± 3.36	–1.04	0.30
住院时间(d, mean ± SD)	33.63 ± 8.97	30.57 ± 8.88	37.04 ± 7.90	–2.89	0.005
住院期死亡[*n* (%)]	7 (12.28)	2 (6.67)	5 (18.52)	1.85	0.17

[1]持续性器官功能衰竭患者共有35例, 双腔引流管组19例; 普通引流管组16例. [2]共放置引流管168根, 双腔引流管组60根; 普通引流管组108根. ICU: 重症监护室; “–”采用Fisher确切概率法检验.

管行小量的灌洗, 只是为了保持其通畅性. 在本研究中, 我们已经证明, 与普通引流相比, 通过双腔引流管进行大容量灌洗具有优势.

以往为常规手术术后患者放置双腔引流管是以便于术后进行连续的“主动”引流及便于冲洗. 近年来, 双腔引流管成功地应用于感染性胰腺坏死的治疗. 由于双腔引流管可经腹膜或后腹膜进入坏死区, 引流路径可以像PCD一样多变, 不仅提供了持续灌洗的途径, 而且提供了更大流出通道, 以便坏死组织流出. 经过术后大容量生理盐水灌洗以及持续负压引流, 可以更加有效并彻底的清除坏死组织, 并能有效的防止引流管堵塞. 因此, 双腔引流管的应用将会更加广泛.

虽然双腔引流管与Raraty等[12]人描述的非常相似, 但双腔引流管结合大容量灌洗并持续负压吸引有诸多优点. 第一, 引流通畅, 引流范围广. 外套管同内置冲洗管(如图1)可形成“引流系统”扩大持续主动引流的范围. 套入式引流管经冲洗管灌洗, 能确保引流管腔通畅, 坏死组织进入引流管侧孔就能够被及时冲洗排出, 避免了管腔堵塞. 而且在持续负压引流过程中, 进气管D(图2)能防止因负压吸引而导致外套管塌陷与内引流

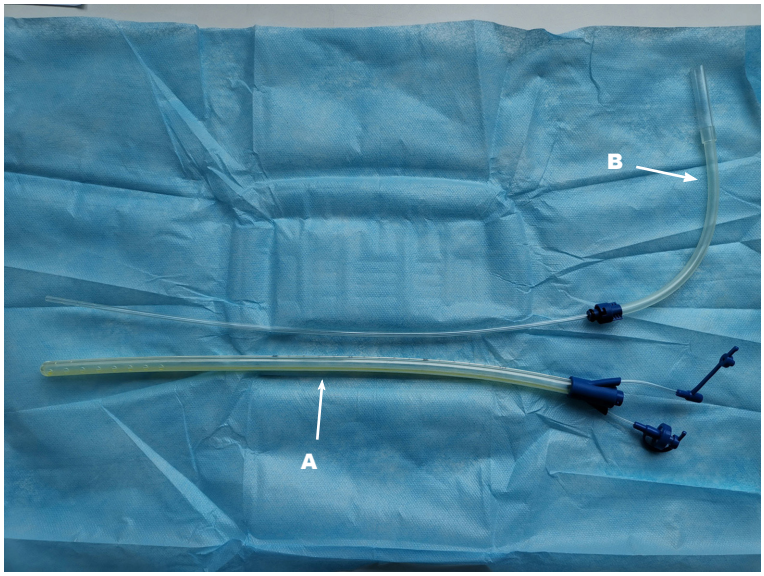


图 1　双腔引流管各组成部分示意图. 由可拆卸的2部分组成. A: 直径在18到36Fr之间的塑料盲管. 根据管的长度, 盲端沿管有14−30个侧孔, 每个侧孔的直径为5 mm; B: 内部的塑料排水管, 用于连续负压排水. B的直径约为A的一半.

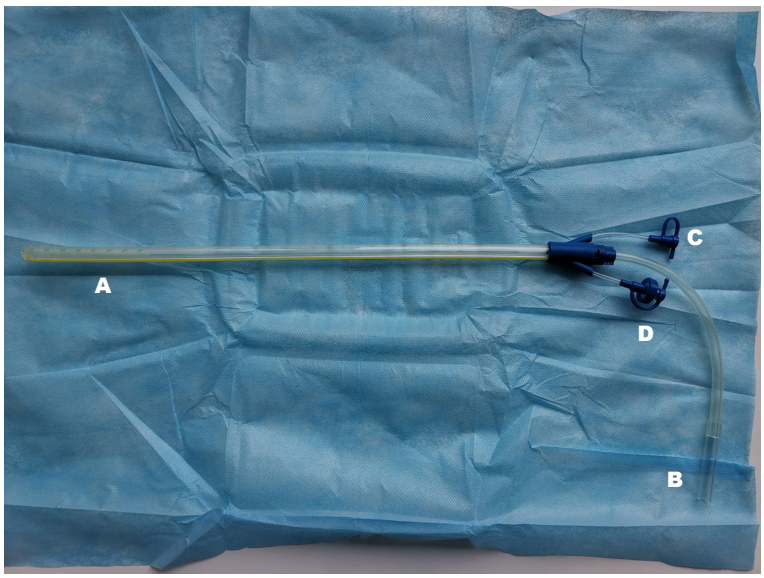


图 2　双腔流管组合示意图. A: 外套管; B: 内置的塑料排水管, 其外部接口连接负压, 用于连续负压排水; C: 连续输注灌洗液的冲洗导管; D: 进气管, 外口为0.45 μm混合纤维素酯滤膜.

管吸附在一起, 从而保证引流效果; 而且能避免持续负压吸引中, 外套管同周围组织吸附而造成的副损伤. 在冲洗并持续负压引流过程中, 观察到引流袋中收集到大量坏死组织碎片和组织颗粒, 提示嵌顿于引流管侧孔的较大块坏死组织在持续负压吸引下脱落、破碎并引流排出. 第二, 引流效率高并使感染局限化. 双腔引流管外接负压持续引流, 负压维持在不低于-0.02 MPa, 变“被动引流”为“主动引流”. 感染性胰腺坏死周围存在大量坏死组织碎片及脓液, 持续负压吸引能够有效地将这些非均质的液体和固体混合物引流出腹腔. 在大量灌洗液的稀释下, 胰周坏死及脓性组织被稀释并排出, 减小了毒素再吸收, 有利于持续性器官功能衰竭逆转. 在持续负压作用下, 胰周冲洗液局限于引流管周局部区域, 而不是向小网膜囊腔及大腹腔扩散, 进一步避免了坏死组织扩散和毒性代谢产物的吸收. 第三, 安全性高, 双腔引流管为一密闭式套管, 进气管口(如图2)有0.45 μm的MCE, 可有效的将微生物截留去除, 避免了冲洗及引流时医源性感染的风险. 第四, 有利于组织创面修复. 已经有研究表明, 早期和主动的在渗漏部位保持通畅的引流, 使坏死的空腔在短时间内塌陷, 从而控制胰腺分泌物的渗出[13]. 局部组织胰液浓度低, 有利于破裂小胰管的闭合. 清洁的胰腺创面、坏死脓腔内细菌含量低, 为

创面的修复提供了条件.

4 结论

总之, 经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流可有效治疗IPN. 它能够改善与IPN有关的器官衰竭, 使患者临床获益, 而不会产生不可预料的风险. 但由于本研究样本量少, 故对于此方法是否能降低IPN患者术后死亡率, 仍需大样本的临床研究来证实.

文章亮点

实验背景

感染性胰腺坏死(infected pancreatic necrosis, IPN)病情复杂, 并发症多, 死亡率高, 是急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)主要死因之一. 当前, 仍多采取手术治疗, 术后放置引流能够改善患者的疾病严重程度及器官功能障碍. 然而, 术后残余感染性坏死组织的引流仍是临床上的难题. 已有多种术后胰周冲洗引流方法的报道, 但是这些引流方法均存在引流不充分, 引流管容易堵塞等问题, 部分患者需要多次手术和重置引流管.

实验动机

本研究采取胰周双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流清除IPN术后残余感染坏死组织, 并与同期采用普通引流的患者相比较.

实验目标

研究胰周双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流效果是否优于普通引流管, 并且对其差异性进行分析.

实验方法

纳入铜川市人民医院肝胆胰脾外科收治的行手术治疗的IPN患者, 根据术后引流方式分为双腔引流管组和普通引流管组. 对比分析两组患者引流效果及两种引流方式的优缺点.

实验结果

普通引流管组IPN患者死亡率高. 而双腔引流管组IPN患者病情恢复更快(APACHEⅡ评分减少幅度更大), 且无再手术病例, 住院时间更短, 引流管更通畅, 能够更早的拔除引流管.

实验结论

经双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流可有效治疗IPN. 它能够改善与IPN有关的器官衰竭, 使患者临床获益, 而不会产生不可预料的风险.

展望前景

双腔引流管大容量灌洗并持续负压引流有望作为IPN术后常规的引流措施, 而替代普通引流管. 但是, 本研究中纳入患者数量偏少; 所有样本仅仅来自于单一治疗中心. 后期仍需多中心, 大数据的临床研究结果来证实.

5 参考文献

1 Brisinda G, Vanella S, Crocco A, Mazzari A, Tomaiuolo P, Santullo F, Grossi U, Crucitti A. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 541-551 [PMID: 21659951 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328346e21e]

2 Cheng Z, Abrams ST, Alhamdi Y, Toh J, Yu W, Wang G, Toh CH. Circulating Histones Are Major Mediators of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Acute Critical Illnesses. *Crit Care Med* 2019; 47: e677-e684 [PMID: 31162199 DOI: 10.1097/CCM.0000000000003839]

3 Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-750 [PMID: 22968079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d]

4 中华医学会消化病学分会胰腺病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳). 中华消化杂志 2019; 39: 721-730 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.11.001]

5 Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ahmed Ali U, van Goor H, Boermeester MA, Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg* 2016; 263: 787-792 [PMID: 25775071 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001203]

6 Sion MK, Davis KA. Step-up approach for the management of pancreatic necrosis: a review of the literature. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019; 4: e000308 [PMID: 31245622 DOI: 10.1136/tsaco-2019-000308]

7 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 2008-2023 [PMID: 30768987 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.041]

8 Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 969-975 [PMID: 9530046 DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530046]

9 Li A, Cao F, Li J, Fang Y, Wang X, Liu DG, Li F. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study. *Pancreatology* 2016; 16: 508-514 [PMID: 27083075 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.014]

10 van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2011; 98: 18-27 [PMID: 21136562 DOI: 10.1002/bjs.7304]

11 Gupta R, Shenvi SD, Nada R, Rana SS, Khullar M, Kang M, Singh R, Bhasin DK. Streptokinase may play role in expanding non-operative management of infected walled off pancreatic necrosis: preliminary results. *Pancreatology* 2014; 14: 415-418 [PMID: 25154047 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.012]

12 Raraty MG, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, Sutton R, Neoptolemos JP. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg* 2010; 251: 787-793 [PMID: 20395850 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96c53]

13 Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS, Boyce CJ, Kirkham JC, Harris TJ, Carr SM, Nelson BD, Bell DA, Barton JG, Traverso LW. Better Outcomes if Percutaneous Drainage Is Used Early and Proactively in the Course of Necrotizing Pancreatitis. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 418-425 [PMID: 26806694 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.054]

科学编辑: 张砚梁　制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print)　ISSN 2219-2859 (online)　DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 29-33

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.29

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

文献综述 REVIEW

胆胰肠结合部医源性损伤的诊疗与预防

魏玉华, 施宝民

魏玉华, 施宝民, 同济大学附属同济医院普外科 上海市 200065

魏玉华, 同济大学博士在读, 主要研究肝胆外科.

作者贡献分布: 本文综述由魏玉华完成; 施宝民审校.

通讯作者: 施宝民, 教授, 主任医师, 200065, 上海市普陀区新村路389号, 上海同济大学附属同济医院普外科. baominsph@163.com

收稿日期: 2020-10-23
修回日期: 2020-11-18
接受日期: 2020-11-26
在线出版日期: 2021-01-08

Diagnosis, treatment, and prevention of iatrogenic injury at the biliary-pancreatic-enteric junction

Yu-Hua Wei, Bao-Min Shi

Yu-Hua Wei, Bao-Min Shi, Department of General Surgery, Tongji Affiliated Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: Bao-Min Shi, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Tongji Affiliated Hospital of Tongji University, No. 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 200065, China. baominsph@163.com

Received: 2020-10-23
Revised: 2020-11-18
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

The biliary-pancreatic-enteric junction is prone to a variety of diseases, including calculi, inflammatory thickening, and tumors, which are easy to cause stenosis or obstruction and need timely treatment. Due to the complex anatomy and unique pathophysiological characteristics of the site, iatrogenic injuries are easy to occur during various examinations or treatment operations, and the injuries are often hidden and not easy to find intraoperatively. If not treated early, the injuries often cause serious consequences with a high mortality. Therefore, it is of great significance to study the causes, diagnosis, treatment, and prevention of iatrogenic injury at the biliopancreatic junction. This article will discuss the prevention, diagnosis, and treatment of iatrogenic injury at the biliary-pancreatic-enteric junction and summarize our diagnosis and treatment experience.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary-pancreatic-enteric junction; Iatrogenic injury; Diagnosis and treatment; Prevention

Citation: Wei YH, Shi BM. Diagnosis, treatment, and prevention of iatrogenic injury at the biliary-pancreatic-enteric junction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 29-33
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/29.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.29

摘要

胆胰肠结合部好发多种疾病, 包括结石、炎性增厚以及肿瘤等, 容易引起狭窄或梗阻, 需要及时进行处理治疗. 由于该部位复杂的解剖以及独特的病理生理特点, 在进行各种检查或治疗操作时, 容易发生医源性损伤, 而且损伤往往比较隐匿, 术中不易发现. 损伤发生后, 如果不能早期诊治, 常引起严重后果, 死亡率较高. 因此, 研究探讨胆胰肠结合部医源性损伤发生原因、诊疗以及预防, 具有重要的意义. 本文将对胆胰肠结合部医源性损伤的预防、诊断、治疗等做一论述, 总结探讨胆胰肠结合部医源性损伤的诊治经验.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆胰肠结合部; 医源性损伤; 诊断; 治疗; 预防

核心提要: 近年来, 胆胰肠结合部医源性损伤的发生率逐渐上升. 该部位损伤如果不能及时发现并妥善处理, 往往引起严重后果, 病死率较高. 因此, 首先要以预防为主. 其次, 若损伤发生, 应尽量做到早发现, 早诊断, 早处理. 对于延迟发现的损伤, 要制定合理有效的个体化治疗方案, 减少并发症, 降低病死率.

文献来源: 魏玉华, 施宝民. 胆胰肠结合部医源性损伤的诊疗与预防. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 29-33
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/29.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.29

0 引言

胆胰肠结合部由胆总管胰腺段、胰腺头部和十二指肠部分等构成[1]. 该部位解剖结构复杂, 生理功能重要, 胆汁、胰液和胃肠液体等消化液体在此汇合, 有人形象得称之为“三江汇流”[2]. 胆胰肠结合部好发多种疾病, 包括结石、炎症及肿瘤等, 容易引起梗阻性黄疸、胆管炎及胰腺炎. 其中大部分疾病需要进行有创或无创的检查和治疗. 在进行操作时, 容易造成胆胰肠结合部损伤. 故在临床上, 该部位的损伤绝大多数属于医源性损伤[3], 最常见的就是出血、穿孔, 并引起一些并发症, 如胰腺炎、胆管炎、急性胆囊炎等[4]. 且损伤常涉及多个器官, 可同时损伤胰管、胆管及十二指肠乳头等. 当造成胰腺、胆管合并伤时, 胆汁、胰液漏出混合, 胰酶激活, 混合后的消化液具有强烈腐蚀性, 形成“链式反应”, 导致周围组织进一步腐蚀, 甚至腹腔或腹膜后组织广泛出血坏死、感染及形成脓肿, 严重者威胁生命[5]. 虽然, 该部位损伤相对少见, 但损伤后症状复杂, 早期诊断有一定难度, 容易延误治疗, 产生严重后果. 近年来, 随着内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)以及腹腔镜、胆道镜等技术的广泛开展, 胆胰肠结合部损伤的发生率也逐渐上升[5]. 在临床上, 胆胰结合部损伤的诊疗及预防越来越引起重视.

1 胆胰肠结合部损伤的原因

1.1 疾病因素 胆胰肠结合部生理功能复杂, 同时也是多种疾病的好发部位, 如胆总管末端结石、胆管炎、壶腹乳头肿瘤以及壶腹乳头瘢痕性增生等疾病. 这些疾病均可能导致胆胰肠局部水肿、充血、炎性改变, 引起管道狭窄或梗阻, 影响肝脏、胰腺和(或)十二指肠乳头的功能, 造成梗阻性黄疸或胰腺炎[2]. 患者此部位出现问题时, 机体也往往处于慢性消耗状态, 低蛋白血症、炎症等更加重了组织的水肿. 所以, 在进行手术或检查操作时, 极易造成该部位的损伤.

1.2 解剖因素 胆胰肠结合部解剖结构复杂, 大部分结构位于腹膜后, 解剖层次较深, 各种管道交汇, 周围神经、血管密布, 进行操作时不易暴露, 且常存在解剖变异, 包括胆胰管汇合异常, 壶腹部乳头周围憩室等. 这些变异的存在是造成医源性损伤的主要原因之一[6].

1.3 术者因素 胆胰肠结合部手术或检查操作对术者的经验及技术要求比较高. 各种检查或治疗操作都有造成损伤的可能, 其中主要包括以下操作:

1.3.1 ERCP检查: ERCP是多种胆胰疾病的重要检查及治疗手段. 但由于操作难度大, 技术要求高, 容易发生损伤或术后并发症[7], 但即使是专家, 仍不可能做到万无一失[8]. 与其他检查或治疗手段相比, 它有更高的损伤发生率和死亡率[9]. 该操作发生的损伤主要在十二指肠壁、壶腹乳头周围、胆总管及胰腺等部位[10]. 损伤通常与内镜、导丝置入、网篮取石以及EST等操作有关. 术者在行ERCP时可能造成以下胆胰肠结合部损伤: (1)十二指肠损伤: 术者在探寻壶腹开口时, 如果内镜进镜方向错误, 用力不当, 则容易造成十二指肠损伤出血, 甚至穿孔; (2)Oddi氏括约肌损伤: 在进行EST时, 乳头肌切开过深或切开的方向偏离; 进镜或导丝置入时过于粗暴, 反复损伤乳头周围黏膜; (3)胆管或胰管损伤: 往往与导丝置入和取石网篮有关, 导丝误入胰管造成胰管损伤; 在使用网篮取石时, 结石过大, 操作过于用力, 造成胆管损伤; (4)胰腺炎: 通常由肠腔高压空气充气导致[11-13].

1.3.2 胆总管探查术: 胆道探查是确诊以及治疗胆道梗阻最直接、最常用的方法, 包括胆道镜和金属探子等. 胆总管切开探查过程中, 除了以上疾病和解剖因素外, 术者探查器械选择不当、操作过于用力, 也容易造成胆管穿孔或撕裂[4]. 另外, 术者方法选择不当, 当胆总管结石易嵌顿在胆总管末端乳头时, 术者采用直接将结石推入十二指肠的方法, 该方法容易造成十二指肠乳头损伤, 甚至胆总管或十二指肠穿孔.

1.3.3 胰腺头部局部切除: 胰腺头部良性占位、慢性胰腺炎等病变可行保留十二指肠的胰头局部切除术[14,15]. 而且随着腹腔镜技术的发展, 越来越多的胰腺头部病变, 采用腹腔镜胰腺局部切除术. 腹腔镜保留十二指肠胰头局部切除术治疗胰腺良性病变同样安全、有效[15]. 但是, 不管开腹还是腹腔镜手术, 当病变与胰管和(或)胆管距离较近时, 术者稍有不慎, 便极易造成胆胰管的损伤.

2 胆胰肠结合部损伤的诊断

2.1 损伤的术中诊断 在术中, 术者要留意是否造成胆胰

肠结合部损伤, 对有可能产生的损伤进行仔细检查, 尽量做到术中及时发现及时处理. 当出现以下情况时, 可以诊断损伤(1)术中发现淡黄色的胆汁或清亮的胰液渗出; 注入生理盐水或美蓝, 发现周围组织出现渗液或蓝染; (2)术中进行胆道造影发现造影剂外渗; (3)胆总管探查时, 发现胆道渗血或血凝块; 胆道镜检查发现明确的胆道壁破损; (4)ERCP、EST时, 发现胆胰肠结合部周围或远处积气, 包括腹膜后积气、气腹、气胸, 甚至颈部皮下气肿[4,5]; (5)当怀疑结合部后壁发生损伤时, 可做Kocher切口, 暴露并检查胆总管和十二指肠后壁, 寻找损伤部位.

2.2 损伤的术后诊断 在术后, 要严密监护患者生命体征, 注意患者的病情变化, 做到尽早发现并诊断. 当出现以下情况, 应高度警惕发生损伤的可能. (1)患者术后出现腹膜炎症状, 持续腹痛并进行性加重、腰背部疼痛、黄疸等症状; (2)腹腔引流出现淡黄色或含淀粉酶较高的引流液, 或进行T管造影发现造影剂渗入到腹腔内; (3)CT、B超检查发现胰腺周围、腹腔内或腹膜后有积液、积气等表现[10]; (4)感染症状并呈进行性加重, 持续性发热; 白细胞、PCT及C反应蛋白等化验指标持续升高不降, 形成脓毒血症或感染性休克[6]; (5)血清淀粉酶和脂肪酶水平明显上升[9]; (6)术后发生低蛋白血症、低血压或休克. 术后迟发性出血较为隐蔽, 早期不易发现, 出血量较大时, 可能才引起注意[16]. 但有时低血压并不一定是损伤部位出血引起的, 如ERCP可能造成脾周血肿或肝血肿, 同样可引起低血压或休克症状[17,18], 所以, 当出现低血压或休克时, 要注意鉴别.

3 胆胰肠结合部损伤的预防与处理

3.1 损伤的预防 胆胰肠结合损伤诊断和处理都比较困难, 往往引起后果严重, 病死率较高[5]. 所以, 预防胆胰肠结合部的损伤尤为重要. 首先, 对于术者要做到, 在术前, 应仔细研究患者的影像学检查, 充分了解患者的胆胰肠结合部解剖结构, 注意是否存在的解剖变异. 在术中, 做到精细、轻柔操作. 对于 EST等高难度的有创操作, 尽可能由经验丰富的医生进行, 操作时需注意控制切口的方向、深度及长度, 尽量做到预防损伤发生. 其次, 采用相对安全的方法. 如在进行胆道探查时, 使用探条应该注意力度, 避免盲目用力, 不能顺利通过的, 尽量使用胆道镜, 在可视情况下进行探查; 使用网篮取石时, 拉网取石应注意力度, 对于较大的结石, 可先行网篮或者超声碎石. 对于判断胆总管末端是否通畅, 还可采用导尿管注水的方法进行判断[4]. 另外, 会合式ERCP被证明有一定的优势, 可以有效降低胰漏发生率[19,20]. 会合式ERCP即通过腹腔镜, 将导丝由胆囊管切口插入或者经过经皮穿肝内胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)置入, 导丝到达壶腹部与十二指肠内的内镜导丝会合, 将内镜导丝引导进入胆总管. 再者, 可以采取相关的预防治疗措施. 有回顾性研究[21,22]证明ERCP术后胰体或胰尾置入胰腺支架可有效降低发生ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)的风险. 还有一些研究[23-26]证实消炎痛栓、生长抑素可显著降低高危患者PEP的发生率.

3.2 损伤的术中处理 对于术中确诊的胆胰肠结合部医源性损伤, 术者应高度重视, 进行及时的判断, 妥善处理, 一般能取得的良好的效果[27]. 早期处理对于治疗胆胰肠部损伤具有重要意义. 在腹腔镜或开腹手术中, 如果观察到淡黄色胆汁或清亮的胰液流出, 要仔细检查, 找到受损部位, 进行损伤修补; 对于不能靠单纯修补的严重损伤, 应行胆肠吻合术, 甚至胰十二指肠切除术. 在ERCP术中, 若造影发现造影剂漏出或术中影像学检查发现胰腺周围、腹膜内、腹膜后积气或气胸等情况, 应该立即停止操作, 判断损伤的位置与程度, 若损伤不严重, 且位置明确, 可以放置覆膜金属支架及鼻胆管引流. 对于较严重损伤应行开腹手术, 进行修补, 并放置引流管和(或)T管引流. 若未能明确损伤位置, 也应该放置腹腔引流管T管.

3.3 损伤的术后处理 对于术后发现的损伤处理, 因为损伤的个体化差异大, 情况复杂, 故对具体的处理措施仍有不同意见. 损伤的术后处理应根据损伤的具体情况, 包括损伤部位、程度、诊断时间及患者的机体状况等, 制定个体化治疗方案[4]. 朱永强等[6]认为, 早期确诊穿孔的患者, 应该立刻行外科手术治疗, 不推荐保守治疗. 他认为保守治疗可能缓解患者早期症状, 使医生放松警惕, 同时穿孔后往往合并腹腔内感染, 随着时间的推移, 容易导致组织炎性黏连加重, 增加手术修补穿孔的难度, 延误最佳手术时机. 手术治疗应尽量明确穿孔位置, 行修补术, 或行十二指肠憩室化及空肠造瘘术, 并对周围感染组织清创. 但清创时因患者炎症重, 解剖结构紊乱, 应警惕术中大出血. 术后留置双套管冲洗引流胆汁、胰液[5]. 使用负压封闭引流对于治疗胆胰肠结合部损伤具有很好的效果[28]. 对于延迟发现的损伤, 王坚等[2]认为, 此时损伤部位周围组织处于炎症, 坏死期, 机体容易发生脓毒血症. 故不应行过大的重建吻合术, 否则, 极易产生吻合口漏, 加重患者的病情, 而应行控制性手术, 包括胆胰分流术、腹腔引流、十二指肠憩室化以及空肠营养等措施, 待到机体稳定、感染得到控制后, 再行胆胰通路的重建手术. 但无论哪一种手术方案, 其核心都是避免或尽量降低损伤区域胰液、胆汁、十二指肠等液体混合, 保证胆胰液流出道的通畅, 降低消化液

对周围组织的进一步损伤. 要积极检测患者感染指标, 及时更换升级抗生素, 控制感染, 避免发生脓毒血症. 同时, 还要注意加强患者的营养支持治疗.

4 结论

胆胰肠结合部医源性损伤应该引起足够的重视, 如果不能及时发现并妥善处理, 往往引起严重后果, 病死率较高. 因此, 要注重胆胰肠结合部医源性损伤的预防. 若损伤发生, 应尽量做到早发现, 早诊断, 早处理. 对于延迟发现的损伤, 要根据患者损伤的情况, 制定合理有效的个体化治疗方案, 以取得最佳的损伤治疗效果, 减少并发症, 降低病死率.

5 参考文献

1 董家鸿. 胆胰肠结合部外科-一个值得重视和研究的领域. 中国实用外科杂志 2010; 5: 332-333
2 王坚, 王伟. 胆胰肠结合部疾病的诊治策略. 世界华人消化杂志 2018; 26: 6-10 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i22.1329]
3 黄志强. 胆胰结合部-外科“遗忘”的角落. 中国实用外科杂志 2010; 5: 6-8
4 吴涛. 医源性胆胰结合部损伤的临床分析. 肝胆胰外科杂志 2016; 28: 222-223 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2016.03.013]
5 林汉, 姜洪池. 胆胰肠结合部医源性损伤的诊断与治疗. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2015; 4: 7-10 [DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2015.06.001]
6 朱永强, 汪涛, 程龙, 谭震, 余前军. ERCP相关胆胰十二指肠结合部穿孔11例诊治分析. 中国普外基础与临床杂志 2018; 25: 58-62 [DOI: 10.7507/1007-9424.201805095]
7 Cappell MS, Friedel DM. Stricter national standards are required for credentialing of endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography in the United States. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3468-3483 [PMID: 31367151 DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3468]
8 Krutsri C, Kida M, Yamauchi H, Iwai T, Imaizumi H, Koizumi W. Current status of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3313-3333 [PMID: 31341358 DOI: 10.3748/wjg.v25.i26.3313]
9 Katzarov AK, Dunkov ZI, Popadiin I, Katzarov KS. How to measure quality in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Ann Transl Med* 2018; 6: 265 [PMID: 30094251 DOI: 10.21037/atm.2018.05.01]
10 彭承宏. 胆胰肠结合部医源性损伤的术中发现与处理. 中国实用外科杂志2013; 5: 24-27
11 Funatsu E, Masuda A, Takenaka M, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, Kobayashi T, Sakai A, Yagi Y, Yoshida M, Arisaka Y, Okabe Y, Kutsumi H, Azuma T. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis. *Kobe J Med Sci* 2017; 63: E1-E8 [PMID: 29434167]
12 Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 4019-4042 [PMID: 31413535 DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.4019]
13 Elmunzer BJ. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc* 2017; 29: 749-757 [PMID: 28636774 DOI: 10.1111/den.12908]
14 Beger HG. Benign Tumors of the Pancreas-Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection-the Challenge Facing Surgeons. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 562-566 [PMID: 29299757 DOI: 10.1007/s11605-017-3644-2]
15 Liang B, Chen Y, Li M, Dong X, Yao S, Liu T. Total laparoscopic duodenum-preserving pancreatic head resection for solid pseudopaillary neoplasm of pancreas: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15823 [PMID: 31124984 DOI: 10.1097/MD.0000000000015823]
16 Lee MH, Tsou YK, Lin CH, Lee CS, Liu NJ, Sung KF, Cheng HT. Predictors of re-bleeding after endoscopic hemostasis for delayed post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3196-3201 [PMID: 27003996 DOI: 10.3748/wjg.v22.i11.3196]
17 Lee R, Huelsen A, Saad N, Hodgkinson P, Hourigan LF. Splenic Injury Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 11: 241-249 [PMID: 28559784 DOI: 10.1159/000468515]
18 Al Momani L, Karar S, Shipley LC, Locke A, Swenson J. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Induced Splenic Injury in a Patient With Sleeve Gastrectomy. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618779417 [PMID: 29977934 DOI: 10.1177/2324709618779417]
19 Swahn F, Regnér S, Enochsson L, Lundell L, Permert J, Nilsson M, Thorlacius H, Arnelo U. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with rendezvous cannulation reduces pancreatic injury. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6026-6034 [PMID: 24106403 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6026]
20 García-Cano J, Viñuelas Chicano M, Del Moral Martínez M, Muñiz Muñoz M, Murillo Matamoros C, Suárez Matías M, Valiente González L, Martínez Pérez T, Martínez Fernández R, Gómez Ruiz CJ, Pérez García JI, Morillas Ariño J. Pancreatic stent insertion after an unintentional guidewire cannulation of the pancreatic duct during ERCP. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 416-420 [PMID: 29685042 DOI: 10.17235/reed.2018.5230/2017]
21 García-Cano J, Viñuelas Chicano M, Del Moral Martínez M, Muñiz Muñoz M, Murillo Matamoros C, Suárez Matías M, Valiente González L, Martínez Pérez T, Martínez Fernández R, Gómez Ruiz CJ, Pérez García JI, Morillas Ariño J. Pancreatic stent insertion after an unintentional guidewire cannulation of the pancreatic duct during ERCP. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 416-420 [PMID: 29685042 DOI: 10.17235/reed.2018.5230/2017]
22 Mukai S, Itoi T. Selective biliary cannulation techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures and prevention of post- endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 709-722 [PMID: 26782710 DOI: 10.1586/17474124.2016.1143774]
23 He X, Zheng W, Ding Y, Tang X, Si J, Sun LM. Rectal Indomethacin Is Protective against Pancreatitis after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 9784841 [PMID: 29861721 DOI: 10.1155/2018/9784841]
24 Inamdar S, Han D, Passi M, Sejpal DV, Trindade AJ. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 67-75 [PMID: 27612923 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.034]
25 Thiruvengadam NR, Forde KA, Ma GK, Ahmad N, Chandrasekhara V, Ginsberg GG, Ho IK, Jaffe D, Panganamamula KV, Kochman ML. Rectal Indomethacin Reduces Pancreatitis in High- and Low-Risk Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2016; 151: 288-297.e4 [PMID: 27215656 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.048]
26 Wang G, Xiao G, Xu L, Qiu P, Li T, Wang X, Wen P, Wen J, Xiao X. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and

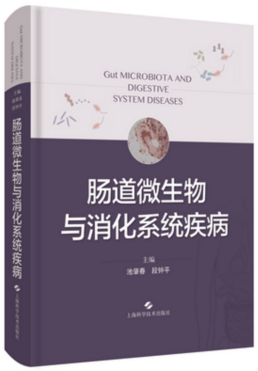
hyperamylasemia: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2018; 18: 370-378 [PMID: 29550097 DOI: 10.1016/j.pan.2018.03.002]
27 王坚, 徐孙旺. 正确把握胆管损伤的修复时机. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 260-262 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.02.010]
28 霍景山, 陈务民, 吴日钊, 吴岷翰, 庄志浩, 卢彦川, 陶世明. 腹腔内应用负压封闭引流治疗严重胆胰结合部损伤. 创伤外科杂志 2017; 1: 17-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2017.01.005]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 34-40

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.34

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

文献综述 REVIEW

血管紧张素-II与急性胰腺炎

黄子俊, 吕永才, 雷静静, 刘 琦

黄子俊, 贵州医科大学 贵州省贵阳市 550004

吕永才, 镇宁布依族苗族自治县人民医院消化内科 贵州省镇宁县 561200

雷静静, 贵州医科大学附属白云医院消化内科 贵州省贵阳市 550014

刘琦, 贵州医科大学附属医院消化内科 贵州省贵阳市 550004

黄子俊, 硕士研究生, 研究方向为胰腺疾病诊治.

基金项目: 贵阳市白云区科技计划项目, No. [2017]50; 贵阳市科技局大健康科技合作计划项目, No. [2018]1-72.

作者贡献分布: 黄子俊对此文作出主要贡献; 此课题由黄子俊、吕永才、雷静静及刘琦设计; 本论文写作由黄子俊与吕永才完成.

通讯作者: 雷静静, 副教授, 550014, 贵州省贵阳市白云区刚玉街108号, 贵州医科大学附属白云医院消化内科. 1330858@163.com

收稿日期: 2020-10-14
修回日期: 2020-11-17
接受日期: 2020-12-07
在线出版日期: 2021-01-08

Angiotensin-II and acute pancreatitis

Zi-Jun Huang, Yong-Cai Lv, Jing-Jing Lei, Qi Liu

Zi-Jun Huang, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Yong-Cai Lv, Department of Gastroenterology, Zhenning Buyi and Miao Autonomous County People's Hospital, Zhenning 561200, Guizhou Province, China

Jing-Jing Lei, Department of Gastroenterology, Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550014, Guizhou Province, China

Qi Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Guiyang Baiyun District Science and Technology Bureau, No. [2017]50; Science and Technology Program of Guiyang Municipal Bureau of Science and Technology, No. [2018]1-72.

Corresponding author: Jing-Jing Lei, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Baiyun Hospital of Guizhou Medical University, No. 108 Gangyu Street, Baiyun District, Guiyang 550014, Guizhou Province, China. 1330858@163.com

Received: 2020-10-14
Revised: 2020-11-17
Accepted: 2020-12-07
Published online: 2021-01-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common acute abdominal diseases in the digestive system. The total mortality of AP is about 5%-10%; however, the mortality of severe acute pancreatitis (SAP) is about 30%-40%. In recent years, the overall mortality rate of AP has not changed much, but the incidence rate of AP is increasing year by year. AP has become the second major cause of hospitalization in department of gastroenterology, and also is one of the most expensive diseases. According to the revised Atlanta classification criteria in 2012, AP can be divided into mild acute pancreatitis (MAP), moderate severe acute pancreatitis (MSAP), and SAP. About 60% of AP cases are MAP, which is often self-limited, has no complications, and is associated with a low mortality rate; however, about 30% of AP patients had MSAP, about 10% of which could get worse to turn to SAP. Persistent organ failure (POF) is the main cause of the progression of SAP, and also is the main cause of death in the early stage of AP. Pancreatic necrosis with secondary infection is the main cause of death in the late stage of AP. The progression and prognosis of AP are closely related to the early treatment and intervention, but the complicated pathogenesis of AP affects the efficacy of early treatment. Since the pathogenesis of AP has not been fully elucidated, there is a lack of specific treatment. At present, the pathogenesis of AP is generally recognized as "cascade waterfall of leukocyte over-activation-inflammatory factors", "intestinal bacterial translocation and secondary attack", "apoptosis", "pancreatic microcirculation disorder", *etc.* These theories indicate that the pathogenesis

of AP is a complex and multifactorial pathophysiological process. In recent years, the role of angiotensin-Ⅱ (Ang-Ⅱ), an active substance in the renin-angiotensin system, in the occurrence and development of AP has gradually attracted the attention of scholars. Therefore, an in-depth study of the relationship between Ang-Ⅱ and AP may contribute to the clinical understanding and treatment of AP. In this paper, we review the relationship between Ang-Ⅱ and AP.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Angiotensin-Ⅱ; Acute pancreatitis; Pathogenesis; Renin-angiotensin system

Citation: Huang ZJ, Lv YC, Lei JJ, Liu Q. Angiotensin-Ⅱ and acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 34-40
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/34.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.34

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见急腹症之一, AP的总死亡率约5%-10%. 而重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的死亡率约30%-40%. 近年来AP的总体死亡率变化不大, 但AP的发病率却在逐年上升. 在胃肠科的住院患者中, AP已然成为患者住院的第二大病因, 是住院花费最高疾病之一, 故应该引起临床重视. 根据2012年亚特兰大分类标准修订版本, 并根据AP的严重程度将其分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及SAP, 其中约60%病例是MAP, 病情为自限性, 恢复良好, 几乎不产生任何并发症, 死亡率极低; 然而大约30%的患者会发生MSAP, 约10%会发生SAP, 持续器官衰竭(persistent organ failure, POF)是SAP主要决定因素, 也是早期死亡的主要原因, 胰腺坏死继发感染是后期AP的主要死因, 死亡率极高. AP病情进展及预后与疾病的早期治疗及干预息息相关, 而AP的发病机制的复杂性又影响着疾病的早期治疗的疗效, 但目前AP的发病机制尚未完全阐明, 故缺乏特异性治疗, 现今公认发病机制有“白细胞过度激活-炎性因子级联瀑布学说”、“肠道细菌移位与二次打击学说”、“细胞凋亡学说”、“胰腺微循环障碍学说”等, 这些理论的提出表明AP的发病机制是复杂、多因素参与的病理生理过程. 近年来, 肾素-血管紧张素系统中的活性物质-血管紧张素Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, Ang-Ⅱ)在AP发生发展中的作用逐渐受到学者们的重视. 因此深入研究Ang-Ⅱ与AP的关系可能有助于临床进一步认识及治疗AP, 本文就Ang-Ⅱ与AP的关系进行如下综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血管紧张素-Ⅱ; 急性胰腺炎; 发病机制; 肾素-血管紧张素系统

核心提要: 肾素-血管紧张素系统中的活性物质—血管紧张素Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, Ang-Ⅱ)在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发生发展中起着至关重要的作用. 深入研究Ang-Ⅱ与AP的关系可能有助于临床进一步认识及治疗AP.

文献来源: 黄子俊, 吕永才, 雷静静, 刘琦. 血管紧张素-Ⅱ与急性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 34-40
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/34.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.34

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织的自身消化、水肿、出血甚至坏死, 伴或不伴有其他器官功能改变的炎症性疾病, 临床上大多数患者的病程可呈自限性, AP的总死亡率约5%-10%[1-5], 其中SAP的死亡率约30%-40%[6,7]. 根据2012年亚特兰大分类标准修订版本[8], 并根据AP的严重程度将其分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP), 其中约60%病例是MAP, 约30%的患者会发生MSAP, 约10%会发生SAP, 持续器官衰竭(persistent organ failure, POF)是AP患者早期死亡的主要原因, 胰腺坏死继发感染是后期AP患者的主要死因, 死亡率极高[9-11]. AP病情进展及预后与疾病的早期治疗及干预息息相关, 而AP的发病机制的复杂性又影响着疾病的早期治疗的疗效, 但目前AP的发病机制尚未完全阐明, 故缺乏特异性治疗, 现今公认发病机制有“白细胞过度激活—炎性因子级联瀑布学说”[12]、“肠道细菌移位与二次打击学说”[13]、“细胞凋亡学说”[12]、“胰腺微循环障碍学说”[14]等, 这些理论的提出表明AP的发病机制是复杂、多因素参与的病理生理过程. 近年来的研究表明, 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中的活性物质-血管紧张素Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, Ang-Ⅱ)在AP的发生发展中起着至关重要的作用(图1)[15-17].

1 Ang-Ⅱ概述

Ang-Ⅱ是由8个氨基酸组成的线状小肽, 它是RAS中最主要的生物学活性物质之一, 主要由血管紧张素Ⅰ(angiotensin-Ⅰ, Ang-Ⅰ)在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的作用下生成, 并通

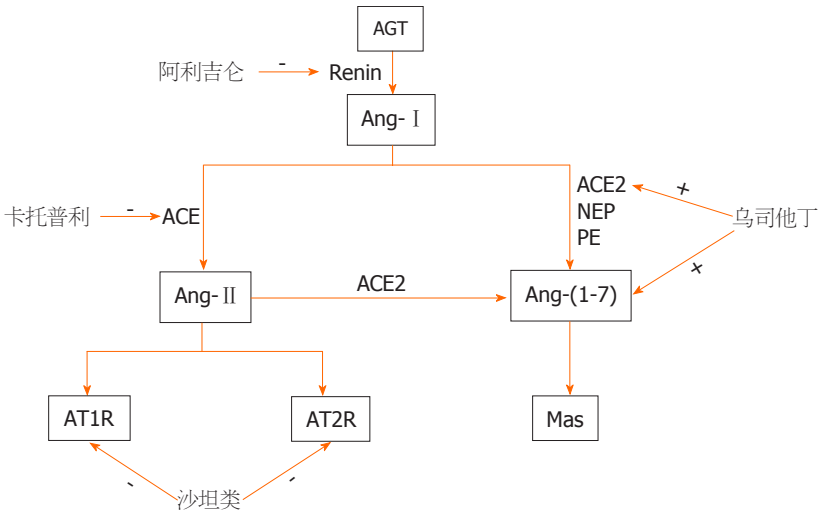


图 1　针对血管紧张素Ⅱ活性各位点的急性胰腺炎治疗方法示意图. Renin: 肾素; AGT: 肾素血管紧张素原; Ang-Ⅰ: 血管紧张素Ⅰ; Ang-Ⅱ: 血管紧张素Ⅱ; ACE: 血管紧张素转换酶; ACE: 血管紧张素转换酶2; AT1R: 血管紧张素Ⅱ受体1; AT2R: 血管紧张素Ⅱ受体2; Ang(1-7): 血管紧张素(1-7).

过与血管紧张素Ⅱ受体1(Ang-Ⅱ type1 receptor, AT1R)、血管紧张素Ⅱ受体2(Ang-Ⅱ type2 receptor, AT2R)、血管紧张素Ⅱ受体3(Ang-Ⅱ type3 receptor, AT3R)和血管紧张素Ⅱ受体4(Ang-Ⅱ type4 receptor, AT4R)结合发挥作用[17,18]. 一般认为Ang-Ⅱ与AT1R结合会导致血管收缩、氧化应激和炎症介质释放等, 而刺激AT2R时, 其效应与AT1R相对, 与AT3R和AT4R结合的功能尚不清楚. 目前有学者认为当激动AT3R时, 可能与血管收缩有一定联系, 而激动AT4R可能与细胞记忆、回忆有关, 同时也可能影响血流动力学和钠潴留, 但具体机制尚不清楚[15]. Ang-Ⅱ还可在氨基肽酶A的作用下通过其N末端切割形成七肽的血管紧张素-Ⅲ(angiotensin-Ⅲ, Ang-Ⅲ), Ang-Ⅲ与多种血管紧张素受体(包括AT1、AT2和AT3受体)相互作用而与Ang-Ⅱ相似, 但作用机制较Ang-II弱[18,19]; 且Ang-Ⅱ在ACE2的作用下形成血管紧张素(1-7) [angiotensin(1-7), Ang(1-7)], 但Ang(1-7)主要由Ang-Ⅰ在ACE2的作用形成, 即组成新轴ACE2-Ang(1-7)-Mas, 并拮抗经典轴ACE-Ang-Ⅱ-AT1, 认为新轴对AP具有潜在的保护作用[20,21].

2　Ang-Ⅱ在循环RAS中的生成

AP是一种炎症反应疾病, 会使机体持续处于应激状态, RAS主要由炎症级联反应激活[16,22]. 循环RAS激活后, 肾小球系膜细胞分泌肾素, 将肝脏合成的血管紧张素原转化为Ang-Ⅰ, 随后ACE在肺循环及其他血管内皮细胞中产生, 将Ang-Ⅰ转化为Ang-Ⅱ, 同时在其他一些酶的作用下Ang-Ⅱ还可以产生其他一些活性物质, 如Ang-Ⅲ, Ang(1-7)等, 这是经典ACE介导的Ang-Ⅱ生成途径. 除上述经典途径外, 研究表明循环RAS中可能至少还有两条Ang-Ⅱ产生的途径[12]: (1)直接由激肽释放酶, 组织蛋白酶G等催化Ang-Ⅰ转换为Ang-Ⅱ; (2)通过组织纤溶酶原激活物、组织蛋白酶G等酶作用下将血管紧张素原催化形成Ang-Ⅱ[23,24]. 因此, 当循环RAS被激活后, 至少将沿着上述三个路径生成许多Ang-Ⅱ.

3　Ang-Ⅱ在胰腺局部的表达

在1991年Chappell等[25]首次在犬的胰腺组织中检测到Ang-Ⅱ、血管紧张素原, 且发现胰腺局部Ang-Ⅱ的浓度高于外周血Ang-Ⅱ的浓度, 表明犬的胰腺组织中存在局部Ang-Ⅱ的生成, 随后研究中再次首次报道大鼠胰腺腺泡AR42J细胞系表达ACE-Ang-Ⅱ-AT1R轴的全部组分, 包括: 肾素、血管紧张素原、ACE和AT1aR、AT1bR、AT2R; 在1997年Leung等[26]报告了大鼠的胰腺中存在局部RAS, 并且发现AT1和AT2受体的表达主要在血管内皮和胰腺导管系统的上皮中, 而在腺泡中浓度较低, 后来该小组应用蛋白质印记法、半定量反转录-PCR以及免疫组化等实验方法证实在大鼠实验性AP中胰腺局部RAS相关基因及合成蛋白表达增加; 随后Tahmasebi等[27]在人的胰腺组织局部也发现RAS存在, 并发现RAS通过旁分泌产生的Ang-Ⅱ可能直接影响胰腺局部血流和胰岛B细胞功能, 故认为Ang-Ⅱ在调节胰腺内分泌、外分泌功能方面可能有重要作用. 综上这些发现支持胰腺存在完整RAS, 其作用主要由Ang-Ⅱ介导.

4　Ang-Ⅱ在AP中的作用机制

4.1　Ang-Ⅱ与胰腺微循环障碍　AP为炎症性疾病, 炎症反应激活RAS, 进一步产生其重要的活性产物Ang-Ⅱ, 且Ang-Ⅱ、AT1R的表达主要在血管内皮和胰腺导管上

皮细胞中, Ang-Ⅱ与AT1R结合, 将引起胰腺的微动脉收缩, 使胰腺发生缺血、缺氧, 最终导致胰腺发生血管收缩、毛细血管淤血和局部贫血, 反过来Ang-Ⅱ与AT1R结合后引起炎症因子如白介素-6、肿瘤坏死因子-α、白介素-10等的释放, 导致该过程恶性循环[28-31]. Pan等[31]研究表明大鼠模型的AP中发现缬沙坦通过阻断Ang-Ⅱ与AT1R结合抑制胰腺微循环障碍和炎症反应, 使胰蛋白酶活性降低, 从而使AP的病情得到改善. 陈强等[32]使用高渗盐水也证实通过抑制醛固酮、Ang-Ⅱ的分泌, 对AP引起的微循环障碍有改善作用.

4.2 Ang-Ⅱ与促炎症介质 在AP的炎症应答过程中, 致炎因子和氧化应激触发共同的信号传导通路, 主要通过丝裂原活化蛋白激酶/核因子激活, 导致炎症的级联扩增, 进而加重AP的进展[15,33,34]. 而致炎因子和氧化应激触发在RAS激活途径中主要由Ang-Ⅱ与AT1R结合介导. 汤伟胜等[35]与任勇等[36]最近研究表明AP患者血清中白介素-6、白介素-8、白介素-10、CRP、肿瘤坏死因子-α等炎症介质含量较正常人高, 且AP患者血清Ang-Ⅱ的浓度与血清白介素-6、白介素-8、白介素-10、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α浓度呈正相关, 证实了RAS激活是导致全身炎症反应持续进展的重要因素.

4.3 Ang-Ⅱ与氧自由基 AT1受体是一种G蛋白偶联受体, 通过激活磷脂酶A、磷脂酶C、磷脂酶D或蛋白激酶C而引起作用, 在胰腺组织中广泛存在, 当Ang-Ⅱ与AT1受体结合时,通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADH/NADPH)产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS诱导的氧自由基释放最近在某些病理条件下已被证实, 包括AP, 氧自由基会对胰腺组织进行攻击, 导致胰腺坏死[15,17]. 一项研究使用夹竹桃麻素(一种强效的NADPH抑制剂)的研究发现ROS蛋白生成明显受到抑制, 说明Ang-Ⅱ诱导的氧自由基相关疾病如AP由NADPH氧化酶介导, 同时促进细胞因子的活化并产生大量氧自由基, 引起细胞坏死或凋亡, 造成胰腺及胰腺外脏器的功能障碍甚至衰竭[37]. 值得注意的是, 应用血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)可以减轻ROS的产生和随后的氧化应激, 已经成为在多种疾病中进行氧化应激管理的良好候选药, 但在AP临床应用中暂未得到推广.

研究者们还发现黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)和线粒体中ROS, 也能致使Ang-Ⅱ诱导NADPH氧化酶激活, 产生大量的氧自由基[15]. 在一项高血压合并痛风(痛风患者服用黄嘌呤氧化酶抑制剂)研究中发现与单纯高血压患者相比, 学者们发现前者血管内皮活性减低, 如血管内皮生长因子浓度减少[37]. 线粒体已经被证明为真核细胞中ROS的来源, 线粒体中ROS产生由线粒体ATP敏感钾通道介导, 研究者们使用鱼藤酮(ATP敏感钾通道抑制剂)抑制线粒体膜去极化时, 在牛的主动脉内皮细胞中, 也观察到了P物质、血管内皮生长因子合成减少[38]. 综上分析认为Ang-Ⅱ致使的NADPH氧化酶激活所致氧自由基的产生也由XOD和线粒体中ROS来激活, 虽未在AP的研究中进行相关报道研究, 但也许为未来AP治疗提供新的理论依据.

4.4 Ang-Ⅱ与胃肠激素 研究认为胰腺局部RAS激活与其他胃肠激素分泌存在负反馈调节的机制, 故胰腺局部RAS激活使胰液分泌减少, 进而反馈引起胃肠激素大量分泌, 如缩胆囊素或其他胃肠激素, 刺激已损伤的胰腺继续分泌胰酶, 加重AP病情[39].

5 Ang-Ⅱ相关拮抗剂在AP中的运用现状

5.1 肾素抑制剂 肾素作为RAS级联反应首环节限速酶, 对Ang-Ⅱ的生成起重要调控作用. 阿利吉仑是直接肾素抑制剂, 对肾素具有很高的亲和力, 能与肾素活性位点结合阻断其催化活性. 从RAS的源头阻断Ang-Ⅰ、Ang-Ⅱ的产生, 目前阿利吉仑被批准用于治疗高血压, 其对AP的炎症病变及损伤也具有一定保护作用. 黄元龙等[40]在大鼠AP模型中通过阿利吉伦(肾素抑制剂)抑制Ang-Ⅱ的生成, 抑制了核因子-κB、信号转导通路, 从而抑制肿瘤坏死因子-α生成, 使得胰腺水肿、出血、坏死得到改善, 故认为阿利吉伦通过抗炎作用AP进展.

5.2 ACE抑制剂 ACE抑制剂能抑制Ang-Ⅰ向Ang-Ⅱ转化, 对AP具有潜在的治疗作用, ACE抑制剂卡托普利预处理, 可降低Ang-Ⅱ生成和AT1R表达, 抑制Rho相关蛋白激(Rho-associated protein kinase, Rho/ROCK)通路, 降低胰和肺组织病学评分, 保护AP及相关的肺损伤, 但卡托普利预处理后, 只有ROCK2的表达急剧下降, 而ROCK1的表达略有下降[41]. El-Ashmawy等[28]再次证明, 用卡托普利(Captopril, CAP)和甲基强的松龙(Methylprednisolone, MP)预处理均显示胰腺细胞组织病理学改变的改善, 如胰腺水肿减轻, 腺泡细胞变性改善, 炎性细胞渗透减少, 这些结果与以往的研究一致. 目前血管水肿是这类药物公认的不良反应, 据报道ACEI引起的血管水肿的发生率从0.1%到1.0%不等. ACEI血管水肿是一类效应, 并不是剂量依赖性的, 因此, 症状可在最初剂量后几小时至10年内随时发生. Gorsane等[42]在一个临床案例中也发现这一点, 他们在停用卡托普利后, 血管性水肿减轻. ACEI血管水肿的病理生理学仍有争议, 钙激活钾通道亚基α-1的共同变异被认为与ACEI或ARB治疗引起的血管水肿的风险有关[43], 故ACE抑制剂

的使用可能诱发AP.

5.3 AT1受体拮抗剂 ARB包括AT1R、AT2R拮抗剂(沙坦类)等. ARB拮抗AT1R在RAS末端的受体水平抑制, 由AT1R介导的细胞内NADH/NADPH氧化酶的活性, 从而减少ROS的产生. AT1受体阻制剂缬沙坦是一种非肽竞争性拮抗剂, 能高度选择性阻断AT1受体, 从而导致Ang-Ⅱ的不利影响. 缬沙坦因其安全性高、疗效高、耐受性高、作用时间长、副作用小等优点, 广泛应用于治疗和预防高血压、冠心病等心血管疾病. Pan等[31]在大鼠模型的AP中发现缬沙坦通过阻断Ang-Ⅱ与AT1R结合抑制胰腺微循环障碍和炎症反应, 使胰蛋白酶活性降低, 从而使AP的病情得到改善. 一项基于瑞典人群的病例对照研究表明, 血管紧张素-Ⅱ受体阻制剂对AP的风险有保护作用[30]. Bostanci等[5]的实验表明, 坎地沙坦可通过改善AP中的胰腺微循环障碍来减轻胰腺组织水肿、炎症和腺泡细胞坏死, 还证明坎地沙坦可降低胰腺组织明胶酶B的表达, 抑制明胶酶B的表达可能导致AP中粒细胞和炎症反应的减少.

5.4 其他 Yang等[45]研究证明Ang-Ⅱ预处理的人类脐带间充质干细胞通过抑制炎症、减少胰腺损伤和促进SAP中的胰腺血管生成, 这种新的靶向治疗可能有利于SAP的治疗. 乌司他丁为一种蛋白酶抑制剂, 是临床使用最早的抗自由基药物之一, 可稳定溶酶体膜, 抑制溶酶体酶的释放, 在治疗AP过程中有举足轻重的作用, 产生作用主要是通过上调Ang-(1-7)和ACE2的表达来重建RAS的平衡, 从而改善细胞凋亡, 显著改善胰腺病理, 可能也具有AP临床治疗潜力[46]. 血液净化可有效清除血液中的细胞因子、炎症介质、内毒素等中小分子毒性物质和代谢产物, 调节水、电解质和酸碱平衡, 有助于改善机体各重要器官功能, 避免多器官功能障碍的发生, 对SAP患者进行连续性血液净化治疗, 其炎性指标及RAS指标明显下降, 其在改善RAS和炎症因子激活以及疗效方面均优于基础治疗[47-49]. 研究表明在AP发病72 h内行连续性血液净化可以尽早干预并控制炎症的级联放大反应, 乌司他丁联合早期连续静脉-静脉血液滤过模式序贯治疗SAP可发挥协同治疗作用, 降低由此造成的各脏器损害, 有效抑制酶促反应和全身炎性级联反应, 调整炎症反应平衡, 改善血清炎性细胞因子水平, 促进患者症状及体征缓解, 预防局部并发症, 缩短病程, 改善预后[50].

6 Ang-Ⅱ与遗传性AP的关系

遗传性胰腺炎是指发生在20岁以下并至少有两位近亲发生胰腺炎的病人[51]. 近几十年来, 将遗传多态性与炎症性疾病相关的研究引起了广泛关注, 当然包括AP. 该领域研究结果表明应该对易患胰腺炎(包括AP、慢性胰腺炎)的个体进行基因改变筛查, 以便于分娩时进行预防措施. 随着miRs(一种小型的非编码RNA)和其他表观遗传控制机制的发现, 影响miR结合的RAS基因多态性(或转录靶向RAS基因的miR基因位点的遗传变异)可能是决定个体患者胰腺炎易感性的关键因素, 而在其中有学者提出RAS中活性产物升高可能起着重要诊断临床意义, 其中包括活性产物Ang-Ⅰ、Ang-Ⅱ及相关转换酶等[15], 但由于该方面研究费用昂贵导致该领域的报道少, 目前临床研究与基础研究结果存在争议, 且机制尚不清楚, 目前在临床上仍难以推行. 故以后应加大该领域研究, 可能为临床罕见病因或是特发性AP提供治疗依据.

7 Ang-Ⅱ与AP的严重程度

Ang-Ⅱ为RAS系统最重要的活性产物, 而RAS是一个调节机体血压及水电解质平衡的重要系统, 其主要激活途径是依赖于多酶促级联反应. 其中大量基础文献证实其在AP的病理生理作用, 但针对RAS在AP患者中, 是否一定浓度Ang-Ⅱ能预测SAP、多器官功能衰竭、感染性并发症、肠缺血以及死亡率仍是缺乏的,未来仍需大量研究进行证实.

8 问题与展望

AP中Ang-Ⅱ生成及它在AP病情演变中的作用机制目前还存在许多问题待阐明. 首先, 循环中Ang-Ⅱ和胰腺局部组织Ang-Ⅱ的生成之间是否存在一定关系及其具体有何联系仍未阐明. 其次, 通过何种途径阻断AP中Ang-Ⅱ活性对于AP的实验及临床治疗效果, 同时其与早期AP严重程度相关, 仍需大量的研究来证实. 再者, Ang-Ⅱ在AP中作为一个炎症反应前的因子具体通过何种途径调控其下游炎性因子的表达仍需深入探索, 且AP患者中Ang-Ⅱ与AT1R结合后由NADPH引起细胞信号传导所致氧自由基释放与线粒体氧化物和黄嘌呤氧化物介导氧自由基之间是如何调节. 最后, 遗传性AP的研究在基因水平上是否可通过基因的表观遗传修饰得以控制可能成为未来研究热点. 综上所述, 对于AP中RAS激活及其最重要的活性产物Ang-Ⅱ水平异常升高的进一步研究将有助于加深对AP发病机制的认识, 并有助于从新的角度解释AP的发病机制奠定理论基础. 而以Ang-Ⅱ介导NADPH氧化酶起细胞信号传导所致氧自由基为靶点的各种药物及基因修饰未来可能成为深入研究AP的发病机制提供新的工具, 还可能对实验和临床治疗AP有重要的指导.

9 参考文献

1 Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 479-496 [PMID: 31138897

DOI: 10.1038/s41575-019-0158-2]
2 Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015; 386: 85-96 [PMID: 25616312 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8]
3 Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 539-548 [PMID: 23859492 DOI: 10.1111/apt.12408]
4 Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 175-184 [PMID: 30482911 DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5]
5 Bostanci H, Sahin TT, Dikmen K, Dikmen AU, Yuksel O, Gulbahar O, Poyraz A, Tekin E. Candesartan mediates microcirculation in acute necrotizing pancreatitis. *Bratisl Lek Listy* 2015; 116: 270-275 [PMID: 25773957 DOI: 10.4149/bll_2015_052]
6 Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S, Vincze Á, Illés A, Szabó I, Pár G, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Rakonczay Z, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Novák J, Crai S, Hritz I, Góg C, Sümegi J, Golovics P, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Müller M, Papp Z, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One* 2016; 11: e0165309 [PMID: 27798670 DOI: 10.1371/journal.pone.0165309]
7 Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH. Acute Pancreatitis: Revised Atlanta Classification and the Role of Cross-Sectional Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W32-W41 [PMID: 26102416 DOI: 10.2214/AJR.14.14056]
8 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
9 Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA; Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256: 875-880 [PMID: 22735715 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778]
10 Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-820 [PMID: 20540942 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010]
11 Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2016; 16: 698-707 [PMID: 27449605 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.004]
12 Hsieh WY, Chang TH, Chang HF, Chuang WH, Lu LC, Yang CW, Lin CS, Chang CC. Renal chymase-dependent pathway for angiotensin II formation mediated acute kidney injury in a mouse model of aristolochic acid I-induced acute nephropathy. *PLoS One* 2019; 14: e0210656 [PMID: 30633770 DOI: 10.1371/journal.pone.0210656]
13 Zhang J, Yu WQ, Wei T, Zhang C, Wen L, Chen Q, Chen W, Qiu JY, Zhang Y, Liang TB. Effects of Short-Peptide-Based Enteral Nutrition on the Intestinal Microcirculation and Mucosal Barrier in Mice with Severe Acute Pancreatitis. *Mol Nutr Food Res* 2020; 64: e1901191 [PMID: 31965752 DOI: 10.1002/mnfr.201901191]
14 Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 67 [PMID: 31046705 DOI: 10.1186/s12876-019-0989-x]
15 Chan YC, Leung PS. The Renin-angiotensin system and reactive oxygen species: implications in pancreatitis. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2743-2755 [PMID: 21644836 DOI: 10.1089/ars.2011.4071]
16 冯加锐, 潘志坚, 陈春洲, 龙浩成, 唐刚, 李磊. 胰腺局部肾素血管紧张素系统对大鼠重症急性胰腺炎时胰腺微循环的作用及机制. 中华实验外科杂志 2013; 30: 530-532 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.03.037]
17 Skipworth JR, Szabadkai G, Olde Damink SW, Leung PS, Humphries SE, Montgomery HE. Review article: pancreatic renin-angiotensin systems in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 840-852 [PMID: 21851372 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04810.x]
18 裴茂炜. 肾素-血管紧张素系统两轴及其平衡与急性胰腺炎关系的研究进展. 中国急救医学 2017; 37: 564-567 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.06.021]
19 黄元龙, 邓明明. 肾素-血管紧张素系统在急性胰腺炎中的调控作用. 世界华人消化杂志 2013; 26: 2661-2667 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i26.2661]
20 Wang Y, Wang J, Liu R, Qi H, Wen Y, Sun F, Yin C. Severe acute pancreatitis is associated with upregulation of the ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis and promotes increased circulating angiotensin-(1-7). *Pancreatology* 2012; 12: 451-457 [PMID: 23127535 DOI: 10.1016/j.pan.2012.07.017]
21 Wang J, Liu R, Qi H, Wang Y, Cui L, Wen Y, Li H, Yin C. The ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis protects against pancreatic cell damage in cell culture. *Pancreas* 2015; 44: 266-272 [PMID: 25426615 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000247]
22 郑孔林, 占强, 陈涛, 杜虎, 唐良, 陆国民, 蒋丽莎, 居峰. 血清肾素、血管紧张素Ⅱ水平变化和急性胰腺炎严重程度的关系. 实用临床医药杂志 2010; 14: 90-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.23.043]
23 Tomimori Y, Manno A, Tanaka T, Futamura-Takahashi J, Muto T, Nagahira K. ASB17061, a novel chymase inhibitor, prevented the development of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol* 2019; 856: 172403 [PMID: 31128093 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.05.032]
24 Ahmad S, Sun X, Lin M, Varagic J, Zapata-Sudo G, Ferrario CM, Groban L, Wang H. Blunting of estrogen modulation of cardiac cellular chymase/RAS activity and function in SHR. *J Cell Physiol* 2018; 233: 3330-3342 [PMID: 28888034 DOI: 10.1002/jcp.26179]
25 Chappell MC, Millsted A, Diz DI, Brosnihan KB, Ferrario CM. Evidence for an intrinsic angiotensin system in the canine pancreas. *J Hypertens* 1991; 9: 751-759 [PMID: 1655885 DOI: 10.1097/00004872-199108000-00008]
26 Leung PS, Chan HC, Fu LX, Wong PY. Localization of angiotensin II receptor subtypes AT1 and AT2 in the pancreas of rodents. *J Endocrinol* 1997; 153: 269-274 [PMID: 9166116 DOI: 10.1677/joe.0.1530269]
27 Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, Vinson GP. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol* 1999; 161: 317-322 [PMID: 10320830 DOI: 10.1677/joe.0.1610317]
28 El-Ashmawy NE, Khedr NF, El-Bahrawy HA, Hamada OB. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Captopril Compared to Methylprednisolone in L-Arginine-Induced Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1497-1505 [PMID: 29594979 DOI: 10.1007/s10620-018-5036-1]
29 Tomkötter L, Erbes J, Trepte C, Hinsch A, Dupree A, Bockhorn M, Mann O, Izbicki JR, Bachmann K. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 248-253 [PMID: 26646271 DOI: 10.1097/

MPA.0000000000000440]
30 Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lu Y, Lindblad M. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis - a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 36 [PMID: 28270103 DOI: 10.1186/s12876-017-0595-8]
31 Pan Z, Feng L, Long H, Wang H, Feng J, Chen F. Effects of Local Pancreatic Renin-Angiotensin System on the Microcirculation of Rat with Severe Acute Pancreatitis. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015; 19: 299-307 [PMID: 26170733 DOI: 10.4196/kjpp.2015.19.4.299]
32 陈强, 徐新建, 王喜艳, 杨乐, 魏德海. 高渗盐水对急性胰腺炎早期血清醛固酮、血管紧张素水平的影响. 新疆医学 2007; 37: 3-5
33 Skipworth JR, Nijmeijer RM, van Santvoort HC, Besselink MG, Schulz HU, Kivimaki M, Kumari M, Cooper JA, Acharya J, Shankar A, Malago M, Humphries SE, Olde Damink SW, Montgomery HE. The effect of renin angiotensin system genetic variants in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2015; 261: 180-188 [PMID: 24743610 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000655]
34 吴禹岑, 刘岩. 肾素-血管紧张素系统及核因子-κB在急性胰腺炎中的共同作用. 中华急诊医学杂志 2016; 25: 116-121 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.01.031]
35 任勇. 重症急性胰腺炎患者体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性与全身炎症反应及靶器官功能的关系. 海南医学院学报 2017; 23: 1492-1494+1498 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170525.005]
36 张心武, 袁庆功, 吴涛, 杨屹, 段艳霞, 陈熹. 重症胰腺炎大鼠血清和胰腺组织Ang-Ⅱ、肿瘤坏死因子-α、白介素-10水平的变化. 内科急危重症杂志 2014; 20: 407-409 [DOI: 10.11768/nkjwzzzz20140619]
37 Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, Sorrentino S, Fischer D, Manes C, Mueller M, Drexler H. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 943-948 [PMID: 17234726 DOI: 10.1161/01.ATV.0000258415.32883.bf]
38 Doughan AK, Harrison DG, Dikalov SI. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 2008; 102: 488-496 [PMID: 18096818 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.162800]
39 Grant G. Possible involvement of the local renin-angiotensin system in exocrine pancreas responses to food components. *JOP* 2001; 2: 43-49 [PMID: 11862022]
40 黄元龙, 尹青, 颜琼, 邓明明. 直接肾素抑制剂对大鼠急性胰腺炎的保护作用及机制. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1841-1847 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i13.1841]
41 Yu QH, Guo JF, Chen Y, Guo XR, Du YQ, Li ZS. Captopril pretreatment protects the lung against severe acute pancreatitis induced injury via inhibiting angiotensin II production and suppressing Rho/ROCK pathway. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 439-445 [PMID: 27638402 DOI: 10.1016/j.kjms.2016.07.008]
42 Gorsane I, Ayed TB, Aoudia R, Kaaroud H, Hamida FB, Harzallah A, Abdallah TB. Simultaneous acute pancreatitis and angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019; 30: 1479-1484 [PMID: 31929301 DOI: 10.4103/1319-2442.275498]
43 Rasmussen ER, Hallberg P, Baranova EV, Eriksson N, Karawajczyk M, Johansson C, Cavalli M, Maroteau C, Veluchamy A, Islander G, Hugosson S, Terreehorst I, Asselbergs FW, Norling P, Johansson HE, Kohnke H, Syvänen AC, Siddiqui MK, Lang CC, Magnusson PKE, Yue QY, Wadelius C, von Buchwald C, Bygum A, Alfirevic A, Maitland-van der Zee AH, Palmer CNA, Wadelius M. Genome-wide association study of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker treatment. *Pharmacogenomics J* 2020; 20: 770-783 [PMID: 32080354 DOI: 10.1038/s41397-020-0165-2]
44 Yang J, Su J, Xi SS, Ke XF, Zhu Y, Lin HP, Zeng XK, Liu BW, Zhu ML, Dai WY, Hu W. Human umbilical cord mesenchymal stem cells pretreated with Angiotensin-II attenuate pancreas injury of rats with severe acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109052 [PMID: 31176170 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109052]
45 Liu R, Qi H, Wang J, Wang Y, Cui L, Wen Y, Yin C. Ulinastatin activates the renin-angiotensin system to ameliorate the pathophysiology of severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1328-1337 [PMID: 24628092 DOI: 10.1111/jgh.12584]
46 彭清丰, 周平. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及炎性指标的影响. 临床医学工程 2015; 9: 81-82 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2015.09.1187]
47 李梦秋, 余红菊, 李良海. 连续性血液净化对重症急性胰腺炎患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及炎性因子的影响. 中国老年学 2015; 35: 630-632 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.03.026]
48 王云龙, 陈芬. 连续性血液净化对SAP患者RAAS及炎症因子的影响. 中国现代医学杂志 2017; 27: 67-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.04.014]
49 朱冉. 乌司他丁联合连续性静脉-静脉血液过滤对重症急性胰腺炎患者近期疗效和血清炎症反应的影响. 社区医学杂志 2016; 14: 41-43
50 Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Jørgensen MT. [Hereditary pancreatitis]. *Ugeskr Laeger* 2020; 182: [PMID: 32138812]
51 Aljghami ME, Amini-Nik S. Re: Examining the contribution of surrounding intact skin during cutaneous healing. *J Anat* 2020; 236: 379-380 [PMID: 31762022 DOI: 10.1111/joa.13104]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 41-47

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.41

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

CT门静脉成像指导内镜治疗胃底静脉曲张疗效

宋明全, 孙学国, 李 倩, 单体栋, 沈剑华, 刘福国, 江月萍

宋明全, 孙学国, 李倩, 单体栋, 沈剑华, 刘福国, 江月萍, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

宋明全, 副主任医师, 研究方向为肝硬化食管胃底静脉曲张炎性破裂出血的内镜治疗; 早期胃癌、结直肠癌、炎性肠病诊断和内镜治疗.

作者贡献分布: 孙学国与李倩对此文所作贡献均等; 此课题由宋明全、孙学国及单体栋设计; 研究过程由宋明全、孙学国及刘福国操作完成; 研究所用试剂及分析工具由江月萍提供; 数据分析由宋明全、单体栋及沈剑华完成; 本论文写作由宋明全完成.

通讯作者: 宋明全, 博士, 副主任医师, 266003, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科. songmingquan625@sina.com

收稿日期: 2020-10-19
修回日期: 2020-11-11
接受日期: 2020-11-26
在线出版日期: 2021-01-08

CT portography guided endoscopic injection of cyanoacrylate into gastric varices

Ming-Quan Song, Xue-Guo Sun, Qian Li, Ti-Dong Shan, Jian-Hua Shen, Fu-Guo Liu, Yue-Ping Jiang

Ming-Quan Song, Xue-Guo Sun, Qian Li, Ti-Dong Shan, Jian-Hua Shen, Fu-Guo Liu, Yue-Ping Jiang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Corresponding author: Ming-Quan Song, PhD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 59 Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. songmingquan625@sina.com

Received: 2020-10-19
Revised: 2020-11-11
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

BACKGROUND

Endoscopic therapy is undoubtedly beneficial in the management of esophageal and gastric varices (GOV), especially the recently widely performed endoscopic selective varices devascularization (ESVD). ESVD requires accurate determination of the source and destination of varices in pre-endoscopic therapy planning, as well as accurate blockade of variceal flow during endoscopic therapy. ESVD is now advocated as a safe procedure for prevention of variceal rebleeding and achieving adequate hemostasis. However, finding the source vessel or target vessel before operation is a difficult problem for each endoscopist, and there is still a lack of clinical guidance and unified standard in administering this therapy.

AIM

To evaluate the clinical efficacy of endoscopic injection of cyanoacrylate into gastric varices guided by CT portography (CTP), which could narrow down to exact vessels to be devasculated.

METHODS

In a single-center study, a retrospective cohort of 68 cirrhosis patients with esophagogastric varices undergoing endoscopic treatment were analyzed. The patients were divided into either a CTP group with 38 cases who underwent CTP before treatment by selective varices devascularization using the sandwich method, or a control group with 30 cases who were treated by sandwich method without CTP beforehand. The main outcomes assessed were rates of improvement, efficiency, overall rebleeding, and adverse events.

RESULTS

There was no difference in liver function between the two groups before and after treatment; there was no difference in Child-Pugh grade in the CTP group before and after treatment, but there was a significant difference in the control group ($P < 0.001$). The amount of glue used in the CTP group was 1.2 ± 0.4 mL, which

was significantly lower than that of the control group (2.0 ± 0.6 mL; $P < 0.001$). The number of ligation rings in the CTP group was less than that of the control group (7.2 ± 2.7 *vs* 8.7 ± 2.7, $P < 0.05$). The rate of rebleeding was significantly lower in the CTP group than in the control group [5.3% (2/38) *vs* 23.3% (7/30), $P < 0.05$]. The improvement rate in the CPT group was 65.8% (25/38), which was better than that of the control group [53.3% (16/30); $P < 0.001$).

CONCLUSION

CTP guided endoscopic injection of cyanoacrylate appears to be the preferred strategy for treatment of esophagogastric varices.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic cirrhosis; Esophagogastric varices; Variceal bleeding; CT portography; Endoscopic selective varices devascularization; Cyanoacrylate

Citation: Song MQ, Sun XG, Li Q, Shan TD, Shen JH, Liu FG, Jiang YP. CT portography guided endoscopic injection of cyanoacrylate into gastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 41-47
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/41.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.41

摘要

背景

目前内镜治疗已成为治疗食管胃静脉曲张(gastroesophageal variceal, GOV)的重要手段, 尤其是内镜下精准食管胃静脉曲张断流术(endoscopic selective varices devascularition, ESVD)在临床中得到较广泛应用. 该技术要求术前精准判断GOV的来源及去路血管, 内镜治疗术中精准封堵靶血管, 要求最大程度地止血并预防术后出血. 但是如何术前寻找封堵的GOV的来源血管即靶血管, 目前尚缺乏临床指南指导也没有统一的标准, 对于内镜医生是个需要解决的难题.

目的

观察CT门静脉成像(CT portography, CTP)指导内镜胃底曲张静脉组织胶血管内注射治疗, 精准断流的临床疗效.

方法

单中心回顾性分析68例肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 其中38例病人内镜治疗前进行了CTP, 为CTP指导治疗组; 同期治疗前未行CTP的对照组病人30例. 比较2组治疗后的改善率, 用胶量, 以及再出血率.

结果

38例CTP指导治疗组患者和对照组患者治疗前后肝功能均无差异; CTP指导治疗组患者治疗前后Child-Pugh分级无差异, 对照组治疗前后 Child-Pugh有显著差异(P<0.001); CTP组用胶量1.2 mL±0.4 mL较对照组2.0±0.6 mL明显减少(P<0.001); CTP组套扎环数7.2±2.7环比对照组8.7±2.7环减少(P<0.05); CTP组3 mo内再出血率5.3% (2/38)较对照组23.3% (7/30)减少(P<0.05); CPT组改善率65.8% (25/38), 优于对照组为53.3% (16/30) (P<0.001).

结论

CTP指导内镜胃底曲张静脉组织胶血管内注射治疗胃底静脉曲张疗效及安全性较好, 有较好的指导作用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 食管和胃静脉曲张; 曲张静脉破裂出血; CT门静脉成像; 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术; 组织胶

核心提要: 观察CT门静脉成像(CT portography, CTP)指导内镜精准断流治疗疗效. CTP可以缩小治疗范围, 聚焦靶静脉, 减少用胶量, 减少食管静脉套扎环数, 并且减少再出血率, 是内镜胃底曲张静脉精准断流治疗的参照和保障.

文献来源: 宋明全, 孙学国, 李倩, 单体栋, 沈剑华, 刘福国, 江月萍. CT门静脉成像指导内镜治疗胃底静脉曲张疗效. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 41-47
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/41.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.41

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding, EVB)是肝硬化严重并发症, 在临床上有较高的致残率和致死率[1,2]. 根据目前内镜精准治疗的要求, 应用最少的组织胶精准栓塞胃底曲张静脉起始血管, 既要有效阻断食管胃底血管曲张, 达到静脉曲张消失, 又要避免异位栓塞和脱胶出血等并发症. 提前预判起始血管精准栓塞, 是每位内镜医师所要解决的临床难题.

CT门静脉成像(CT portography, CTP)可以给门静脉及其分支的血管进行三维重建, 进一步明确胃底曲张静脉的起源支, 可以为内镜胃底曲张静脉硬化栓塞提供有利的指导. 本研究旨在通过对肝硬化食管胃底静脉曲张患者在内镜治疗前行CTP, 初步评估组织胶的注射部位, 以求减少注射曲张静脉的部位及组织胶用量.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性总结收集2015-12/2018-07在青岛大学附属医院消化内科因肝硬化行胃镜治疗或“呕血和(或)

黑便”收入院的肝硬化失代偿期合并中重度胃底静脉曲张的患者为研究对象68例, 均符合2015年中国《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南》[3], GOV型(GOV1、GOV2)食管胃静脉曲张.根据胃底静脉直径分为Ⅰ、Ⅱ度两型, Ⅰ度为静脉直径<5 mm, Ⅱ度静脉直径≥5 mm. 患者签订了胃镜检查及治疗知情同意书, 本研究通过了青岛大学附属医院医学伦理委员会同意. 排除标准为: (1)存在常规内镜检查绝对禁忌症; (2)合并肝癌和门脉癌栓; (3)患者有其他肝脏疾病; (4)以前接受过内镜硬化套扎治疗; (5)螺旋CT门脉血管成像显示曲张静脉存在胃肾、脾肾分流; (6)孤立的胃静脉曲张(isolated gastric varicose type, IGV型); (7)未签署知情同意书者. CTP指导治疗组病人38例: 胃镜治疗前进行CTP检查, 缩小治疗的范围至胃小弯近贲门处靶血管; 同期对照组病人30例: 胃镜治疗前未行CTP检查.

仪器和设备: 电子胃镜(Olympus 290, 日本), Olympus 23G注射针, 注射针头直径 0.5 mm, 针头长度4 mm, 总长度1650 mm; α-氰基丙烯酸正丁酯, 组织胶:北京康派特医疗器械有限公司0.5 mL/支, 国械注准201736545764; 碘化油注射液: 10 mL/支, 国药准字H37022398; COOK六连发套扎器 规格型号MBL-6-F, 国械注进20163225031.

CTP应用Siemens 64层螺旋CT扫描仪, 扫描参数: 管电压120kV, 管电流250 mA, 层厚5 mm, 螺距0.983. 上腹部的扫描范围为膈顶至双侧髂嵴水平. 所检查的患者都在完成上腹部CT平扫的基础上, 应用双筒高压注射器以3.0 mL/s的速率经前臂静脉留置针注入总量为80-100 mL (1.5 mL/kg)的非离子型造影剂碘海醇(300 mgI/mL), 行动脉期(20 s)、门静脉期(60 s)和平衡期(120 s)动态增强扫描.通过软件的三维重建系统观察肝门静脉主干、胃左静脉、胃短/胃后静脉等.

1.2 *方法* 内镜治疗前给予常规支持对症治疗, 贫血较重者予输血治疗. 过生化检查、影像学检查、Child-Pugh评估肝脏功能. 内镜检查与治疗前, 常规使用血管活性药物(生长抑素或特利加压素)和抗生素等. 应用“三明治夹心法”碘化油(1.0 mL)+组织胶混合物(1.0 mL)+碘化油(1.0 mL), 曲张静脉血管内注射, 触碰注射处血管变硬变白后退针, 若注射针孔有渗血, 用注射针管头端压迫止血10余秒, 无渗血后停止压迫. 判断胃底静脉断流效果, 可退镜到食管, 若曲张的静脉完全消失或者明显萎缩, 认为胃底血管充分阻断; 如果食管静脉仍曲张明显, 说明胃底断流不完全, 可重复上述步骤进行第2点的组织胶注射. 一般每次注射1- 4 点. 胃底曲张静脉硬化注射后, 应用COOK六连发套扎器自食管下段至食管中上段, 螺旋密集套扎食管曲张静脉, 至食管上段曲张静脉消失. CTP指导治疗组: 根据CTP结果, 选择胃底小弯近贲门处, 曲张静脉上源迂曲不明显, 略有隐伏的较细小静脉为靶静脉; 对照组: 根据传统夹心三明治治疗方法, 选择胃底小弯及大弯处迂曲静脉较明显的曲张静脉(图1).

疗效评估: 随访1-3 mo, 随访截点为曲张静脉消失或第2次内镜下治疗. 内镜治疗后2 wk内观察近期再发出血情况, 治疗后1 mo复查胃镜观察曲张静脉改善情况, 3 mo内观察再发出血情况. 再出血: 术后2 wk-3 mo内出现呕血或黑便, 经胃镜证实食管胃底静脉曲张破裂再出血. 不良反应: 包括术后发热、胸腹部疼痛、吞咽困难、败血症、异位栓塞、穿孔等.

术后1 mo复查胃镜观察疗效, 内镜下曲张静脉特征的评估指定由2名高年医师进行, 评估方法如下[4]: (1)显效, 食管曲张静脉减轻为中度以下红色征消失, 且胃底曲张静脉缩小超过50%; (2)有效, 食管曲张静脉减轻中度以下但红色征未消失或仅有红色征消失, 且胃底曲张静脉团块缩小25%-50%; (3)无效, 除显效和有效外均视为无效; (4)改善, 将显效和有效视为改善, 即改善例数=显效例数＋有效例数.

统计学处理 数据分析使用SPSS 26.0统计学软件, 正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用成组t检验; 计数资料以n(%)表示, 组间比较采用χ^2检验验, 检验水准$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *两组病人情况比较* CTP指导治疗组38例, 男31例, 女7例, 平均年龄51岁±11.1岁. 同期对照组患者30例, 男25例, 女5例, 平均年龄49.0岁±10.3岁, 两组年龄性别无差异; 两组肝功能Child-pugh分级、肝硬化病因以及胃底静脉曲张分级均无差异(表1).

2.2 *两组病人LDRf分型内镜表现比较* 通过内镜观察两组病人食管胃静脉曲张LDRf分型, 应用中华消化内镜学会新消化道静脉曲张记录标准[5], 分为食管静脉曲张(Le)、食管胃静脉曲张(Le, g)和胃静脉曲张(Lg). CTP指导治疗组中Le 3例, Le, g 35例; 其中静脉曲张位于食管下段(Lei)18例, 静脉曲张位于食管中下段(Lemi)12例, 静脉曲张位于全食管(Lemis)8例; 对照组患者中 Le 3例, Le, g 27例; 两组食管胃底曲张静脉所占位置比较无差异($P>0.05$). 曲张静脉直径(D): CTP指导治疗组中D1.0 cm 18例, D 1.5 cm 11例, D 2.0 cm 6例, D 3.0 cm 3例; 同期对照组患者30例; 对照组中D 1.0 cm 12例, D 1.5 cm 10例, D 2.0 cm 5例, D 3.0 cm 3例. 两组曲张静脉直径分布比较无差异($P>0.05$).

2.3 *两组治疗前后肝功能结果* CTP组治疗前后Child-Pugh分级无差异($P>0.05$); CTP组治疗前ALB 33.5 g/

表 1　两组病人一般特点

		CTP组	对照组	χ^2	*P*值
性别	男	31	25	0.060	1.000
	女	7	5		
Child-Pugh分级	A	17	13	4.041	0.133
	B	16	14		
	C	5	3		
Sarin分型	GOV1	31	25	0.036	0.851
	GOV2	7	5		
肝硬化病因	乙型肝炎	26	22	2.933	0.402
	丙型肝炎	1	2		
	酒精性	8	4		
	其他	3	2		
胃底静脉曲张分度	Ⅰ度	28	25	0.352	0.635
	Ⅱ度	8	5		

CTP: CT门静脉成像.

表 2　两组用胶量、套扎环数和出血人数比较

	CTP组	对照组	*t*值或χ^2	*P*值
用胶量(mL)	1.2±0.4	2.0±0.6	−8.975	0.000
套扎环数	7.2±2.7	8.7±2.7	−2.376	0.019
3 mo内出血人数	2/38	7/30	4.767	0.037

CTP: CT门静脉成像.

L±6.6 g/L 治疗后33.9 g/L±5.9 g/L (*P*>0.05); 治疗前TBil 26.1 mmol/L±13.7 mmol/L治疗后24.4 mmol/L±12.9 mmol/L (*P*>0.05); 治疗前ALT 27.7 mmol/L±14.3 mmol/L; 治疗后23.7 mmol/L±11.7 mmol/L *P*>0.05); 治疗前AST 34.8 mmol/L±22.7 mmol/L; 治疗后31.2 mmol/L±18.5 mmol/L (*P*>0.05); 治疗前GGT 49.8 mmol/L±49.2 mmol/L; 治疗后51.6 mmol/L±52.1 mmol/L (*P*>0.05).

对照组治疗前后Child-Pugh分级有显著差异(*P*<0.001); 对照组治疗前ALB 34.5 g/L±7.3 g/L; 治疗后34.9 g/L±6.9 g/L (*P*>0.05); 治疗前TBil 26.4 mmol/L±13.8 mmol/L; 治疗后25.0 mmol/L±12.9 mmol/L (*P*>0.05); 治疗前ALT 29.3 mmol/L±15.2 mmol/L; 治疗后24.2 mmol/L±9.7 mmol/L (*P*>0.05); 治疗前AST 35.6 mmol/L±24.3 mmol/L; 治疗后29.9 mmol/L±15.9 mmol/L (*P*>0.05); 治疗前GGT 65.5 mmol/L±84.6 mmol/L; 治疗后54.0 mmol/L±59.4 mmol/L (*P*>0.05).

2.4 两组病人用胶量、套扎环数和出血人数比较 两组用胶量比较, CTP组1.2±0.4 mL对照组2.0 mL±0.6 mL (*P*<0.001); 两组套扎环数比较, CTP组7.2±2.7环, 对照组8.7±2.7环(*P*<0.05). 3 mo内再出血率, CTP组5.3% (2/38)较对照组23.3% (7/30)减少(*P*<0.05, 表2).

2.5 改善情况 CPT组显效19例(50.0%)、有效13例(34.2%)、无效10例, 改善率为65.8% (25/38); 对照组显效8例(26.7%)、有8效例(26.7%)、无效14例, 改善率为53.3% (16/30).两组食管胃静脉曲张改善率比较, 经卡方检验发现差异有统计学意义(χ^2 = 13.152, *P*<0.001; 两组病人食管胃静脉曲张显效率、有效率的比较, 经秩和检验发现差异有统计学意义(r_s = 462.0, *P*<0.05).

3 讨论

EVB是肝硬化失代偿期最严重并发症之一, 若不经过有效治疗, 反复出血的发生率甚至可以高达70%以上[6], 早期有效的控制曲张血管破裂出血至关重要. 内镜精准曲张静脉断流术[7,8], 按照Sarin分类法适用于食管胃连通型曲张静脉即GOV1和GOV2. 内镜精准治疗方法需要内镜下准确判断胃底曲张静脉的起始静脉和末端静脉, 准确把组织胶注射到血管内. 但是起始静脉和末端静脉有多种变化, 不易单纯通过内镜判断. 精准的食管胃底静脉曲张的内镜血管栓塞不但可以减少组织胶用量, 减少脱胶溃疡出血的发生, 减少内镜治疗后并发症, 还可以

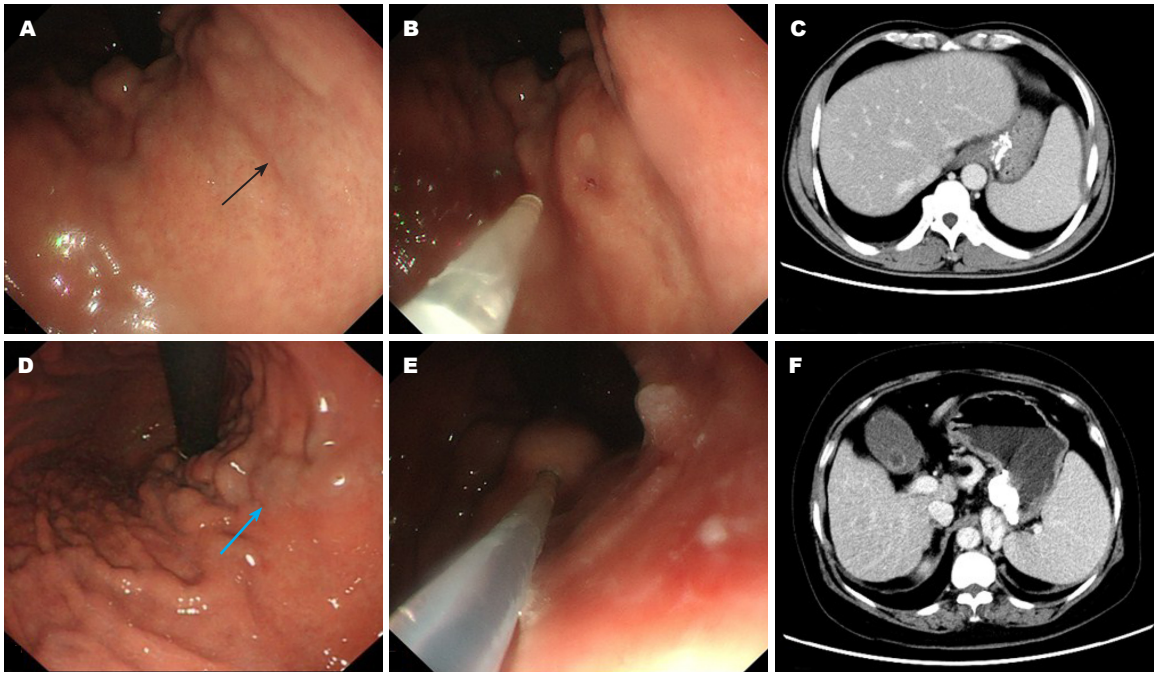


图 1　内镜治疗. A: CT门静脉成像(CT portography, CTP)指导治疗组和对照组内镜治疗胃底曲张静脉选择. CTP指导治疗组内镜治疗选择小弯侧隐伏的曲张静脉起始血管, 黑箭头所示; B: 组织胶血管内注射后无出血; C: 治疗后增强CT显示小弯侧存留组织胶较少; D: 对照组内镜选择胃底较明显迂曲静脉, 蓝箭头所示; E: 血管内注射组织胶; F: 治疗后胃小弯处显示较多组织胶.

减少治疗费用和住院时间.

CTP能充分进行三维重建, 显示门静脉血管血管及其周围血管的解剖结构, 并且有快速、无创、禁忌症少等优点. CTP对肝硬化引起的食管胃静脉曲张分型、分级上的判断与胃镜检查有较好的一致性, 辅助内镜治疗聚焦靶向血管, CTP甚至可以精确测量曲张静脉直径[9]. 在GOV1型, 胃底曲张静脉多为胃左静脉为主来供应. GOV2型, 胃左静脉、胃短静脉和(或)胃后静脉均参与胃底曲张静脉的供血, 但大部分由胃短/胃后静脉为主供血, 少部分病例伴胃/脾-肾分流[10]. CTP上曲张的胃左静脉表现为胃小弯侧点状、条状迂曲扩张的血管影, 失去其正常的解剖形态, 严重时血管可扭曲呈团状. 根据CTP的显示, 多数GOV1型胃底曲张静脉是来自贲门旁小弯侧内镜下直径较小的非显著曲张的静脉, 而胃底较大的静脉团多数是迂曲扭曲的血管球; 而GOV2型除了小弯侧曲张静脉外, 由胃短胃后参与形成的胃大弯侧迂曲静脉. 根据门静脉CTP和胃镜下曲张静脉走形, 对于存在胃/脾-肾分流的GOV2型, 可以辅助金属夹. 本研究CTP指导治疗组选择了贲门旁小弯侧起始静脉注射, 多数病人应用1 mL的碘化油组织胶混合剂单点注射就能达到较好的效果, 个别病人通过CTP评估, 曲张静脉直径较粗, 单点注射后有拔针有明显出血, 再次追加一针碘化油组织胶混合剂就可达到较好的止血效果.本研究结果显示, CTP组在用胶量明显小于对照组, 并且食管曲张静脉套扎的环数也明显减少. 对照组由于没有选择起始静脉, 多数是对明显曲张的静脉直接做血管内组织胶注射, 往往需要多点注射用胶量自然就增加了. 虽然两组治疗后均没有发生异位栓塞, 但是对照组较多的组织胶增加了脱胶出血的可能. 研究结果也显示对照组3 mo内再出血发生率(23.3%)明显超过CTP组(5.3%).

经典的黏合剂注射疗法采用碘油-组织胶-碘油的三明治夹心法, 本研究中采用改良三明治夹心法, 治疗前把等量组织胶和碘化油混合, 可以减少组织胶用量, 降低治疗费用. 我院对于食管胃底静脉曲张的治疗, 从八十年代末应用碘化油组织胶, 也逐步过渡到近年应用聚桂醇组织胶的“新三明治法”, 目前严格限制“传统三明治法”在GOV1、GOV2型病人, 对于IGV1型病人存在显著的脾肾分流或胃肾分流等情况, 更应用金属夹辅助多点组织胶血管内注射治疗. 本研究严格选择GOV1、GOV2型食管胃底静脉曲张病人, 治疗后均没有出现异位栓塞的并发症. 我们在临床中发现, 改良的碘化油组织胶混合治疗胃底静脉曲张, 可以作为造影剂明确显示栓塞血管的位置, 为再次治疗提供清晰的影像依据(图1), 可以直观的显示硬化封堵的曲张静脉血管.

近期一项超声内镜引导下细针穿刺注射组织胶血管内硬化治疗结果, 与内镜直视下血管注射相比较, 用胶量明显减少, 并发症两种治疗方法基本相似[11]. 由于内镜组织胶血管注射治疗存在组织胶外溢堵塞内镜工作通道的可能, 我院超声内镜配备数量很少, 在临床工作中, 组织胶注射过程中一旦有操作不慎, 就会出现组

织胶堵塞内镜工作通道的可能, 而被组织胶堵塞的内镜很难短时间被清洗干净, 会严重影响其他超声内镜的治疗, 所以通过超声内镜实时引导组织胶血管硬化注射治疗目前还是有较大的难度的.

本研究中CTP组应用较少组织胶治疗后对病人的肝功能影响较小, 治疗前后Child-Pugh分级、ALB、TBil、ALT、AST、GGT等结果均无明显差异; 而对照组病人治疗前后Child-Pugh分级有明显的加重.组织胶硬化治疗加重肝功能损伤的原因能否排除消化道出血肝细胞灌注不足导致的缺血性肝损伤, 具体机理仍需对更多的临床病例进行观察总结.

4 结论

通过CTP指导选择胃底曲张静脉精准治疗, 可以缩小曲张静脉起始血管的选择范围, 为提前预测组织胶血管内注射剂量提供参考, 减少组织胶用量, 减少术后肝功能进一步损伤, 在临床精准治疗胃底食管曲张静脉有较好的参考价值.

文章亮点

实验背景

通过CTP指导聚焦胃底曲张静脉精准治疗的靶血管范围, 并提前预测组织胶血管内注射剂量提供影像学参考依据, 减少术中组织胶用量, 并减少术后肝功能进一步损伤, 为临床内镜下精准治疗胃底食管曲张静脉提供参考. 目前内镜下精准食管胃静脉曲张断流术要求术前精准判断曲张静脉的来源及去路血管, 要求术中精准封堵靶血管, 最大程度地止血并预防术后出血. 但是如何术前寻找判断封堵的靶血管, 目前尚没有临床指南和统一标准作指导.

实验动机

探索一种胃底静脉曲张内镜治疗术前精准判断曲张静脉的方法, 以便在术中指导精确封堵靶血管.

实验目标

通过CT门静脉成像(CT portography, CTP)技术, 指导内镜治疗术前评估组织胶的注射部位, 以求减少注射曲张静脉的部位及组织胶用量.

实验方法

回顾性分析68例肝硬化食管胃底静脉曲张患者, 分成内镜治疗前行CTP的指导治疗组和未行CTP的对照组, 比较2组治疗后用胶量, 改善率以及再出血率等指标.

实验结果

CTP指导治疗组患者和对照组患者治疗前后肝功能及Child-Pugh分级无差异; CTP组患者的用胶量和套扎环数比较对照组患者明显减少; CTP组患者3 mo内再出血率较对照组患明显减少; CPT组患者病情改善率也优于对照组.

实验结论

CTP指导内镜胃底曲张静脉组织胶血管内注射安全性较好, 可以提高疗效, 有一定临床参考价值.

展望前景

随着3D技术的发展, CT门静脉成像技术将会更加清晰生动, CD与3D-DSA融合技术已经在临床应用, 多种图像融合的3D技术, 将会更加清晰明确地指导和评估临床医生内镜下对治疗静脉曲张的治疗.

5 参考文献

1 Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 888-908 [PMID: 30833797 DOI: 10.3748/wjg.v25.i8.888]

2 刘艳萍, 李国庆, 谢娟, 陈宏辉, 王正根, 朱理辉, 封英娟. 内镜下组织胶注射治疗肝硬化胃底静脉曲张出血的临床观察. 中南医学科学杂志 2015; 53-55+77 [DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2015.01.013]

3 中华医学会肝病分会; 中华医学会消化病学分会; 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南.实用肝脏病杂志 2016; 19: 641-656 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.05.036]

4 曹传坤, 孔德润. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术83例初步研究. 中华消化内镜杂志 2018; 35: 99-104 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.007-5232.2018.02.005]

5 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.01.001]

6 Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24: 20-42 [PMID: 29249128 DOI: 10.3350/cmh.2017.0064]

7 李坪, 魏红山, 蒋煜, 胡居龙. 精准贲门胃静脉曲张断流术:一次性治疗食管胃连通型静脉曲张的近期疗效. 内科急危重症杂志 2017; 23: 284-288,329 [DOI: 10.11768/nkjwzzzz20170407]

8 李坪, 毛羽, 李常青, 周安, 王捷, 李娜, 刘晶. 内镜下单点注射组织胶治疗GEV1胃底静脉曲张. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3109-3112 [DOI: 10.11569/wcjd.v17.i30.3109]

9 赵尚飞, 冯琨, 曲巧燕, 崔铭娟, 王艳婷, 谭军英, 宋明全. CT门静脉成像在肝硬化食管胃静脉曲张中的应用价值. 胃肠病学 2016; 21: 615-619 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.10.008]

10 Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW, Ferris MC, Sadler DJ, Gray RR, Wong JK. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1735-1746 [PMID: 28348478 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1735]

11 Bick BL, Al-Haddad M, Liangpunsakul S, Ghabril MS, DeWitt

JM. EUS-guided fine needle injection is superior to direct endoscopic injection of 2-octyl cyanoacrylate for the treatment of gastric variceal bleeding. *Surg Endosc* 2019; 33: 1837-1845 [PMID: 30259158 DOI: 10.1007/s00464-018-6462-z]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): 48-52

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i1.48

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析

宋昌群, 张雨轶, 吴 珍

宋昌群, 张雨轶, 吴珍, 浙江省金华市第二医院睡眠中心 浙江省金华市 321016

宋昌群, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文写作由宋昌群完成; 研究过程由宋昌群、张雨轶及吴珍操作完成.

通讯作者: 宋昌群, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院 songchangqunjinhua@126.com

收稿日期: 2020-11-04
修回日期: 2020-11-18
接受日期: 2020-11-26
在线出版日期: 2021-01-08

Effect of mindfulness-based stress reduction therapy on psychological status and sleep quality of elderly patients with gastroesophageal reflux disease during COVID-19 pandemic

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu

Chang-Qun Song, Yu-Yi Zhang, Zhen Wu, Sleep Center, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Chang-Qun Song, Supervisor Nurse, Jinhua Second Hospital, No. 158 Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. songchangqunjinhua@126.com

Received: 2020-11-04
Revised: 2020-11-18
Accepted: 2020-11-26
Published online: 2021-01-08

Abstract

BACKGROUND

With the increase of age, the incidence of gastroesophageal reflux disease increases in elderly patients. Due to a lack of an understanding of the disease, high psychological pressure, and other factors, the patients may develop negative emotions, which thus affects their quality of sleep.

AIM

To investigate the effect of mindfulness-based stress reduction therapy on psychological status and sleep quality of elderly patients with gastroesophageal reflux disease during the COVID-19 pandemic.

METHODS

A total of 120 elderly patients with gastroesophageal reflux disease admitted to our hospital from May 2020 to October 2020 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group with 60 patients each. Both groups were given routine medical care, such as diet care, health education, medication care, sports care, psychological care, and disease-related knowledge consultation. The observation group was additionally given mindfulness-based stress reduction therapy five times, with each intervention lasting 30 min. To ensure the completion of the study, the intervention was performed every 2 d, with each participant completing the intervention within 10 d and receiving eight times of intervention. The Depression-Anxiety-Stress Scale (DASS-21), Mood State Scale (POMS), and Pittsburgh Sleep Quality Scale (PSQI) were used for scoring before and after the intervention.

RESULTS

Compared with the scores before intervention, the scores of the dimensions of depression, anxiety, and stress and the total score of DASS-21 were significantly decreased in both groups after intervention ($P < 0.05$); the decrease in the observation group was significantly greater than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with the values before intervention, the scores of subscales

of stress and depression in both groups decreased significantly after intervention ($P < 0.05$); the changes in the observation group were significantly greater than those in the control group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the scores of subscales of ego, fatigue, energy, anger, and panic ($P > 0.05$). Compared with the values before intervention, the scores of sleep quality, sleeping time, sleeping time, sleep efficiency, sleep disorder, hypnotic drugs, and daytime dysfunction and total score of the PSQI decreased significantly in both groups after intervention ($P < 0.05$); the decrease in the observation group was significantly greater than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Mindfulness-based stress reduction therapy can effectively reduce anxiety and depression in elderly patients with gastroesophageal reflux disease during the COVID-19 epidemic, and positively improve their sleep quality.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mindfulness-based stress reduction therapy; COVID-19; Old age; Gastroesophageal reflux disease; Mental state; Quality of sleep.

Citation: Song CQ, Zhang YY, Wu Z. Effect of mindfulness-based stress reduction therapy on psychological status and sleep quality of elderly patients with gastroesophageal reflux disease during COVID-19 pandemic. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(1): 48-52

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/48.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.48

摘要

背景

老年胃食管反流病患者发生率随着年龄的增加症状将逐渐加重, 患者对该病认识不足、心理压力大等因素, 容易增加负面情绪, 进而影响睡眠质量.

目的

探讨正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析.

方法

选取2020-05/2020-10在我院收治的老年胃食管反流病患者120例, 按照随机原则分为对照组和观察组各60例. 对照组给予内科常规护理, 如饮食护理、健康宣教、用药护理、运动护理及心理护理等, 同时解答患者对疾病相关知识的咨询. 观察组在对照组基础上给予进行正念减压疗法干预5次, 每次干预时长为30 min, 为保证在完成实验, 每2 d干预一次, 每个被试的干预都在10 d内完成, 均接受了8次干预. 干预前后分别采用抑郁-焦虑-压力量表(DASS-21)、心境状态量表(POMS)和匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)进行评分.

结果

与干预前比较, 2组抑郁、焦虑、压力维度及DASS-21量表总分均下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 干预后观察组DASS-21总分及抑郁、焦虑、压力下降明显于对照组($P<0.05$). 与干预前比较, 2组紧张、抑郁分量表均下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 干预后观察组变化明显于对照组($P<0.05$); 但自我、疲劳、精力、愤怒、慌乱分量表差异无统计学意义($P>0.05$). 与干预前比较, 2组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及PSQI总分均下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 干预后观察组下降明显于对照组($P<0.05$).

结论

正念减压疗法能有效降低新冠疫情期间老年胃食管反流病患者焦虑、抑郁负面心理情绪, 并积极改善患者睡眠质量.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 正念减压疗法; 新冠疫情; 老年; 胃食管反流病; 心理状态; 睡眠质量

核心提要: 影响老年胃食管反流病患者发病因素较多, 探讨正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析, 为今后改善老年胃食管反流病患者身心健康问题提供客观数据.

文献来源: 宋昌群, 张雨轶, 吴珍. 正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(1): 48-52

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i1/48.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i1.48

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是老年患者常见疾病之一, 主要以胃内容物反流为常见症状, 严重影响患者生活质量[1]. 有研究表明, 老年GERD患者发生率随着年龄的增加症状将逐渐加重[2], 加上患者对该病认识不足、心理压力大等因素, 容易增加负面情绪, 进而影响睡眠质量. 2019年底突如其来的新冠病毒疫情给公众的身体健康造成了巨大的威胁, 病毒肆虐, 传染性强, 严重影响公众的日常生活. 心理健康教育已经在我国应对紧急公共卫生事件方案中发挥着重要作用, 良好的心理干预将有利于维护患者身心健康.

2020-01-26国家卫生健康委发布《新型冠状病毒

感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则》, 为新冠肺炎疫情期间的心理干预制定了指导原则[3]. 2020-02-18, 有学者柳叶刀子刊发表研究表明[4], 在疫情期间采取积极的心理干预进行了相关阐述, 并制定了指导方法. 但如何提供可行有效的心理干预方法仍需要进一步探索研究. 本研究采用正念减压法对新冠疫情期间老年GERD患者进行心理干预, 旨在为临床医护人员诊疗护理提供参考价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2020-05/2020-10在我院收治的老年胃食管反流病患者120例, 按照随机原则分为对照组和观察组各60例. 对照组男33例, 女27例; 年龄61-77岁, 平均年龄69.4岁±9.5岁; 病程2-10年, 平均病程6.5年±3.3年; 合并并发症: 冠心病18例, 高血压病20例, 糖尿病10例, 高脂血症12例; 文化程度: 初中及以下20例, 高中及中专30例, 大专及以上10例; 配偶情况: 已婚46例, 丧偶8例, 离异6例. 观察组男31例, 女29例; 年龄61-80岁, 平均年龄70.5岁±9.2岁; 病程2-11年, 平均病程6.8年±3.5年; 合并并发症: 冠心病22例, 高血压病16例, 糖尿病12例, 高脂血症10例; 文化程度: 初中及以下16例, 高中及中专32例, 大专及以上12例; 配偶情况: 已婚44例, 丧偶10例, 离异6例. 2组患者年龄、性别及病程等资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

纳入标准: (1)均符合老年GERD诊断标准者; (2)能正常沟通交流, 并独立完成问卷调查者; (3)经患者及家属知情同意者; (4)经医院伦理委员会批准同意者.

排除标准: (1)严重消化系统器质性疾病者; (2)腹部手术史者; (3)严重脏器功能不全者; (4)严重精神、神经系统疾病者; (5)恶性肿瘤疾病者; (6)有认知障碍、意识不清醒者; (7)合并严重躯体功能障碍者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予内科常规护理, 如少食多餐的饮食护理, 对疾病进行病因病机和诊疗的健康宣教, 服用药物的剂量和次数的护理, 餐后适当步行的运动护理, 餐后不宜立即卧床休息护理及心理疏导、安慰护理等, 同时解答患者对疾病相关知识的咨询.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上进行正念减压疗法干预, 2 d 1次, 30 min/次, 共干预8次. 具体方法如下: (1)正念呼吸训练: 要求患者躺于安静病房, 身心完全放松, 反复均匀深呼吸, 注意力集中于身体, 当患者注意力转移时, 可通过引导方式将其注意力转移到呼吸训练上, 训练10 min; (2)正念扫描身体: 呼吸训练后开始从头部对身体进行正念扫描, 将身体的生理、情绪、感触联系在一起, 逐一转向对脚部的正念扫描, 通过正念觉察心智的去向, 温和坚定的将呼吸带回到自己希望聚焦的部位上, 调和精、气、神, 做到恬淡虚无, 气定神闲, 约10 min; (3)新冠疫情正念意识训练: 要求患者讲诉新冠疫情期间自己的真实觉察, 允许焦虑、抑郁的负面情绪停留在心中, 以宽容、接纳的态度去面对新冠疫情带来的心理创伤, 鼓励患者愉快的开心生活. 约10 min. 每次正念减压训练前要向患者认真讲解注意事项和相关正念知识.

1.3 观察指标与调查方法

1.3.1 观察指标: 干预前后观察2组患者抑郁-焦虑-压力量表(DASS-21)、简式POMS心境状态量表(POMS)和匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)变化情况.

1.3.2 调查方法: 问卷调查前向患者详细讲解研究的目的、意义和注意事项, 填写问卷时对于不理解的给予指导和解释, 问卷当场回收. 具体问卷如下: (1)抑郁-焦虑-压力量表(DASS-21)该量表包括抑郁、焦虑和压力3个分量表共21个条目, 采用Likert 4级评分, 该量表具有较高的信效度, Cronbach's α系数 = 0.923[5]; (2)简式POMS心境状态量表(POMS)包含紧张、愤怒、疲劳、抑郁、精力、慌乱、自我等7个分量表共40个条目. 计分方法: 分别累计各分量表的原始分数, 计算每个分量表的T分数. TMD(情绪纷乱的总分) = 5个消极的情绪得分之和减去两个积极情绪得分之和+100. Cronbach's α系数 = 0.904[6]; (3)匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)该量表用于评定最近1 wk的睡眠质量, 包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍6个分量表共19个条目, 每个条目计分为0-3分, 累计得分为PSQI总分. 分数越高睡眠质量越差, Cronbach's α系数 = 0.895[7].

统计学处理 采用 SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验; 符合正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较或配对比较采用t检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组干预前后DASS-21量表变化比较 与干预前比较, 2组抑郁、焦虑、压力维度及DASS-21量表总分均下降, 差异有统计学意义(P<0.05); 干预后观察组DASS-21总分及抑郁、焦虑、压力下降明显于对照组(P<0.05). 见表1.

2.2 2组干预前后POMS量表变化比较 与干预前比较, 2组紧张、抑郁分量表均下降, 差异有统计学意义(P<0.05), 干预后观察组变化明显于对照组(P<0.05); 但自我、疲劳、精力、愤怒、慌乱分量表差异无统计学意义(P>0.05). 见表2.

表 1　2组干预后DASS-21量表变化比较(mean ± SD)

组别		抑郁	焦虑	压力	DASS-21量表总分
对照组	干预前	2.53 ± 1.15	2.59 ± 1.63	3.74 ± 1.85	8.90 ± 1.98
	干预后	2.26 ± 1.08[a]	2.14 ± 1.05[a]	3.02 ± 1.12[a]	7.84 ± 1.62[a]
观察组	干预前	2.57 ± 1.18	2.65 ± 1.57	3.82 ± 1.79	8.76 ± 1.95
	干预后	1.54 ± 0.89[ac]	1.76 ± 0.93[ac]	2.38 ± 0.96[ac]	6.03 ± 1.53[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 干预前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组干预后.

表 2　2组干预前后POMS量表比较(mean ± SD)

组别		紧张	愤怒	疲劳	抑郁	精力	慌乱	自我	POMS总分
对照组	干预前	4.82 ± 1.27	4.89 ± 1.78	4.15 ± 1.06	4.35 ± 1.82	10.28 ± 2.36	4.15 ± 1.36	7.89 ± 1.34	104.85 ± 12.48
	干预后	3.56 ± 1.34[a]	4.32 ± 1.39	3.93 ± 1.12	3.04 ± 1.51[a]	10.45 ± 2.45	4.32 ± 1.58	8.42 ± 1.42	101.46 ± 13.57
观察组	干预前	4.92 ± 1.32	4.76 ± 1.55	4.22 ± 1.07	4.43 ± 1.53	10.65 ± 2.83	4.26 ± 1.36	8.25 ± 1.46	103.68 ± 11.36
	干预后	2.49 ± 1.05[ac]	4.26 ± 1.24	4.17 ± 1.08	2.62 ± 1.03[ac]	10.46 ± 2.17	4.27 ± 1.2	8.39 ± 1.29	101.59 ± 10.54

[a]*P*<0.05 *vs* 干预前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组干预后.

表 3　2组干预前后PSQI量表变化比较(mean ± SD)

组别		睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	催眠药物	日间功能障碍	PSQI总分
对照组	干预前	0.84 ± 0.35	1.15 ± 0.48	0.57 ± 0.12	0.38 ± 0.12	0.85 ± 0.14	0.10 ± 0.03	1.15 ± 0.23	4.68 ± 1.37
	干预后	0.76 ± 0.34[a]	0.83 ± 0.39[a]	0.46 ± 0.13[a]	0.30 ± 0.06[a]	0.76 ± 0.15[a]	0.06 ± 0.01[a]	0.76 ± 0.15[a]	4.12 ± 1.40[a]
观察组	干预前	0.87 ± 0.41	1.22 ± 0.49	0.58 ± 0.15	0.39 ± 0.15	0.87 ± 0.13	0.12 ± 0.04	1.14 ± 0.25	4.75 ± 1.23
	干预后	0.53 ± 0.26[ac]	0.41 ± 0.09[ac]	0.33 ± 0.17[ac]	0.16 ± 0.05[ac]	0.46 ± 0.12[ac]	0.02 ± 0.01[ac]	0.43 ± 0.14[ab]	2.68 ± 1.36[ac]

[a]*P*<0.05 *vs* 干预前; [c]*P*<0.05 *vs* 对照组干预后.

2.3 2组干预前后PSQI量表变化比较 与干预前比较, 2组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及PSQI总分均下降, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 干预后观察组下降明显于对照组(*P*<0.05). 见表3.

3 讨论

新冠疫情是今年国内发生的重大公共卫生事件, 严重影响公众健康生活, 及时采取合理的心理干预可帮助度过疫情, 促进心理健康良好的发展[8]. 正念是有意识且不带任何批判的去注意当下脑海中出现的察觉, 方法较多, 正念减压疗法是其中之一, 主要通过正念冥想训练方式个体无需隐藏头脑里的任何想法, 将注意力转移都呼吸上, 形成积极的认知模式, 从而减轻压力和疼痛, 缓解病情[9]. 目前临床上关于老年GERD患者采用正念减压疗法进行心理干预报道较少. 因此, 本研究采用正念减法疗法对新冠肺炎疫情期间老年GERD患者进行的心理干预.

正念减压疗法主要是将个体的注意力完全转移到呼吸上, 分散因新冠疫情突发引起的焦虑、恐慌等负面心理[10]. 有研究表明[11], 正念减压训练的个体脑电波θ波活动明显增强, 可增加大脑的警觉性, 提高注意力和认知水平, 改善个体的情绪调节能力. 所以, 正念减压疗法能改变与情绪有关的脑区活动, 调节个体的消极情感, 促进心理健康的发展. 本研究结果表明, 采用正念减压疗法干预后, 观察组DASS-21总分及抑郁、焦虑、压力下降明显于对照组(*P*<0.05). 在POMS量表上, 紧张、抑郁分量表也明显下降, 由此可见, 正念减压疗法在新冠疫情期间能有效减轻老年GERD患者抑郁、焦虑、压力等负面心理. 研究结果与类似的研究相符合[12], 还有研究表明正念减压训练在短期内可改善睡眠质量和心理健康水平[13], 有效调节消极情绪. 所以正念减压疗法是一种精神层面的心理方法, 需要长期坚持治疗.

本研究结果表明, 经过正念减压训练后, 观察组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及PSQI总分均低于对照

组(P<0.05). 由此表明, 正念减压疗法能有效改善患者睡眠质量, 具体机制可能与改善个体心理机制和脑机制有关. 有研究表明[14], 正念减压疗法能减弱个体交感神经活动, 降低杏仁核兴奋性, 改善睡眠质量. 还有学者从心理机制进行研究表明[15], 正念减压训练能提高多巴胺和褪黑素水平, 从而调节焦虑、抑郁负面心理情绪和睡眠质量. 因此, 本研究通过正念减压疗法使患者以开放、接纳的态度和心理去调节新冠疫情时期的焦虑、抑郁心理, 与既往传统的批判、否定方式不同.

4 结论

综上所述, 正念减压疗法能有效降低新冠疫情期间老年胃食管反流病患者焦虑、抑郁负面心理情绪, 并积极改善患者睡眠质量.

文章亮点

实验背景

本研究以老年胃食管反流病患者为研究对象, 探讨正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析, 从而为临床医护人员对老年胃食管反流病患者身心健康治疗提供参考价值.

实验动机

正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析进行分析, 旨在为今后临床开展促进老年FC患者健康水平工作提供客观依据.

实验目标

旨在探讨正念减压疗法对新冠疫情期间老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量的影响分析.

实验方法

选取老年胃食管反流病患者120例, 按照随机原则分为对照组和观察组各60例. 对照组给予内科常规护理, 如饮食护理、健康宣教、用药护理、运动护理及心理护理等, 同时解答患者对疾病相关知识的咨询. 观察组在对照组基础上给予进行正念减压疗法干预5次, 每次干预时长为30 min, 为保证在完成实验, 每2 d干预一次, 每个被试的干预都在10 d内完成, 均接受了8次干预.

实验结果

干预后观察组抑郁、焦虑、压力维度及DASS-21量表总分均下降(P<0.05); 干预后观察组紧张、抑郁分量表均下降(P<0.05), 干预后观察组睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍及PSQI总分均下降, 差异有统计学意义(P<0.05).

实验结论

正念减压疗法能有效降低新冠疫情期间老年胃食管反流病患者焦虑、抑郁负面心理情绪, 并积极改善患者睡眠质量.

展望前景

在临床工作中医护人员要加强老年胃食管反流病患者心理状态和睡眠质量, 对改善患者健康具有重要意义.

5 参考文献

1 谢胜, 陈广文, 李蕾, 刘祖露, 谢洁如. 老年人胃食管反流病临床特点及诊疗. 中国老年学杂志 2017; 18: 4667-4670 [DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.112]
2 夏迪. PDCA循环护理模式在伴有焦虑抑郁状态的老年胃食管反流病患者中的临床应用价值. 贵州医药 2019; 43: 159-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.01.058]
3 马宁, 马弘, 李凌江. 《新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则》专家解析. 中华精神科杂志 2020; 53: 95-98 [DOI: 10.3760/cma.j.cn113661-20200206-00025]
4 Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7:1-2 [DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0]
5 文艺, 吴大兴, 吕雪靖, 李涵贵, 刘晓婵, 杨裕萍, 徐云轩, 赵英. 抑郁-焦虑-压力量表中文精简版信度及效度评价.中国公共卫生 2012; 28: 1436-1438 [DOI: 10.11847/zgggws2012-28-11-14]
6 祝蓓里. POMS量表及简式中国常模简介. 天津体育学院学报 1995; 1: 35-37
7 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 王爱祯, 吴宏新, 赵贵芳, 高春霓, 李万顺. 匹茨堡睡眠质量指数量表的信度和效度研究. 中华精神科杂志 1996; 29: 103-104
8 楚亚杰, 陆晔, 沈菲. 新冠疫情下中国公众的知与行——基于“全国公众科学认知与态度”调查的实证研究. 新闻记者 2020; 05: 3-13+96
9 姜金波, 任垒, 毋琳, 吴忠英, 崔迪, 王紫微, 徐梦婷, 潘颖, 杨群. 正念疗法研究.中华保健医学杂志2019; 21: 604-606
10 童丽琴. 八周简易正念减压训练对老年功能性消化不良患者焦虑抑郁和睡眠质量的改善作用. 世界华人消化杂志 2020; 28: 265-269 [DOI: 10.11569/wcjd.v28.i7.265]
11 张静巧, 张立秀. 正念减压法临床应用研究进展. 全科护理 2018; 32: 3993-3995 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2018.32.009]
12 金宁宁, 左月燃, 张昕, 唐泓源, 马煊. SARS期间138名高校隔离学生心理焦虑的干预分析. 中国心理卫生杂志 2003; 9: 598 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2003.09.005]
13 陈晓, 王昆明. 正念冥想训练对大学生心理健康和睡眠质量的干预作用. 中国健康心理学杂志 2017; 25: 276-281 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.02.031]
14 余媚, 严由伟, 林荣茂, 岑瑞庆. 正念减压疗法的神经机制及应用研究述评.福建师范大学学报(哲学社会科学版) 2012; 6: 209-216
15 陶晶晶, 陈芳, 裴大军. 正念训练干预在失眠症患者中的应用. 中华全科医学 2017; 15: 1402-1406

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年1月8日; 29(1): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 1 月 28 日　　第 29 卷　　第 2 期　　(Volume 29 Number 2)



2/2021

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
02>
9 771009 307056

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年一月二十八日 第二十九卷 第二期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年1月28日 第29卷 第2期 (总第670期)

述评

53 食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨
马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋

58 肝性脑病药物治疗进展
褚玉莹, 王雪, 戴红良

基础研究

65 lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响
方燕, 陈建欧, 郑旭旭

临床研究

75 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究
岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲

文献综述

81 缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展
魏志强

87 急性重症溃疡性结肠炎的治疗
李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明旸, 朱良如

研究快报

93 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析
王肖婷, 何建秀

病例报告

99 腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习
杨玲英, 卢强

消　　息

80　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
86　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
98　《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
104　《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

邬林泉, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 南昌大学第二附属医院肝胆胰外科东区主任. 从事肝胆胰外科临床、科研、教学工作三十余年, 对各种肝胆胰疾病有着丰富经验和较高造诣. 以《肝胆管结石病外科治疗体系的建立与创新》获得2019年江西省科技进步二等奖. 近五年主持国家及省级课题项目8项, 其中国家自然科学基金2项. 在SCI及中文核心期刊发表学术论文60余篇, 其中SCI论文20余篇. 美国匹兹堡大学访问学者, 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会委员, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会胰腺微创学组委员, 江西省研究型医院肝脏外科学分会主任委员, 江西省抗癌协会胰腺癌专业委员会副主任委员, 江西省卫生厅学科带头人培养对象. 担任《世界华人消化杂志》、《南方医科大学学报》等杂志特约审稿专家.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-01-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 2 January 28, 2021

EDITORIAL

53 Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas
Ma XL, Gu JY, Qiu JF

58 Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy
Chu YY, Wang X, Dai HL

BASIC RESEARCH

65 LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression
Fang Y, Chen JO, Zheng XX

CLINICAL RESEARCH

75 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study
Yue CY, Peng Y, Gao CB, Zhang GS, Zhang F, Dong LL

REVIEW

81 Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke
Wei ZQ

87 Treatment of acute severe ulcerative colitis
Li JR, Ling FM, Chen YD, Xu MY, Zhu LR

RAPID COMMUNICATION

93 Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy
Wang XT, He JX

CASE REPORT

99 Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature
Yang LY, Lu Q

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lin-Quan Wu, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, No 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date January 28, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 53-57

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.53

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

述评 EDITORIAL

食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨

马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋

马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200125

马欣俐, 研究方向为胃癌及胃肠间质瘤.

作者贡献分布: 本文综述由马欣俐完成; 文献资料查找由马欣俐与顾佳毅共同完成; 邱江锋审校.

通讯作者: 邱江锋, 博士, 主任医师, 200127, 上海市上海交通大学医学院附属仁济医院浦东新区浦建路160号, 胃肠外科. qjf0228@126.com

收稿日期: 2020-11-02
修回日期: 2020-11-18
接受日期: 2020-12-07
在线出版日期: 2021-01-28

Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas

Xin-Li Ma, Jia-Yi Gu, Jiang-Feng Qiu

Xin-Li Ma, Jia-Yi Gu, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Jiang-Feng Qiu, PhD, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Renji Hospital, No. 160 Pujian Road, Pudong District, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2020-11-02
Revised: 2020-11-18
Accepted: 2020-12-07
Published online: 2021-01-28

Abstract

Due to the specific tumor site, the surgical resection and reconstruction of esophagogastric junction carcinoma needs radical lymphadenectomy and the safety of anastomotic stoma. The classification and surgical approaches for esophagogastric junction carcinoma are still under debate. The Siewert classification and Nishi classification focus on the center of the tumor, and do not take the proximal or distal margin into account. The lack of accurate preoperative or intraoperative assessment of the infiltration distance of the distal esophagus may limit the decision on the surgical approach, lymphadenectomy, and reconstruction. The purpose of this paper is to put forward a new classification for esophagogastric junction carcinoma, which includes the proximal and distal margins within 5 cm from the dentate line, with the proximal margin used as the main classification basis. Tumors with a distance from the proximal margin to the dentate line more than 3 cm are classified as type Ⅰ, those less than 3 cm are classified as type Ⅱ, and those with the proximal margin below the dentate line are classified as type Ⅲ.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagogastric junction carcinoma; Classification; Surgical approach

Citation: Ma XL, Gu JY, Qiu JF. Controversy over classifications and surgical approaches for esophagogastric junction carcinomas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 53-57
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/53.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.53

摘要

食管胃结合部癌由于其肿瘤部位的特殊性, 外科手术需要同时满足淋巴结清扫范围、切缘及重建安全性, 因此在分型方式、手术径路等方面存在争议.传统的Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 这种分型没有考虑到肿瘤的上下切缘, 尤其是对食管下端的浸润距离缺乏直观的精准的术前术中评估, 因此这种分型对食管胃结合部癌手术方式、淋巴结清扫范围及重建方式的指导作用受到了一定的限制. 本文系统分析了传统的Siewert及Nishi分型

优缺点, 阐述了不同分型的规范化淋巴结清扫范围及重建方式, 并提出了一种以食管浸润长度为核心的食管胃结合部肿瘤分型的设想.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃结合部癌; 分型; 手术径路

核心提要: Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 这种分型没有考虑到肿瘤的上下切缘, 尤其是对食管下端的浸润距离缺乏直观的精准的术前术中评估, 因此这种分型对食管胃结合部癌手术方式、淋巴结清扫范围及重建方式的指导作用受到了一定的限制, 作者借此提出了一种以食管浸润长度为核心的食管胃结合部肿瘤分型的设想.

文献来源: 马欣俐, 顾佳毅, 邱江锋. 食管胃结合部癌的分型思考与手术径路探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 53-57
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/53.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.53

0 引言

食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)癌通常是指肿瘤中心位于食管胃交界线上下5 cm范围内的癌, 其中以食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)为主. 肥胖症、胃食管反流性疾病、Barrett食管等是AEG发病的主要危险因素[1]. 目前对于食管胃结合部癌的分型方式、手术径路与术式选择存在一定争议, 本文针对这两个方面进行文献复习并进行探讨.

1 食管胃结合部癌的分型

目前, 食管胃结合部癌的分型方法主要有2种: Siewert分型[2,3]和Nishi分型[4]. Siewert分型最早由德国慕尼黑大学的Siewert等人在1987年[3]提出, 并于1998年[2]以英文发表; 同年, 国际胃癌协会及国际食道疾病学会通过一系列会议, 一致决定将AEG通过肿瘤形态及肿瘤中心解剖位置, 定义为肿瘤中心在贲门近端及远端5 cm内的腺癌, 并将其称为Siewert分型, 包括: Siewert Ⅰ型肿瘤为食管下段腺癌, 其肿瘤中心位于齿状线上1-5 cm, 主要病因为食管特殊的肠上皮化生(如Barrett食管), 可向下浸润EGJ部位; Siewert Ⅱ型肿瘤为真正意义上的“贲门癌”, 其肿瘤中心位于齿状线上1 cm到齿状线下2 cm, 通常由于EGJ部位上皮化生引起, 也曾称为交界部癌; Siewert Ⅲ型肿瘤为贲门下型胃癌, 肿瘤中心位于齿状线下2-5 cm, 由贲门下方向EGJ部位和食管远端浸润[2]. 实际上Siewert Ⅰ型其肿瘤发病机制、生物学行为以及淋巴转移途径与Ⅱ型及Ⅲ型略有不同, 放射性同位素淋巴造影术显示Siewert Ⅰ型淋巴转移主要包括纵膈转移及腹腔转移, 而Siewert Ⅱ、Ⅲ型主要为腹腔、脾门、腹主动脉旁淋巴结转移[5]. 因此这三型肿瘤的手术径路选择也存在差异.

Nishi分型是由日本学者Mitsumasa Nishi于1973年提出[4], 定义为肿瘤直径≤4 cm, 且肿瘤中心位于EGJ上下2 cm范围内的恶性肿瘤, 而根据肿瘤中心与食管胃交界线的相对关系包括偏食管侧及偏胃侧两类, 具体可分为5型: E, EG, E=G, GE, G. 由于日本鳞癌发病率较高, 因此Nishi分型包含腺癌及鳞癌, 而在2018年发表的第5版日本胃癌诊疗指南[6]中, 不同部位、不同病理类型以及不同病理分期所需清扫的淋巴结范围各不相同. 目前日本Nishi方法仅在日本广泛应用, 国际上仍多参考Siewert分型.

2 食管胃结合部癌的手术径路、淋巴结清扫及手术切除范围

AEG手术的原则是在确保手术安全的前提下, 完整切除原发灶、合理且彻底清扫区域淋巴结及简单安全的消化道重建, 其手术入路包括单一左胸径路(Sweet)、左侧胸腹联合切口(left thoracoabdominal approach, LTA)、经右侧胸腹联合切口(Ivo-Leiws)、经腹食管裂孔入路(abdominal-transhiatal approach, TH)等.

在Siewert分型中, 不同分型的纵隔淋巴结转移率具有显著差别, Siewert在2006年发表的一项纳入1602例AEG患者的研究[7]中提示, 纵隔淋巴结在Siewert Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型中的转移率分别为65%、12%、6%. 由此可见肿瘤位置越高, 纵隔淋巴结转移率也随之升高, 因此这三型患者的手术径路、手术切除重建、淋巴结清扫范围各有不同. Siewert Ⅰ型的胃癌纵隔淋巴结转移率高, 其手术切除范围及手术径路可参考食管下端癌. 一项2002年发表的荷兰RCT研究[8,9]比较了106例TH径路及114例经胸径路治疗累及食管下端的贲门癌患者的预后, 结果提示围术期TH径路的患者发生肺部并发症、ICU及住院时间较短, 存在淋巴结转移的患者接受经胸径路预后更佳, 因此该项研究认为, 经胸径路对于存在纵隔淋巴结转移的Siewert Ⅰ型患者具有一定优势. 另一项有关食管鳞癌的随机对照研究[10]结果提示, 对于存在纵隔淋巴结转移的患者, Ivo-Leiws径路在淋巴结清扫方面具有一定优势, 接受此类手术的患者相较于LTA具有更好的3年无病生存率及总生存率. 因此, 2018版中国专家共识[11]中已明确提出对于Siewert Ⅰ型AEG患者推荐右胸径路, 包括Ivor-Leiws或McKeown术式. Siewert Ⅲ型肿瘤中心位于齿状线下2-5 cm, 其解剖部位相当于

胃底胃体部肿瘤, 因此有文献[2]建议Siewert Ⅲ型患者切除范围可按胃底胃体癌要求, 其重建通常通过TH径路完成. 2018版中国专家共识[11]也一致推荐经腹膈肌食管裂孔径路适用于Siewert Ⅲ型AEG.

Siewert Ⅱ型AEG被称为真正的“贲门癌”, 定义为肿瘤中心位于EGJ上方1 cm至下方2 cm之间的腺癌; 在日本Nishi分型中则主要包括EG, E=G或GE型[12], 这类肿瘤患者手术径路及切除重建方式目前尚存争议, 其主要原因在于Siewert和Nishi分类都是以肿瘤中心作为分型依据, 均没有考虑肿瘤的上下缘, 对于手术切除范围的选择存在一定局限性.

日本JCOG9502临床研究[13]是2006年发表的一项RCT研究, 旨在比较Siewert Ⅱ型、Ⅲ型AEG患者接受创伤较大的LTA是否延长其生存时间, 结果提示相较于TH径路, LTA并未提高这两类胃癌患者的预后, 而接受LTA的患者肺炎发生率较高, 且有3例于围术期死亡, 因此该项研究提前终止, 并得出了对于Siewert Ⅱ型、Ⅲ型AEG胃癌患者应选择TH径路, 避免LTA, 减小手术创伤, 降低术后并发症发生率的结论; 该项研究术后10年的随访数据[14]同样证实了类似的结论, 但该研究由于两组因素存在一定的不平衡, 下纵隔淋巴结受累的发现低于试验计划时的最初预测, 以及研究的过早结束, 使得这项试验在一定程度上受到了限制.

季加孚教授提及2019年的第13届世界胃癌大会上, 日本学者Kitagawa曾报告食管胃结合部癌各组淋巴结转移率及治疗效果的临床研究结果, 结果提示随着肿瘤累及食管的距离越来越高, 第110组淋巴结转移率从0.9%到28.6%不等, 因此肿瘤累及食管2 cm以上的患者需常规清扫第110组淋巴结[15]. 2018年第5版日本胃癌诊疗指南[6]中, 依据日本国内一项包含273个中心、3177名患者的回顾性研究[16]结果提示, 偏食管侧(E、EG、E=G)这三类分型的淋巴结清扫需根据肿瘤病理类型、疾病临床分期进行综合判断, 其中鳞癌cT1期需清扫第1、2、3、7、19、20组淋巴结及中、下纵隔淋巴结, cT2期及以上则在cT1期的基础上增加了第8a、9、11p组淋巴结及上纵隔、颈部淋巴结的清扫; 如病理结果为腺癌, 与鳞癌cT1期相比增加了第9组淋巴结的清扫, 而无需进行中纵隔淋巴结的清扫, cT2期增加了8a、11p、11d组淋巴结的清扫; 而偏胃侧(GE、G)这两类分型则仅需根据临床分期决定, 其中cT1期应清扫第1、2、3、7、9、19、20组淋巴结及下纵隔淋巴结, 而cT2期及以上在此基础上增加了第8a、11p、11d组淋巴结的清扫. 值得一提的是, 临床操作中第19、20、110、111、112组淋巴结术中通常难以区分, 因此在清扫膈肌裂孔及下纵隔淋巴结的过程中应尽可能做到整块清扫.

Siewert Ⅱ型AEG病人的手术切除范围应结合分期考虑, 对于早期AEG病人(cT1-2), 只要临床上没有怀疑胃远端淋巴结转移, 一般行包括远端食管的近端胃部分切除(限制性切除)就已足够, 4种常见重建方式包括食管胃吻合, 间置空肠单通道, 间置空肠双通道, 含抗返流的食管胃吻合(如Kamikawa)术等. 食管胃吻合术是最简单的方法, 但反流性食管炎发生率高, 在改进行管胃食管吻合后严重的反流性食管炎发生率有明显下降. 双通道重建术的反流性食管炎发生率最低, 但操作相对复杂, 重建的耗材费用也明显增加. 对于中晚期Siewert Ⅱ型病人或早期病人不符合限制性切除的条件, 切除范围及3种常见重建方式包括经胸食管部分切除和近端胃切除, 胸内食管胃吻合术; 经腹全胃切除伴远端食管切除的Roux-en-Y食管空肠吻合术, 如果经TH入路吻合困难, 可以加做经胸切口重建; 食管次全切除和全胃切除, 结肠间置重建术, 适用于肿瘤较大或以前行胃分切除的病人.

3 讨论

在实际临床操作中, 食管胃结合部癌的手术径路不仅需参考肿瘤分期、Siewert或Nishi分型, 还应考虑患者的其他情况, 包括: 肿瘤上下缘与齿状线的距离、食管组织质地是否健康、是否存在水肿、小肠系膜的肥厚程度及游离度、肠系膜血管的长度、是否存在胃或结肠手术史、是否有肺切除史等各项重要指标[17]; 其中肿瘤上缘与齿状线的距离尤为重要, 食管浸润长度既和纵隔淋巴结转移率相关, 也是决定切除重建方式的重要因素. 在新鲜手术标本上, 食道的头侧安全切缘应至少为2 cm, 否则根据Mine等的分析, 预后明显较差[18]. 另外, 食管浸润的程度评估比胃受累更重要, 因为经腹显露食管的入路和长度有限, 而胃则容易显露. 食管远端的暴露对于获得合适的食管切缘和通过经TH入路在下纵隔建立一个安全的吻合口至关重要, 只要其中有一项不能保证, 则需要考虑经胸途径, 不宜以减小手术创伤的名义过度提倡TH径路.

基于上述研究及临床实践, 我们认为, 食管下端浸润长度直接与AEG的手术径路、淋巴结清扫范围和吻合方式相关, 而传统的Siewert分型是以肿瘤中心与齿状线的距离作为分型的主要依据, 在临床实践中存在一定不足: (1)术前往往难以通过CT、钡餐造影、胃镜等检查手段获得准确的肿瘤中心位置, 更无法准确判断肿瘤中心与齿状线之间的距离, 因此术前Siewert分型对手术方式的选择的重要性有限; (2)术中外科医生的关注点主要为肿瘤的上下切缘, 多篇研究[19-22]分析Siewert Ⅱ型食管胃结合部癌的不同手术方式时将食管切除长度、

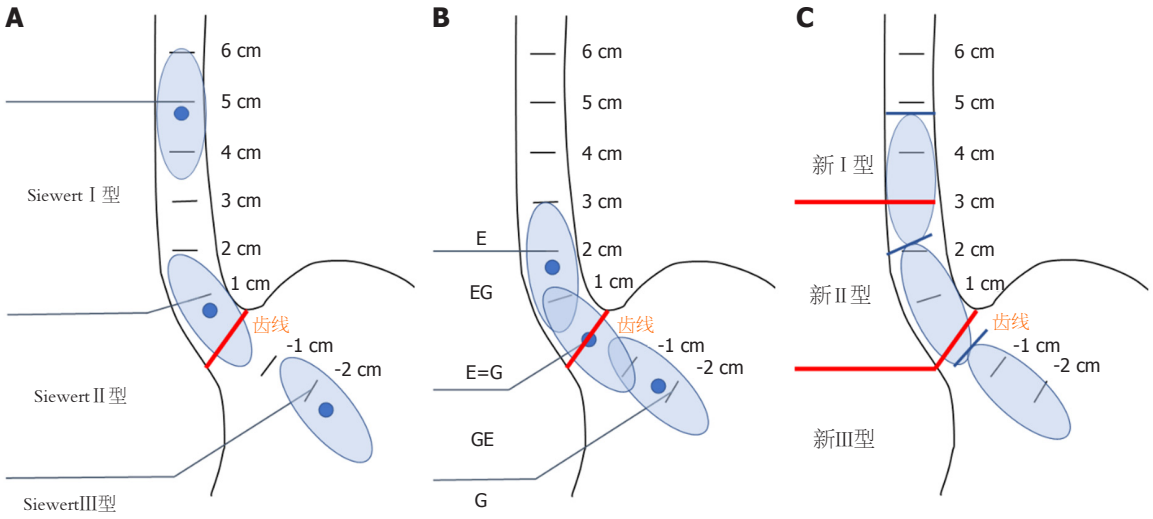


图 1　食管胃结合部癌的分型方式. A: Siewert分型示意图; B: Nishi分型示意图; C: 新分型示意图.

近端及远端切缘距离作为重要评估标准, 而并未纳入肿瘤中心位置, 2019年Siewert Ⅱ型食管胃结合部癌腔镜手术治疗中国专家共识[23]同样要求食管上切缘距离>2 cm, 且建议将上切缘的术中快速冰冻结果纳入手术常规步骤, 由此可见食管上切缘对Siewert Ⅱ型肿瘤具有重要临床评估价值; (3)对于肿瘤直径仅只2-4 cm, 肿瘤中心接近齿线上5 cm的Siewert Ⅰ型肿瘤而言, 其肿瘤上缘接近齿线上6-7 cm, 作为普外科医生在临床实践中很难遇到, 而同样肿瘤中心接近齿线下5 cm的Siewert Ⅲ型肿瘤也更接近胃体癌, 这一部分肿瘤尽管从定义上符合食管胃结合部癌, 但临床上多以食管癌或胃癌的常规诊疗流程进行胸外科或胃外科手术操作. 上述三点表明, 在实际临床操作中外科医生甚少会在术中对肿瘤中心予以准确的测量, 而术后对肿瘤标本进行肿瘤中心与齿状线的距离测量往往因为组织的回缩而影响结果, 有时候只要1 cm的测量误差就可以导致分型上的不同, 使得不同地区不同医院在报道以Siewert分型为标准的AEG时存在较大的差异, 结果缺乏可比性; 且Siewert分型纳入范围过大, 往往将部分食管下端癌及胃体癌纳入一并分析, 可能导致统计结果不准确. 因此, Siewert分型主要通过肿瘤中心作为分型依据, 存在着概念模糊、临床实际操作不便等问题.

日本的Nishi分型虽然同样通过肿瘤中心位置进行分型, 但相较于Siewert分型则更为细致、精准. 肿瘤直径≤4 cm是Nishi分型的纳入标准, 由于日本食道癌及胃癌早期筛查相对普及, 绝大部分患者在体检中即确诊食管胃结合部癌并接受相应手术, 因此以早期病例居多. 而食管胃结合部癌在西方国家发病率较低、我国人口众多导致早期筛查难以普及等因素, 患者多在出现进食哽噎感等临床症状后就诊, 此时病程已进入进展期甚至晚期, 肿瘤直径也往往>4 cm, 因此Nishi分型不符合我国国情, 也是在国际上应用较少的原因之一.

鉴于Siewert分型及Nishi分型各自的一定局限性, 以及食管下端浸润长度评估在手术选择中的重要性, 我们设想, 是否可以沿用Siewert分型的核心理念, 将肿瘤上缘、下缘与齿状线的距离作为分型的主要依据, 结合我国专家共识中推荐的食管受累距离齿状线<3 cm首选经腹膈肌食管裂孔径路, 而≥3 cm者推荐经上腹右胸径路的建议, 将肿瘤上缘、下缘距离齿状线5 cm内纳入食管胃结合部肿瘤, 肿瘤上缘距离齿状线≥3 cm者为Ⅰ型, 齿状线上<3 cm的为Ⅱ型, 齿状线下的为Ⅲ型(见图1), 既简单实用, 易于分型比较, 又有临床实际指导意义.

4 结论

传统的Siewert及Nishi分型以肿瘤中心作为分型的主要依据, 在临床实践中有一定的局限性, 而肿瘤的食管下端浸润长度在手术方式及路径选择中具有重要意义, 因此我们提出了以食管下端浸润长度为依据的分型设想, 将肿瘤上缘、下缘距离齿状线5 cm内纳入食管胃结合部肿瘤, 肿瘤上缘距离齿状线≥3 cm者为Ⅰ型, 齿状线上<3 cm的为Ⅱ型, 齿状线下的为Ⅲ型, 简单实用, 又有临床实际指导意义.

5 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
2 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]
3 Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer:

attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]
4 西满正. 关于贲门癌-食管胃交界部癌的提倡. 外科诊疗 1973; 15: 1328-1338
5 Aikou T, Shimazu H. Difference in main lymphatic pathways from the lower esophagus and gastric cardia. *Jpn J Surg* 1989; 19: 290-295 [PMID: 2779027 DOI: 10.1007/BF02471404]
6 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2020 [PMID: 32060757 DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y]
7 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275 DOI: 10.1177/145749690609500409]
8 Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, Stalmeier PF, ten Kate FJ, van Dekken H, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669 [PMID: 12444180 DOI: 10.1056/NEJMoa022343]
9 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992-1000; discussion 1000-1 [PMID: 18043101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037]
10 Li B, Hu H, Zhang Y, Zhang J, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, Ye T, Li H, Zhou J, Li Y, Shen L, Zhao K, Fan M, Zhu Z, Wang J, Xu J, Deng Y, Lu Q, Jia H, Cheng X, Li H, Zhang Y, Li C, Pan Y, Liu S, Hu H, Shao L, Sun Y, Xiang J, Chen H. Extended Right Thoracic Approach Compared With Limited Left Thoracic Approach for Patients With Middle and Lower Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Three-year Survival of a Prospective, Randomized, Open-label Trial. *Ann Surg* 2018; 267: 826-832 [PMID: 28448385 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002280]
11 国际食管疾病学会中国分会(cSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟; 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会; 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会; 中华医学会肿瘤分会胃肠肿瘤学组. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版). 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 961-975
12 Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus* 2019; 16: 1-24 [PMID: 30171413 DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9]
13 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651 [PMID: 16887481 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5]
14 Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Yoshikawa T, Iwasaki Y, Nashimoto A, Ito S, Kurita A, Mizusawa J, Nakamura K; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015; 102: 341-348 [PMID: 25605628 DOI: 10.1002/bjs.9764]
15 季加孚, 季科. 食管胃结合部腺癌外科治疗进展. 中国普外基础与临床杂志 2019; 26: 1021-1024 [DOI: 10.7507/1007-9424.201906113]
16 Yamashita H, Seto Y, Sano T, Makuuchi H, Ando N, Sasako M; Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20: 69-83 [PMID: 27796514 DOI: 10.1007/s10120-016-0663-8]
17 Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers. *Gastric Cancer* 2020; 23: 3-9 [PMID: 31691875 DOI: 10.1007/s10120-019-01022-x]
18 Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, Yamaguchi T. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 1050-1054 [PMID: 23754647 DOI: 10.1002/bjs.9170]
19 王道胜, 曹守根, 谭晓杰, 刘尚龙, 刘晓东, 牛兆建, 陈栋, 王东升, 张坚, 吕亮, 李宇, 江海涛, 郭栋, 李毅, 李泽群, 周岩冰. 机器人与腹腔镜辅助手术对Siewert Ⅱ型食管胃结合部腺癌淋巴结清扫及近期结局的影响. 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 156-163 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.02.009]
20 杨世界, 袁勇, 胡皓源, 李睿哲, 刘凯, 张维汉, 杨昆, 杨玉赏, 白丹, 陈心足, 周总光, 陈龙奇. Siewert Ⅱ型食管胃结合部腺癌经胸与经腹入路手术的预后比较-胸外科与胃肠外科联合数据分析. 中华胃肠外科杂志 2019; 22: 132-142
21 余盼攀, 张健, 孔文成, 朱阿考, 尹光, 袁美娟, 章静, 应荣超. 完全腹腔镜经腹经膈肌裂孔入路在Siewert Ⅱ型食管胃结合部腺癌根治术中的应用价值. 中华消化外科杂志 2019; 18: 587-593 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.014]
22 廖存香, 冯青, 李平昂, 钱锋, 赵永亮, 郝迎学, 唐波, 陈军, 温燕, 余佩武, 石彦. 达芬奇机器人手术系统、腹腔镜与开腹手术治疗局部进展期Siewert Ⅱ型和Ⅲ型食管胃结合部腺癌近期疗效对比研究. 中华消化外科杂志 2020; 19: 620-629 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200515-00354]
23 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. Siewert Ⅱ型食管胃结合部腺癌腔镜手术治疗中国专家共识(2019版). 中国实用外科杂志 2019; 39: 1129-1135 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.11.02]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 58-64

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.58

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

述评 EDITORIAL

肝性脑病药物治疗进展

褚玉莹, 王 雪, 戴红良

褚玉莹, 王雪, 戴红良, 锦州医科大学护理学院 辽宁省锦州市 121001

戴红良, 副教授, 主要从事重症肝病基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81700519; 辽宁省教育厅科学研究经费项目, No. JYTJCZR2020079.

作者贡献分布: 本文由褚玉莹撰写初稿; 王雪与戴红良提供修改意见; 戴红良负责最终修订与审校.

通讯作者: 戴红良, 副教授, 121001, 辽宁省锦州市凌河区松坡路3段40号, 锦州医科大学护理学院. daihongliang@jzmu.edu.cn

收稿日期: 2020–10–27
修回日期: 2020–11–28
接受日期: 2020–12–07
在线出版日期: 2021–01–28

Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai

Yu-Ying Chu, Xue Wang, Hong-Liang Dai, School of Nursing, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81700519; Scientific Research Fund Project of the Educational Department of Liaoning Province, No. JYTJCZR2020079.

Corresponding author: Hong-Liang Dai, Associate Professor, School of Nursing, Jinzhou Medical University, No. 40 Songpo Road Section 3, Linghe District, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. daihongliang@jzmu.edu.cn

Received: 2020-10-27
Revised: 2020-11-28
Accepted: 2020-12-07
Published online: 2021-01-28

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a central nervous system disease caused by serious liver diseases or various portal vein systemic circulation abnormalities. The pathogenesis and pathophysiology of HE have not been fully elucidated yet, and among others, the most important is still the theory of ammonia intoxication proposed in the 1930s. Therefore, reducing blood ammonia is currently the main therapeutic strategy for HE, along with improving nervous system function. Thanks to the clarification of the mechanism underlying ammonia-induced brain cell injury in recent years, researchers have proposed some novel therapeutic targets and related drugs. This work will make a brief summary regarding the update of HE drugs with regard to ammonia reduction, nervous system improvement, and intervention of ammonia toxicity targets.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Pharmacotherapy; Hyperammonemia; Astrocyte

Citation: Chu YY, Wang X, Dai HL. Update on pharmacotherapy of hepatic encephalopathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 58-64
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.58

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的, 因体内代谢紊乱而导致的中枢神经系统疾病. HE的发病机制和病理生理至今仍未完全阐明, 最为核心的仍然是20世纪30年代提出的氨中毒学说. 因此, 目前HE的药物治疗采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略. 同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物. 本文将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一简单总结.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝性脑病; 药物治疗; 高血氨; 星形胶质细胞

核心提要: 肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)常继发于严重肝脏疾病, 因代谢障碍而导致有毒物质滞积体内引起昏迷、意识障碍等症状, 死亡率较高. 优化HE的药物治疗策略对于提高患者及其照护者的生活质量具有积极意义.

文献来源: 褚玉莹, 王雪, 戴红良. 肝性脑病药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 58-64
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/58.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.58

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)系由肝功能不全和/或门体分流引起的一系列轻重程度不等的非特异性神经精神异常综合征. 程度较轻的HE常无明显临床症状, 只有通过神经心理测试识别; HE程度严重时则可能出现肝昏迷和死亡, 严重影响了患者本人及其照顾者的生活质量[1].

HE依据患者基础肝病类型、临床表现、疾病时程和诱因的不同, 目前主要划分为A、B、C三种类型. 其中A型发生于急性肝衰竭基础之上, 在无明显诱因的情况下, 患者可由轻度意识错乱迅速陷入深度昏迷或死亡. 脑水肿、颅内高压和脑疝是该类型HE的主要病理改变. B型患者无明显肝功能障碍, 系由门体分流所致. C型HE出现于肝硬化基础之上, 是目前临床上最为常见的HE类型, 患者可出现多种非特异性的神经精神异常表现[2-4]. 事实上, 继发于慢性肝病HE临床表现具有连续、动态变化的特征, 由轻到重可能表现为轻微型HE(minimal MHE)、显性HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)或肝昏迷. 据统计, 高达40%的肝硬化病人会发生至少一次OHE[1], 而最新一项研究显示MHE在肝硬化患者中的发生率可达59.7%[5].

HE是导致终末期肝病患者死亡的主要原因之一, 早期识别、及时治疗对于HE对于改善患者预后具有重要意义. 目前, 对于HE患者的治疗强调遵循及时清除诱因、尽快纠正患者精神神经异常、一级及二级预防的原则. 在遵循上述原则的基础上, 临床上对HE治疗的手段包括药物治疗、营养支持、人工肝治疗、肝移植等. 鉴于药物治疗在HE治疗中重要地位, 本文就近年来HE药物治疗领域所取得的研究进展进行综述和评价, 旨在为该症的临床治疗, 尤其是其药物治疗提供参考.

1 HE发病机制概况

HE的发病机制非常复杂, 迄今尚未完全阐明. 到目前为止, 关于HE发病机制, 最为核心的仍然是氨中毒学说[6]. 脑内氨浓度的大幅增加是HE的一个重要病理生理特点[7]. 人体循环中的氨主要来源于肠道细菌对蛋白质的分解产氨作用, 功能正常的肝脏可以通过尿素循环, 维持血氨浓度在一个较低的水平35-50 μmol/L. 而在肝硬化和(或)门体分流存在时, 遂导致血氨浓度的大幅度异常增高. 升高的血氨可通过自由扩散(以NH_3形式)或借助水通道蛋白、氨转运体、K^+通道及共转运体(以NH_4^+形式)等方式进入脑组织细胞, 造成一系列的神经精神损害. 目前研究发现高浓度氨主要是损害星形胶质细胞的结构和功能, 其损伤机制主要包括诱导细胞水肿、炎症、氧化应激、线粒体功能异常、细胞生物能学异常、pH值改变、膜电位改变等[8-10]. 此外, 脑内高浓度氨亦可改变神经传递过程, 引起神经系统的异常. 最新的观点认为, HE的发生发展可能与高氨血症和炎症介质协同促进脑功能障碍密切相关. 除此之外, γ-氨基丁酸学说、血浆氨基酸失衡学说、假性神经递质学说、脑内锰过载学说等也都得到了相关证据的支持[11,12].

2 HE治疗药物

基于目前对于HE发病机制的理解, HE的药物治疗采用的是以降氨为主, 辅以神经系统改善的策略. 同时, 随着近年来对于氨诱导脑细胞损伤机理的揭示, 研究人员又发现了一些新的HE治疗靶点和相关药物. 本文也将从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进展做一总结.

2.1 降氨药物

2.1.1 *肠道不吸收双糖*: 目前在临床上, 肠道不吸收双糖主要应用乳果糖、乳糖醇、拉克替醇等药物. 乳果糖(lactulose)的组成成分为半乳糖与果糖, 属人工合成的双糖(4-O-β-*D*-吡喃半乳糖基-*D*-果糖), 亦是目前HE治疗的一线药物[1]. 乳果糖可口服和保留灌肠治疗. 该药经口服后, 可在肠道被分解为乳酸和醋酸. 这两种物质使肠道环境酸化, 不利于氨的产生和吸收. 此外, 乳果糖还具有导泻功能, 促进氨排出体内, 并可防治自发性细菌性腹膜炎. 乳果糖还可改善MHE患者的预后, 提高其生活质量. 乳果糖对肝硬化HE患者还表现出强大的预防OHE发展的效应. 长期用药可最大限度预防HE的再次发作. 乳果糖的不良反应主要包括恶心、厌食、腹部绞痛、腹泻、腹胀等. 但总的来说, 这些不良反应少且不严重, 且多数为一过性, 可通过调整药物剂量将其降至最低. 加之其治疗优势远胜于其不良反应, 故目前仍是HE治

疗的主要和基础性药物[13]. 对乳果糖不耐受的患者可应用乳糖醇或其他降血氨药物, 随机双盲临床试验显示乳果糖和乳糖醇具有相似疗效[14]. 除此之外, 在治疗HE的疗效上, 拉克替醇也可替代乳果糖, 并且拉克替醇还可长期用于行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗的肝硬化患者, 以预防其HE的发作[15].

2.1.2 肠道非吸收抗生素: 肠道非吸收抗生素可减少肠道产氨细菌的数量, 降低肠道内氨的形成与吸收. 新霉素、甲硝唑、万古霉素和巴龙霉素等抗菌药物过去都曾一度用于HE的治疗. 临床实践显示这些药物的临床效果不佳, 而不良反应严重, 目前已很少使用. 目前临床上用于HE治疗的抗生素主要是利福昔明, 可用于对乳果糖不耐受患者的替代治疗, 或作为HE的二线药物使用[16]. 利福昔明是利福霉素的衍生物, 其生物利用度<0.4%, 对革兰氏阳性和阴性的需氧和厌氧菌均有效[17]. 此外, 综合考虑药效和价格两方面因素, 目前主张利福昔明与乳果糖的联合使用. 与单用乳果糖相比, 二者联合能增强疗效, 降低死亡率[18,19].

2.1.3 L-鸟氨酸L-门冬氨酸: L-鸟氨酸L-门冬氨酸(l-ornithine-l-aspartate, LOLA) 是由鸟氨酸和门冬氨酸构成的稳定盐. LOLA可通过刺激肝脏尿素循环和骨骼肌谷氨酰胺合成, 促进氨的代谢清除, 明显降低空腹及餐后血氨, 目前已批准用于高氨血症的治疗[20]. LOLA可单独应用, 亦可与乳果糖联合应用, 能改善患者HE分级和神经心理测试结果, 缩短OHE患者的住院时间, 提高其生命质量, 主要用于对HE的替代治疗或对无反应患者的常规治疗[21,22]. 尽管LOLA最初会降低血氨水平, 但其治疗的剂量和给药的持续时间, 需要进一步研究[23].

2.1.4 微生态制剂: 微生态制剂可以通过调整肠道菌群, 降低肠道细菌脲酶的活性, 从而减少氨的吸收生成, 其中益生菌是最具代表性的微生态制剂. Sharma等[24]发现益生菌能有效降低血氨水平, 并改善心理测验结果. 在改善MHE和预防OHE方面, 益生菌和乳果糖具有相似功效, 但对死亡率无明显影响[25]. 益生菌治疗HE的作用尚不确切, 因现有的证据质量低, 需要更多的试验以明确其疗效和安全性.

2.1.5 粪便菌群移植: 肝硬化病人倾向于发生肠道菌群失调, 有益菌(如毛螺菌科和瘤胃菌科)的水平会降低, 而病原菌(如肠杆菌科和链球菌科)的水平会升高. 除了使用微生态制剂外, 粪便菌群移植是改善肠道菌群, 调节血氨水平的另一有效策略. 研究显示, 粪便菌群移植可降低肝硬化复发性肝硬化患者的住院率和改善认知功能[26]. 其在预防HE的长期复发方面可能是安全的, 但是需要更大样本量, 更长时间的进一步研究来证实其疗效[27].

2.1.6 乙酰左旋肉碱: 乙酰左旋肉碱(acetyl-l-carnitine, ALC)是左旋肉碱的一种内源性酯, 具有降低血氨和脑氨的生物活性. ACL能够穿过血脑屏障, 其乙酰基可用于线粒体脂肪酸氧化. 同时, ALC也参与合成膜磷脂, 为星形胶质细胞提供能量, 从而为周围神经元提供代谢支持[28]. 之前有研究表明, 左旋肉碱可降低肝硬化患者的血浆氨水平, 改善认知功能[29]. 而最近一项Cochrane系统评价显示, 与安慰剂相比, ALC能有效降低血氨水平, 提高血清白蛋白水平, 并对MHE患者显示出很好的治疗效果[30]. 由于现有证据中存在设计和执行中的缺陷导致研究质量低, 研究人员需要进一步的随机临床试验来评估其安全性和耐受性.

2.1.7 苯甲酸钠: 因肾脏对氨的清除能力低下, 苯甲酸钠通过与甘氨酸结合形成马尿酸, 从而促进氨的排出. 当苯甲酸盐与甘氨酸结合时, 每摩尔苯甲酸盐可去除1摩尔氮. 目前关于苯甲酸钠的应用情况的数据还比较缺乏. 一项旨在比较苯甲酸钠与乳果糖疗效的前瞻性、随机、双盲研究显示, 80%对乳果糖无效的HE患者对苯甲酸钠仍然有效[31,32].

2.1.8 苯丁酸甘油酯: 苯丁酸甘油酯(glycerol phenylbutyrate, GPB)以苯乙酰谷氨酰胺的形式清除体内蓄积的氨. GPB组的病人血浆氨水平明显低于安慰剂组. 患者GPB耐受性良好, 未发现严重的副作用. GPB对肝硬化和复发性HE均有效[33]. GBP还可降低患者的HE住院风险和延长初次HE发生的时间, 并减少HE的总发生率[34]. 因此, GPB作为一种潜在的治疗方法需要进一步研究.

2.1.9 球形碳AST-120: AST-120是供口服应用的工程碳微球, 可以从胃肠道吸收氨及其它有机物质. AST-120能有效地去除血液中产生的氨, 从而减轻脑水肿, 但对全身氧化应激没有影响[35]. 需要指出的是, 尽管AST-120有效降低血氨水平, 但未发现其能显著改善患者认知功能[36]. 尚需更多研究, 以评估其对晚期肝病患者HE预后的影响.

2.1.10 甘露醇: 作为一种缓泻剂, 甘露醇进入肠道后, 刺激肠蠕动, 减少氨在肠道滞留时间, 从而减少氨的吸收. 同时甘露醇还可以酸化肠道环境, 减少氨的产生和吸收. 此外, 甘露醇还具有透析作用, 通过血管膜来滤过血中有害或有毒物质. 研究显示, 其对慢性肝病导致的HE效果很好, 且不良反应少[37]. 目前尚缺乏其对MHE疗效的研究证据.

2.1.11 聚乙二醇: 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)通常用于患者慢性便秘的治疗以及肠镜检查前肠道准备常用的泻剂. PEG能够促进粪便的排出, 清除氨及内毒素等有害物质. 一项随机对照研究表明, 与乳果糖组相

比, PEG组显著缩短住院时间, 改善患者的生活质量[38]. 有研究显示, PEG可能优于乳果糖治疗肝硬化急性HE住院患者[39]. 对于PEG能否替代乳果糖治疗HE, 尚需进一步的临床研究进行验证.

2.1.12 中医中药: 中医应用“通腑开窍法”用于轻微型肝性脑病, 不但治疗有效,而且还可有效预防其发生[40]. 它的作用机制可能与控制肠道产氨细菌数量、清除氨并使毒素加快排出、改善肝功能有关. 临床中药治疗HE中, 含大黄煎剂保留灌肠能降低血氨和清除血清内毒素, 对改善肝功能具有良好效果. 针刺十三鬼穴结合西医治疗有利于降低血氨浓度, 保护肝细胞[41]. 此外, 最近研制出的八宝丹具降血氨活性, 可防治慢性和急性肝病引起的肝性脑病[42]. 虽然中医临床疗效研究有所进展, 但目前临床仍缺乏系统的中医治疗方案.

2.2 神经系统改善药物

2.2.1 支链氨基酸: 肝硬化发生时, 血浆氨基酸总体失衡. 亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)水平降低, 而芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAAs)增加. AAAs比例过高时可抑制兴奋性神经递质, 导致HE神经行为的发生. Okada等[43]发现支链氨基酸对改善肝性脑病的预后和降低死亡率具有良好效果. 最近的临床研究BCAAs对传统药物无效的HE患者也显示出了相对较好的效果[44]. 同时, 证据显示BCAAs只有口服时才有效, 而静脉应用无效[1]. 此外, 支链氨基酸(BCAAs)的代谢可导致谷氨酰胺合成酶活性增加, 促进蛋白质合成, 抑制骨骼肌蛋白水解, 从而支持谷氨酰胺形成和随后的氨解毒[45]. 合生元和BCAAs的联合治疗可改善认知功能, 代表一种安全有效的HE治疗手段[46], 但需要更多的研究来进一步验证这些结果.

2.2.2 纳络酮: HE患者血浆中β-内啡肽(β-endorhin, β-EP)含量增高, 其与HE的发生关系密切. β-EP可通过与大脑阿片受体结合, 抑制大脑皮层血液循环, 损伤脑功能. 而阿片受体拮抗剂纳络酮可通过竞争结合阿片受体抑制β-EP导致的HE脑功能障碍, 消除HE中枢神经系统的抑制. 此外, 纳洛酮可改善大脑代谢, 增加脑血流量, 促进意识恢复. 研究显示, LOLA与纳络酮联合使用治疗HE患者时, 可显著改善患者血氨水平、肝细胞功能及神经心理学评分[47]. 最新研究认为纳络酮虽具改善HE的潜力, 但由于目前报道的数据有限, 其实际有效性有待进一步证实[48].

2.2.3 丙泊酚: 丙泊酚是目前最常用的短效静脉镇静药物, 具有良好的镇静、催眠效果. 对于处于代偿期或失代偿期的肝硬化患者, 单用异丙酚可能都是最佳的镇静策略, 而且不会加重隐性或显性HE[49]. 丙泊酚较咪达唑仑更能加快患者认知功能的恢复[50].

2.2.4 苯二氮䓬类镇静药: HE患者通常有镇静催眠药或止疼药物使用史, 而这些药物可以诱发HE. 氟马西尼是一种苯二氮䓬类受体拮抗剂, 能有效缓解苯二氮䓬类药物对中枢系统的抑制作用. 随机双盲对照研究显示, 氟马西尼可短期改善HE, 但没有证据表明其对HE的恢复和生存率有效[51]. 但研究人员尚需通过一系列高质量的研究来确认氟马西尼的临床疗效, 目前并不推荐常规使用.

2.2.5 $GABA_A$受体甾体拮抗剂: GABA属中枢神经系统抑制性神经递质, HE的病理生理过程与GABA能张力的增加有关[27]. Johansson等[52]发现$GABA_A$受体甾体拮抗剂可以改善实验性HE大鼠的运动功能, 促进其空间学习和记忆能力. 同时, $GABA_A$受体甾体拮抗剂对于HE患者的认知和运动能力也均有益处[12].

2.3 干预氨毒性靶点药物 目前, 自20世纪30年代就提出“氨中毒学说”仍然是学术界理解HE发病机制的主流观点. 同时, 星形胶质细胞是氨毒性作用的主要靶细胞, 以至于目前越来越多的学者将HE视为一种“星形胶质细胞病”[10,53,54]. 在此基础上, 随着信息生物学、分子生物学、细胞生物学等学科的飞速发展, 研究人员从“氨中毒致星形胶质细胞病”这一角度对HE的发病机制进行了深入细致的研究, 并在此基础上提出了一些可能的治疗靶点和治疗药物. 以下将从分子生物学等研究中获知的新靶点角度, 介绍可能具有HE治疗效应物质. 虽然这部分药物分子目前仍处于基础研究阶段, 但由于其直接针对HE发病机制的关键靶点而提出, 可能具有更强的针对性和效应, 我们希望这些药物能成为该症治疗的新选择.

2.3.1 哇巴因拮抗剂: 研究显示, 慢性氨刺激能显著增加Na,K-ATP酶(Na,K-ATPase, NKA)的活性[55]. 我们之前的研究显示该效应与氨诱导Src/EGFR/Ras/Raf/MEK/ERK信号级联激活, 进而促进NKA α_2亚单位的上调有关[10,56]. 同时, 氨刺激又能显著增加星形胶质细胞内哇巴因样化合物的水平. 最重要的是, 我们之前的研究也证实哇巴因拮抗剂坎利酮可有效抑制氨诱导的星形胶质细胞水肿[10]. 基于以上事实, 我们推测哇巴因拮抗剂有望成为新一代的HE治疗药物. 目前可能开发用于HE治疗的除了坎利酮外, 还包括螺内酯(坎利酮的前药)、Rostafuroxin (PST 2238)、Digibind等[53].

2.3.2 表皮生长因子受体抑制剂: 我们的前期研究显示, 在氨的刺激下, 星形胶质细胞内出现了明显的“表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)转激活”的现象-氨可在不依赖于外源性表皮生长因子(EGF)的情况下, 导致EGFR的磷酸化激活, 进而引

起其下游通路的活化[9,10,56,57]. 因此, 我们推测EGFR抑制可能是缓解氨星形胶质细胞毒性的潜在手段. 在前期研究中我们发现天然物质染料木黄酮可通过抑制EGFR及其下游信号通路, 显著抑制高氨刺激引起的星形胶质细胞水肿[57]. 而与染料木黄酮同属大豆异黄酮类的大豆苷元却没有显示出类似的抗EGFR磷酸化及抗星形胶质细胞水肿活性, 表明染料木黄酮对于星形胶质细胞水肿的抑制作用可能是结构特异性的[58].

2.3.3 抗氧化剂: 氧化应激(oxidative stress, OS)在肝硬化所致脑损伤中起到了至关重要的作用. 线粒体通透性转运孔和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶亚型是氨应激时星形细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源. 研究证实, 星形胶质细胞在病理浓度氨的刺激下存在着OS和星形胶质细胞水肿正反馈自我放大的效应[59]. 因此, 抗氧化可作为HE治疗的一个重要策略.

抗氧化反应的主调节因子核因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)在OS中出现了明显的失调. 而最近的研究证实硫化氢(H_2S)可通过Nrf/ARE通路拮抗氨引起的星形胶质细胞OS和细胞毒性[59]. 这样, H_2S供体药物如硫化氢钠(NaHS)就有可能开发用于HE的治疗. 事实上, 从抗氧化角度治疗HE的候选化合物还有很多, 如维生素E、左卡尼汀、染料木黄酮、白藜芦醇等[60-63].

2.3.4 自噬流促进剂: 最新的研究显示, 自噬抑制在氨诱导的星形胶质细胞损伤的重要机制[54]. 因而, 恢复星形胶质细胞的自噬过程对于HE的治疗可能有益. Lu等[54]最近研究显示, 牛磺酸在不同的HE模型中前显示出强大的促星形胶质细胞自噬活性. 据此可推测牛磺酸的自噬流促进活性可能是其缓解氨诱导的星形胶质细胞增殖抑制和老化, 降低高氨血症所致肝损伤和脑水肿的重要机制[64-66]. 同时, 我们最近的研究还发现二甲双胍也可通过促进自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化[67]. 目前, 从自噬调控角度探讨降低高氨条件下星形胶质细胞损伤的研究尚处于初步研究阶段, 相信随着研究的不断深入, 更多疗效确切、安全性好的具自噬流促进活性的HE治疗药物可能会陆续出现.

3 结论

总体来说, HE由于其发病机制的复杂性, 临床上目前对于HE的治疗首先要求及时清除诱因, 尽快纠正患者精神神经异常, 并强调对该症的预防. 而包括药物治疗在内的所有HE治疗策略都是在此基础上进行的. 本文在对HE发病机制有限理解的基础上, 从降氨、神经系统改善、干预氨毒性靶点三个方面, 对于目前HE治疗药物的进行了总结.

总体而言, 由于HE发病机制的高度复杂性, 目前的药物治疗手段尚存在疗效不确切、特异性差、副作用大等问题, 严重影响了HE患者的临床预后. 令人欣慰的是, 随着生物信息学、细胞生物学和分子生物学等学科的迅猛发展, 近年来人们对HE发病机制有了更加深刻的理解. 在这种背景下, 我们在现有临床HE治疗药物基础上, 对于可干预氨星形胶质细胞毒性靶点的药物如哇巴因拮抗剂、EGFR抑制剂、抗氧化剂、自噬流促进剂等进行了总结. 相信随着医学科学技术的进步和研究的不断深入, 一批经济高效、耐受性和安全性好的药物将陆续问世, 并因此改善HE患者及其照顾者的生活质量.

4 参考文献

1 Kornerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 21 [PMID: 29644492 DOI: 10.1007/s11894-018-0627-8]

2 Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79: 5-9 [PMID: 30706420 DOI: 10.1007/s40265-018-1018-z]

3 Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S96-S103 [PMID: 26041966 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.004]

4 Ridola L, Riggio O, Gioia S, Faccioli J, Nardelli S. Clinical management of type C hepatic encephalopathy. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 536-543 [PMID: 32213035 DOI: 10.1177/2050640620909675]

5 Rathi S, Chopra M, Chouduri G, Sharma P, Madan K, Chhabra M, Rai RR, Govil A, Konar A, Goenka M, Agarwal M, Mukherjee J, Thorat V, Salunkhe S, Abraham P, Nagral A, Jhaveri A, Bhat N, Varghese J, R S A, Ravishankar, Reddy DC, Dhiman RK. Prevalence of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis: A Cross-Sectional, Clinicoepidemiological, Multicenter, Nationwide Study in India: The PREDICT Study. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 476-483 [PMID: 31516264 DOI: 10.1016/j.jceh.2018.09.009]

6 Ryu AJ, Rahimi RS, Leise MD. The Current Hepatic Encephalopathy Pipeline. *J Clin Exp Hepatol* 2020; 10: 377-385 [PMID: 32655239 DOI: 10.1016/j.jceh.2020.01.001]

7 Hu C, Huang K, Zhao L, Zhang F, Wu Z, Li L. Serum ammonia is a strong prognostic factor for patients with acute-on-chronic liver failure. *Sci Rep* 2020; 10: 16970 [PMID: 33046732 DOI: 10.1038/s41598-020-73603-1]

8 Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, Vilstrup H, Jalan R. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol* 2020; 73: 1526-1547 [PMID: 33097308 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.013]

9 Jia G, Wang R, Yue Y, Dai H. Activation of Protein Kinase Cδ Contributes to the Induction of Src/EGF Receptor/ERK Signaling in Ammonia-treated Astrocytes. *J Mol Neurosci* 2020; 70: 1110-1119 [PMID: 32125625 DOI: 10.1007/s12031-020-01517-8]

10 Dai H, Song D, Xu J, Li B, Hertz L, Peng L. Ammonia-induced Na,K-ATPase/ouabain-mediated EGF receptor transactivation, MAPK/ERK and PI3K/AKT signaling and ROS formation cause astrocyte swelling. *Neurochem Int* 2013; 63: 610-625 [PMID: 24044899 DOI: 10.1016/j.neuint.2013.09.005]

11 Rajoriya N, Brahmania M, J Feld J. Implications of Manganese in Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Ann Hepatol* 2019; 18: 274-278 [PMID: 31113605 DOI: 10.5604/01.3001.0012.7938]

12 Llansola M, Montoliu C, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Gomez-Gimenez B, Malaguarnera M, Dadsetan S, Belghiti M, Garcia-Garcia R, Balzano T, Taoro L, Felipo V. Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neurochem Int* 2015; 88: 15-19 [PMID: 25447766 DOI: 10.1016/j.neuint.2014.10.011]

13 Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, Zhao J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 31-39 [PMID: 30070387 DOI: 10.1111/jgh.14408]

14 Morgan MY, Hawley KE. Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double-blind, randomized trial. *Hepatology* 1987; 7: 1278-1284 [PMID: 3315932 DOI: 10.1002/hep.1840070617]

15 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 贾继东, 魏来, 段钟平, 刘玉兰, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018年, 北京). 中华胃肠内镜电子杂志 2018; 5: 97-113 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.03.001]

16 Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. *Gut Liver* 2016; 10: 509-519 [PMID: 27377741 DOI: 10.5009/gnl15419]

17 Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 307-312 [PMID: 23389621 DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5]

18 Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 1-11 [PMID: 30587923 DOI: 10.2147/dddt.s172324]

19 Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, Migliaccio-Walle K. Cost-Effectiveness of Rifaximin Treatment in Patients with Hepatic Encephalopathy. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 750-757 [PMID: 32463782 DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.6.750]

20 Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 147-157 [PMID: 9699922 DOI: 10.1023/a:1020613314572]

21 Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. l-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 783-792 [PMID: 23425108 DOI: 10.1111/jgh.12142]

22 Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2018; 67: 700-710 [PMID: 28749571 DOI: 10.1002/hep.29410]

23 Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1685-1695 [PMID: 25032885 DOI: 10.1517/14656566.2014.931372]

24 Sharma BC, Singh J. Probiotics in management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2016; 31: 1295-1301 [PMID: 27121846 DOI: 10.1007/s11011-016-9826-x]

25 Saab S, Suraweera D, Au J, Saab EG, Alper TS, Tong MJ. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016; 36: 986-993 [PMID: 26561214 DOI: 10.1111/liv.13005]

26 Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738 [PMID: 28586116 DOI: 10.1002/hep.29306]

27 Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, Kassam Z, Sikaroodi M, Gillevet PM. Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1921-1923.e3 [PMID: 30664879 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.033]

28 Alimirah M, Sadiq O, Gordon SC. Novel Therapies in Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 303-315 [PMID: 32245535 DOI: 10.1016/j.cld.2020.01.009]

29 Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3018-3025 [PMID: 18357530 DOI: 10.1007/s10620-008-0238-6]

30 Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Arevalo-Rodriguez I, Martí-Amarista CE. Acetyl-L-carnitine for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD011451 [PMID: 30610762 DOI: 10.1002/14651858.CD011451.pub2]

31 Yanny B, Winters A, Boutros S, Saab S. Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach. *Clin Liver Dis* 2019; 23: 607-623 [PMID: 31563214 DOI: 10.1016/j.cld.2019.07.001]

32 Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 64: 908-922 [PMID: 27081787 DOI: 10.1002/hep.28598]

33 Alsahhar JS, Rahimi RS. Updates on the pathophysiology and therapeutic targets for hepatic encephalopathy. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 145-154 [PMID: 30893082 DOI: 10.1097/mog.0000000000000527]

34 Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown RS Jr, Alexeeva O, Zupanets IA, Grinevich V, Baranovsky A, Dudar L, Fadieienko G, Kharchenko N, Klaryts'ka I, Morozov V, Grewal P, McCashland T, Reddy KG, Reddy KR, Syplyviy V, Bass NM, Dickinson K, Norris C, Coakley D, Mokhtarani M, Scharschmidt BF; HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014; 59: 1073-1083 [PMID: 23847109 DOI: 10.1002/hep.26611]

35 Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatology* 2011; 53: 1995-2002 [PMID: 21384402 DOI: 10.1002/hep.24273]

36 Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, Morgan MY. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD012334 [PMID: 31204790 DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2]

37 Montes-Cortés DH, Novelo-Del Valle JL, Olivares-Corichi IM, Rosas-Barrientos JV, Jara LJ, Cruz-Domínguez MP. Impact of intestinal mannitol on hyperammonemia, oxidative stress and severity of hepatic encephalopathy in the ED. *Am J Emerg Med* 2018; 36: 1570-1576 [PMID: 29352675 DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.032]

38 Shehata HH, Elfert AA, Abdin AA, Soliman SM, Elkhouly RA, Hawash NI, Soliman HH. Randomized controlled trial of polyethylene glycol versus lactulose for the treatment of overt hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1476-1481 [PMID: 30234645 DOI: 10.1097/meg.0000000000001267]

39 Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DC. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1727-1733 [PMID: 25243839 DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4746]

40 罗莉芬, 姚春, 杨小徽, 姚凡, 王萌. 通腑开窍法治疗轻微型肝性脑病探讨. 山东中医药大学学报2018; 42: 387-389 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2018.05.004]

41 苏红慧, 崔厚松, 苏会玲. 针刺十三鬼穴对肝性脑病患者肝功能、血氨及β-内啡肽水平的影响. 针刺研究 2017; 42: 342-345

[DOI: 10.13702/j.1000-0607.2017.04.011]
42 Lu L, Wu C, Lu BJ, Xie D, Wang Z, Bahaji Azami NL, An YT, Wang HJ, Ye G, Sun MY. BabaoDan cures hepatic encephalopathy by decreasing ammonia levels and alleviating inflammation in rats. *J Ethnopharmacol* 2020; 249: 112301 [PMID: 31622746 DOI: 10.1016/j.jep.2019.112301]
43 Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, Ikeda Kurakawa K, Matsui H, Fushimi K, Nangaku M, Kadowaki T, Yasunaga H. Outcomes of lactulose plus branched-chain amino acid infusion and lactulose alone for hepatic encephalopathy: A retrospective cohort study using a national inpatient database. *Hepatol Res* 2020; 50: 693-703 [PMID: 31943593 DOI: 10.1111/hepr.13486]
44 Holecek M, Kandar R, Sispera L, Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids* 2011; 40: 575-584 [PMID: 20614225 DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z]
45 Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 217-220 [PMID: 23315357 DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3]
46 Vidot H, Cvejic E, Finegan LJ, Shores EA, Bowen DG, Strasser SI, McCaughan GW, Carey S, Allman-Farinelli M, Shackel NA. Supplementation with Synbiotics and/or Branched Chain Amino Acids in Hepatic Encephalopathy: A Pilot Randomised Placebo-Controlled Clinical Study. *Nutrients* 2019; 11: 1810 [PMID: 31390762 DOI: 10.3390/nu11081810]
47 丰化微, 惠凯, 孙庆文, 于宁. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能和预后及其神经肽类水平的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2612-2616 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i18.2612]
48 Jiang Q, Jiang G, Welty TE, Zheng M. Naloxone in the management of hepatic encephalopathy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 333-341 [PMID: 20831534 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01120.x]
49 Snehavardhan P, Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. Efficacy and Safety of Sodium Benzoate in The Management of Hyperammonemia in Decompensated Chronic Liver Disease of the Childhood-A Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 165-170 [PMID: 31978010 DOI: 10.1097/mpg.0000000000002521]
50 Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I, Vladimir M, Kamal D, Nimer A. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2011; 54: 72-77 [PMID: 20934771 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.023]
51 Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002798 [PMID: 15106178 DOI: 10.1002/14651858.CD002798.pub2]
52 Johansson M, Agusti A, Llansola M, Montoliu C, Strömberg J, Malinina E, Ragagnin G, Doverskog M, Bäckström T, Felipo V. GR3027 antagonizes GABAA receptor-potentiating neurosteroids and restores spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G400-G409 [PMID: 26138462 DOI: 10.1152/ajpgi.00073.2015]
53 Song D, Du T. Ammonium activates ouabain-activated signalling pathway in astrocytes: therapeutic potential of ouabain antagonist. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 334-341 [PMID: 25342941 DOI: 10.2174/1570159x12666140828222115]
54 Lu K, Zimmermann M, Görg B, Bidmon HJ, Biermann B, Klöcker N, Häussinger D, Reichert AS. Hepatic encephalopathy is linked to alterations of autophagic flux in astrocytes. *EBioMedicine* 2019; 48: 539-553 [PMID: 31648987 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.058]
55 Kala G, Kumarathasan R, Peng L, Leenen FH, Hertz L. Stimulation of Na+,K+-ATPase activity, increase in potassium uptake, and enhanced production of ouabain-like compounds in ammonia-treated mouse astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 36: 203-211 [PMID: 10676854 DOI: 10.1016/s0197-0186(99)00117-5]
56 Xue Z, Li B, Gu L, Hu X, Li M, Butterworth RF, Peng L. Increased Na, K-ATPase alpha2 isoform gene expression by ammonia in astrocytes and in brain in vivo. *Neurochem Int* 2010; 57: 395-403 [PMID: 20447429 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.014]
57 Dai H, Jia G, Wang W, Liang C, Han S, Chu M, Mei X. Genistein inhibited ammonia induced astrocyte swelling by inhibiting NF-κB activation-mediated nitric oxide formation. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 841-848 [PMID: 28255863 DOI: 10.1007/s11011-017-9975-6]
58 贾桂枝, 戴红良. 染料木黄酮与大豆苷元对氨致星形胶质细胞水肿的抑制作用比较. 锦州医科大学学报2017; 38: 7-9 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2017.02.003]
59 Jin X, Chen D, Wu F, Zhang L, Huang Y, Lin Z, Wang X, Wang R, Xu L, Chen Y. Hydrogen Sulfide Protects Against Ammonia-Induced Neurotoxicity Through Activation of Nrf2/ARE Signaling in Astrocytic Model of Hepatic Encephalopathy. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 573422 [PMID: 33192318 DOI: 10.3389/fncel.2020.573422]
60 Jayakumar AR, Panickar KS, Murthy ChR, Norenberg MD. Oxidative stress and mitogen-activated protein kinase phosphorylation mediate ammonia-induced cell swelling and glutamate uptake inhibition in cultured astrocytes. *J Neurosci* 2006; 26: 4774-4784 [PMID: 16672650 DOI: 10.1523/jneurosci.0120-06.2006]
61 Wang T, Suzuki K, Kakisaka K, Onodera M, Sawara K, Takikawa Y. L-carnitine prevents ammonia-induced cytotoxicity and disturbances in intracellular amino acid levels in human astrocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1249-1255 [PMID: 30278111 DOI: 10.1111/jgh.14497]
62 王蕊, 岳怡, 戴红良. 染料木黄酮对氨致星形胶质细胞老化的影响. 锦州医科大学学报 2019; 40: 8-10+115-116 [DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2019.05.002]
63 Bobermin LD, Souza DO, Gonçalves CA, Quincozes-Santos A. Resveratrol prevents ammonia-induced mitochondrial dysfunction and cellular redox imbalance in C6 astroglial cells. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 276-285 [PMID: 28165879 DOI: 10.1080/1028415x.2017.1284375]
64 Oenarto J, Karababa A, Castoldi M, Bidmon HJ, Görg B, Häussinger D. Ammonia-induced miRNA expression changes in cultured rat astrocytes. *Sci Rep* 2016; 6: 18493 [PMID: 26755400 DOI: 10.1038/srep18493]
65 Heidari R, Jamshidzadeh A, Ghanbarinejad V, Ommati MM, Niknahad H. Taurine supplementation abates cirrhosis-associated locomotor dysfunction. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 72-82 [PMID: 29904723 DOI: 10.5114/ceh.2018.75956]
66 Heidari R, Jamshidzadeh A, Niknahad H, Mardani E, Ommati MM, Azarpira N, Khodaei F, Zarei A, Ayarzadeh M, Mousavi S, Abdoli N, Yeganeh BS, Saeedi A, Najibi A. Effect of taurine on chronic and acute liver injury: Focus on blood and brain ammonia. *Toxicol Rep* 2016; 3: 870-879 [PMID: 28959615 DOI: 10.1016/j.toxrep.2016.04.002]
67 杨丹, 贾桂枝, 戴红良. 二甲双胍通过自噬缓解氨诱导的星形胶质细胞老化. 中国药理学通报 2019; 35: 1748-1752 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.12.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 65-74

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.65

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

基础研究 BASIC RESEARCH

lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

方 燕, 陈建欧, 郑旭旭

方燕, 陈建欧, 郑旭旭, 温州市中医院病理科 浙江省温州市 325000

方燕, 病理主治医师, 研究方向为肿瘤学术研究, 加免疫组化和分子学

作者贡献分布: 本文撰写由方燕完成; 文献资料查找由陈建欧与郑旭旭共同完成; 方燕审校.

通讯作者: 方燕, 本科, 主治医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区六虹桥路蛟尾巷9号, 温州市中医院病理科. fy1170710246@163.com

收稿日期: 2020-11-10
修回日期: 2020-12-02
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-01-28

LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression

Yan Fang, Jian-Ou Chen, Xu-Xu Zheng

Yan Fang, Jian-Ou Chen, Xu-Xu Zheng, Department of Pathology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan Fang, Bachelor, Attending Physician, Department of pathology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiaowei Lane, Liuhongqiao Road, Ouhai District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. fy1170710246@163.com

Received: 2020-11-10
Revised: 2020-12-02
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

The long noncoding RNA (lncRNA) LINC02418 is up-regulated in non-small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, colorectal cancer, and other tumors, and promotes the development of tumors. However, the role and mechanism of LINC02418 in the occurrence and development of liver cancer are unknown. Target gene prediction with LncBase Predicted v.2 shows that LINC02418 may target miR-940. This study hypothesized that LINC02418 can target and regulate miR-940 to affect the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of liver cancer cells, thereby affecting the development of liver cancer.

AIM

To investigate the effect of lncRNA LINC02418 on the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells and the underlying mechanism.

METHODS

RT-qPCR was used to detect the expression levels of LINC02418 and miR-940 in hepatocellular carcinoma cancer tissues and adjacent tissues. After LINC02418 small interfering RNA or miR-940 mimic was transfected into liver cancer HCCLM3 cells, RT-qPCR was used to detect the transfection efficiency, and CCK-8 assay, Transwell assay, flow cytometry, and Western blot were used to detect the effects of LINC02418 down-regulation or miR-940 up-regulation on HCCLM3 cell viability, migration, invasion, and apoptosis, as well as the protein expression levels of CyclinD1, p21, MMP-2, MMP-9, Bcl-2, and Bax. The regulatory relationship between miR-940 and LINC02418 was verified by double luciferase reporter gene assay.

RESULTS

Compared with adjacent tissues, the expression of LINC02418 in hepatocellular carcinoma tissues increased

($P < 0.05$), while the expression of miR-940 decreased ($P < 0.05$). Down-regulating LINC02418 or up-regulating miR-940 reduced HCCLM3 cell viability, the number of migrating and invading cells, and the protein expression of CyclinD1, MMP-2, MMP-9, and Bcl-2 ($P < 0.05$), but increased apoptosis and the protein expression of p21 and Bax ($P < 0.05$). LINC02418 negatively regulated the expression of miR-940. Down-regulating miR-940 reversed the effects of down-regulating LINC02418 on the proliferation, migration, invasion, and apoptosis of HCCLM3 cells.

CONCLUSION

The expression of LINC02418 is elevated in liver cancer tissues, and down-regulating its expression may inhibit the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma cells by up-regulating miR-940, which could be used as a molecular target for liver cancer treatment.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LINC02418; miR-940; Hepatocellular carcinoma; Cell proliferation; Migration; Invasion; Apoptosis

Citation: Fang Y, Chen JO, Zheng XX. LncRNA LINC02418 affects proliferation, migration, invasion, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-940 expression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 65-74
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/65.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.65

摘要

背景

lncRNA LINC02418在非小细胞肺癌、肺腺癌和结直肠癌等肿瘤中表达上调, 促进肿瘤的发展进程. 但是, LINC02418对肝癌发生发展的影响和机制还未知. LncBase Predicted v.2靶基因预测显示, LINC02418可能靶向结合miR-940. 本研究假设LINC02418可靶向调控miR-940影响肝癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡, 进而影响肝癌发展进程.

目的

探讨lncRNA LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响及作用机制.

方法

RT-qPCR检测肝癌组织和对应癌旁组织中LINC02418和miR-940表达水平. 分别转染LINC02418小干扰RNA、miR-940模拟物至肝癌细胞HCCLM3, RT-qPCR检测转染效果, CCK-8、Transwell、流式细胞术和蛋白印迹法分别检测下调LINC02418表达或上调miR-940表达对HCCLM3细胞活性、迁移和侵袭、凋亡及CyclinD1、p21、MMP-2、MMP-9、Bcl-2和Bax蛋白表达的影响. 双荧光素酶报告基因实验验证miR-940与LINC02418调控关系.

结果

与癌旁组织比较, 肝癌组织中LINC02418表达水平升高($P<0.05$), miR-940表达水平降低($P<0.05$). 下调LINC02418或上调miR-940表达降低了HCCLM3细胞活性、迁移和侵袭数及CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达($P<0.05$), 而提高了细胞凋亡率、p21和Bax的蛋白表达($P<0.05$). LINC02418靶向负调控miR-940表达. 下调miR-940表达逆转了下调LINC02418表达对HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响.

结论

LINC02418在肝癌组织中表达升高, 下调其表达可能通过靶向上调miR-940抑制肝癌细胞的恶性生物学行为, 可作为肝癌治疗的分子靶点.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: LINC02418; miR-940; 肝癌; 细胞增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

核心提要: LINC02418在肝癌中表达上调, 而miR-940表达下调, 双荧光素酶报告基因实验证实LINC02418可靶向结合miR-940, 下调LINC02418可靶向结合并负调控miR-940的表达抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进肝癌细胞凋亡.

文献来源: 方燕, 陈建欧, 郑旭旭. lncRNA LINC02418通过调控miR-940表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 65-74
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/65.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.65

0 引言

肝癌治疗困难, 易复发和转移[1], 其发生发展与癌基因或抑癌基因的异常表达密切相关[2], 探讨肝癌患者体内异常表达的基因及其对肝癌发生发展的影响对于肝癌治疗靶点的寻找具有重要意义. 长链非编码RNA(lncRNA)和微小RNA(miRNA)是两类参与调控细胞的增殖、凋亡、迁移等生命过程的非编码RNA, 且两者可靶向结合, 在肿瘤发生发展中起重要作用[3-5]. LINC02418是一种lncRNA, 在非小细胞肺癌、肺腺癌和结直肠癌等肿瘤中表达上调, 下调其表达可抑制肿瘤的发展进程[6-8]. 但目前, LINC02418在肝癌中的表达及其作用还未知. LncBase Predicted v.2生物信息学软件预测

显示, miR-940可能是LINC02418的靶基因. miR-940在肝癌中表达下调, 上调miR-940表达可降低体外肝癌细胞的活力和侵袭性, 促进细胞凋亡, 并抑制体内肿瘤生长[9]. 因此, 本研究首先检测了肝癌组织中LINC02418和miR-940表达, 并以肝癌细胞HCCLM3为研究对象, 观察了下调LINC02418能否靶向调控miR-940影响HCCLM3细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 以期为肝癌的靶向分子治疗提供新靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-01/2018-04于本院手术切除的25例肝癌组织及对应的癌旁组织, 液氮中保存. 其中男性16例, 女性9例, 平均年龄56.38岁±5.79岁. 参照2010年国际抗癌联盟标准Ⅰ期和Ⅱ期共13例, Ⅲ和Ⅳ期共12例; 低分化9例, 中分化10例, 高分化6例; 14例发生淋巴结转移, 11例未发生淋巴结转移. 纳入标准: 首次确诊; 经病理确诊均为肝细胞癌; 所有患者术前未行放疗和化疗等治疗. 排除标准: 合并其他恶性肿瘤患者; 合并心脏、肾脏等重要脏器功能障碍者; 合并高血压、糖尿病等慢性疾病患者. 本研究经本院伦理委员会批准同意, 患者自愿签署知情同意书.

细胞和试剂: 肝癌细胞系HCCLM3, 中国科学院上海细胞库; RPMI 1640培养基、细胞计数试剂盒-8(CCK-8)、二喹啉甲酸(BCA)蛋白检测试剂盒和膜联蛋白V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)细胞凋亡试剂盒, 北京索莱宝公司; 胎牛血清(FBS), 杭州四季青公司; Lipofectamine™ 2000试剂盒、Trizol试剂, 美国Invitrogen公司; PCR引物、LINC02418小干扰RNA(si-LINC02418)、乱序无意义阴性序列(si-NC)、miR-940模拟物(mimcs)、模拟对照序列(miR-NC)、LINC02418过表达载体(pcDNA-LINC02418)、空载体(pcDNA)、miR-940抑制剂(anti-miR-940)及抑制剂阴性对照序列(anti-miR-NC), 上海吉玛制药技术有限公司; 逆转录试剂盒和PCR试剂盒, 大连宝生物工程公司; 兔抗人细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A(p21)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和B淋巴细胞瘤-2相关蛋白(Bax)抗体, 美国Abcam公司; 双荧光素酶活性检测试剂盒, 美国Promega公司.

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测组织中LINC02418和miR-940表达: Trizol试剂提取组织中总RNA, 逆转录为cDNA后, 行PCR扩增. 引物序列LINC02418上游5'-TGTCAGGGATAGGGTGGAGA-3', 下游5'-GGTGGTTACTCTTCT GGCCT-3'; GAPDH上游5'-ACATCGCTCAGACACCATGG-3', 下游5'-GTAGTTGAGGTCAA TGAAGGG-3'; miR- 940上游5'-TGCGCAAGCTGCCAACGCG-3', 下游5'-CGCGCTGAATAGAAGCTAGTGT-3'; U6上游5'-CGCGTTGTGAACGACGTG-3', 下游5'-CGGTGTAAGCTAG CTGATCGCCC-3'. $2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算LINC02418相对于GAPDH、miR-940相对于U6的表达水平.

1.2.2 细胞培养和转染: 用含10% FBS的RPMI 1640培养基培养HCCLM3细胞. 取对数增殖期的HCCLM3细胞以1×10^{5}个/孔接种于6孔板中, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别转染si-NC(si-NC组)、si-LINC02418(si-LINC02418组)、pcDNA(pcDNA组)、pcDNA-LINC02418(pcDNA-LINC02418组)、miR-940 mimcs(miR-940组)、miR-NC(miR-NC组)、共转染si-LINC02418与anti-miR-940(si-LINC02418+anti-miR-940组)、si-LINC02418与anti-miR-NC(si-LINC02418+anti-miR-NC组). 转染12 h后, 更换培养基. 再培养24 h, 0.25%胰蛋白酶消化, RT-qPCR法检测各组中LINC02418或miR-940表达水平验证转染效果, 并收集细胞备用.

1.2.3 CCK-8检测细胞活性: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞均以5×10^{3}个/孔接种于96孔板中, 每组设3个复孔, 分别培养24 h、48 h和72 h. 加10 μL CCK-8试剂, 再孵育2 h, 于酶标仪490 nm处测光密度(OD)值. 实验重复3次, 取平均值.

1.2.4 Transwell检测细胞迁移和侵袭: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞密度调整为1×10^{5}个/mL. 迁移实验: Transwell上室加100 μL细胞悬液, 下室加500 μL培养基. 培养48 h后, 弃培养基, 经多聚甲醛固定、结晶紫染色后, 显微镜观察, 随机取5个视野, 计数. 侵袭实验: 先在Transwell上室铺Matrigel胶, 晾干后再加100 μL细胞悬液, 剩余步骤同迁移实验.

1.2.5 流式细胞仪检测细胞凋亡: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞细胞以1×10^{4}个/孔接种于24孔板中, 培养48 h. 弃培养基, 收集细胞, PBS清洗2次. 参照Annexin V-FITC/PI试剂盒说明书, 采用流式细胞仪检测细胞凋亡.

1.2.6 蛋白印迹法检测细胞中相关蛋白表达: 将si-NC组、si-LINC02418组、miR-940组、miR-NC组、si-LINC02418+anti-miR-940组和si-LINC02418+anti-miR-NC组细胞以1×10^{4}个/孔接种于24孔板中, 培养

48 h后, 收集细胞. RIPA试剂细胞中总蛋白, BCA法对蛋白定量, 行10% SDS-PAGE电泳, 并将分离蛋白转至PVDF膜. 置于5%脱脂奶粉溶液中封闭1 h后, 分别于CyclinD1(1:1000)、p21(1:1000)、MMP-2(1:500)、MMP-9(1:500)、Bcl-2(1:1000)和Bax(1:1000)一抗孵育液中4 ℃过夜. 再于山羊抗兔二抗(1:2000)孵育液中37 ℃孵育1 h. 最后加显影液, 避光显影后曝光拍照.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: 取对数增殖期的HCCLM3细胞以1×10^{5}个/孔接种于6孔板中, 用Lipofectamine™ 2000脂质体法, 分别共转染WT-LINC02418与miR-940 mimic或miR-NC、MUT-LINC02418与miR-940 mimic、miR-NC. 转染12 h后, 更换培养基. 再培养24 h, 收集细胞并裂解, 3500 r/min离心收集上清, 检测上清荧光素酶活性. 以海肾荧光素酶活性为内参, 计算萤火虫荧光素酶活性.

统计学处理 SPSS 22.0软件进行统计分析. 计量资料以mean±SD表示. 两组间比较用独立样本*t*检验; 多组间比较用单因素方差分析, 进一步两两比较用SNK-*q*检验. 以*P*<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 LINC02418和miR-940在肝癌组织中的表达 如表1所示, 肝癌组织中LINC02418表达高于癌旁组织(*P*<0.05), 而miR-940表达低于癌旁组织(*P*<0.05).

2.2 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响 如图1和表2所示, 转染si-LINC02418后, HCCLM3细胞中LINC02418表达水平明显降低(*P*<0.05), HCCLM3细胞活性、迁移数和侵袭数降低(*P*<0.05), 同时, 与细胞增殖、迁移和侵袭相关的蛋白CyclinD1、MMP-2和MMP-9表达降低(*P*<0.05), 而p21表达升高(*P*<0.05).

2.3 下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响 如图2和表3所示, 转染si-LINC02418后, HCCLM3细胞凋亡率升高(*P*<0.05), Bax蛋白表达升高(*P*<0.05), 而Bcl-2蛋白表达降低(*P*<0.05).

2.4 上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响 如图3、图4、表4和表5所示, 转染miR-940 mimics后, HCCLM3细胞活性、迁移数、侵袭数降低(*P*<0.05), 细胞凋亡率升高(*P*<0.05), 且与增殖、迁移、侵袭及凋亡相关的蛋白CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2表达降低(*P*<0.05), 而p21和Bax表达升高(*P*<0.05).

2.5 LINC02418靶向调控miR-940的表达 LINC02418与miR-940的核苷酸序列结合位点, 见图5A. 共转染WT-LINC02418与miR-940 mimics的细胞荧光素酶活性低于共转染WT-LINC02418与miR-NC的细胞(0.42±0.04比1.00±0.09, *P*<0.05), 但共转染MUT-LINC02418与miR-940 mimics的细胞荧光素酶活性与共转染WT-LINC02418与miR-NC的细胞荧光素酶活性无显著差异(0.99±0.09比0.97±0.08, *P*>0.05), 见图5B. pcDNA-LINC02418组细胞中miR-940表达水平低于pcDNA组(0.41±0.04比1.00±0.07, *P*<0.05), si-LINC02418组细胞中miR-940表达水平高于si-NC组(2.78±0.27比1.01±0.08, *P*<0.05), 见图5C.

表 1 LINC02418和miR-940在肝癌组织中的表达(mean ± SD, *n* = 25)

分组	LINC02418	miR-940
癌旁组织	1.01 ± 0.06	1.00 ± 0.05
肝癌组织	3.41 ± 0.34[a]	0.44 ± 0.04[a]

[a]*P*<0.05, 与癌旁组织比较.

2.6 下调miR-940逆转了下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的作用 如图6、图7、表6和表7所示, 与共转染si-LINC02418与anti-miR-NC的细胞比较, 共转染si-LINC02418与anti-miR-940的HCCLM3细胞活性、迁移数、侵袭数升高(*P*<0.05), 细胞凋亡率降低(*P*<0.05), 且CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2蛋白表达升高(*P*<0.05), 而p21和Bax蛋白表达降低(*P*<0.05).

3 讨论

lncRNA是真核生物体内广泛存在的长度超过200个核苷酸的小分子非编码RNA, 在肿瘤的发生发展中起重要调控作用. 研究已显示, 多个lncRNA在肝癌中异常表达, 参与肝癌的发生发展. Li等[10]研究显示, lncRNA HCG11在肝癌组织中表达升高, 其高表达与患者预后呈负相关, 其通过下调miR-26a-5p表达并促进自噬相关蛋白-12(ATG12)表达来促进肝癌细胞增殖、转移及鼠异种移植肿瘤的生长, 可能是治疗肝癌的潜在治疗靶标. Zhuang等[11]研究显示, lncRNA CDKN2B-AS1在肝癌中的表达明显高于正常组织, 其高表达与患者总生存期、肿瘤大小和TNM分期密切相关, 过表达CDKN2B-AS1可促进肝癌细胞增殖. Sun等[12]研究显示, 与邻近的正常组织相比, lncRNA FER1L4在肝癌组织中表达较低, 上调其表达可抑制体外肝癌细胞增殖及体内肝癌肿瘤生长, 其可能是肝癌的有效治疗靶标. Sheng等[13]研究显示, lncRNA RGMB-AS1在肝癌组织和细胞系中的表达明显降低, 上调lncRNA RGMB-AS1可明显减弱肝癌细胞的恶性生物学行为, 其在肝癌中具有抗癌作用. 这些研究

表 2　下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	LINC02418	OD 值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
		24 h	48 h	72 h						
si-NC	1.00 ± 0.06	0.67 ± 0.06	1.24 ± 0.11	1.57 ± 0.13	125.33 ± 9.84	108.65 ± 10.11	0.59 ± 0.05	0.28 ± 0.03	0.72 ± 0.07	0.81 ± 0.07
si-LINC02418	0.41 ± 0.04[a]	0.52 ± 0.05[a]	0.71 ± 0.07[a]	0.95 ± 0.09[a]	61.25 ± 6.35[a]	53.45 ± 4.98[a]	0.16 ± 0.02[a]	0.69 ± 0.06[a]	0.30 ± 0.03[a]	0.36 ± 0.03[a]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较.

表 3　下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	凋亡率(%)	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	6.58 ± 0.66	0.65 ± 0.06	0.32 ± 0.03
si-LINC02418	23.14 ± 2.38[a]	0.23 ± 0.03[a]	0.78 ± 0.07[a]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较.

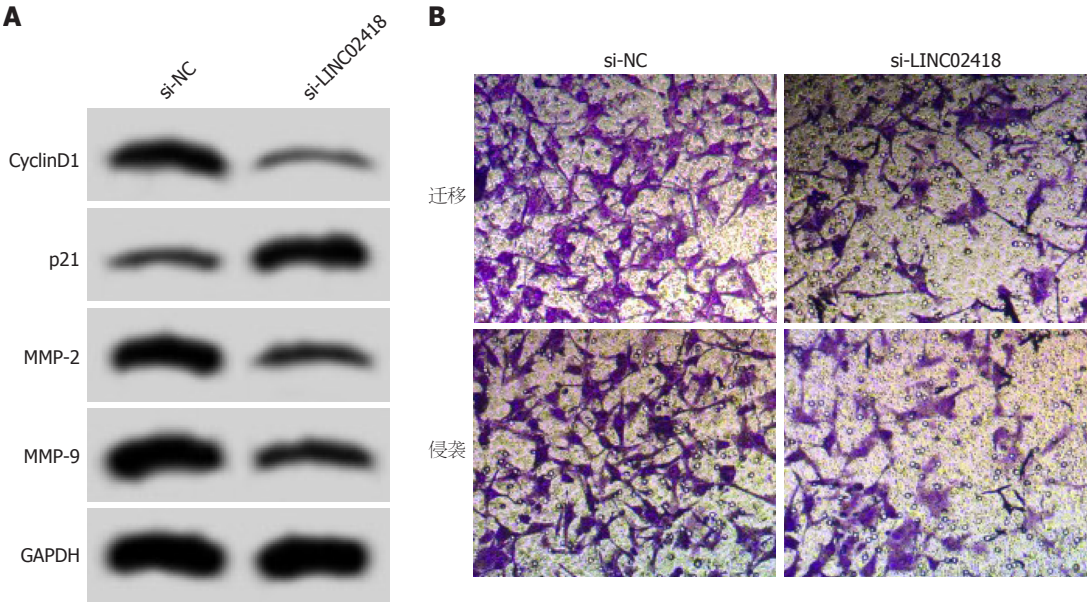


图 1　下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 下调LINC02418后HCCLM3细胞中CyclinD1、p21、MMP-2和MMP-9蛋白表达; B: 下调LINC02418后HCCLM3细胞迁移和侵袭.

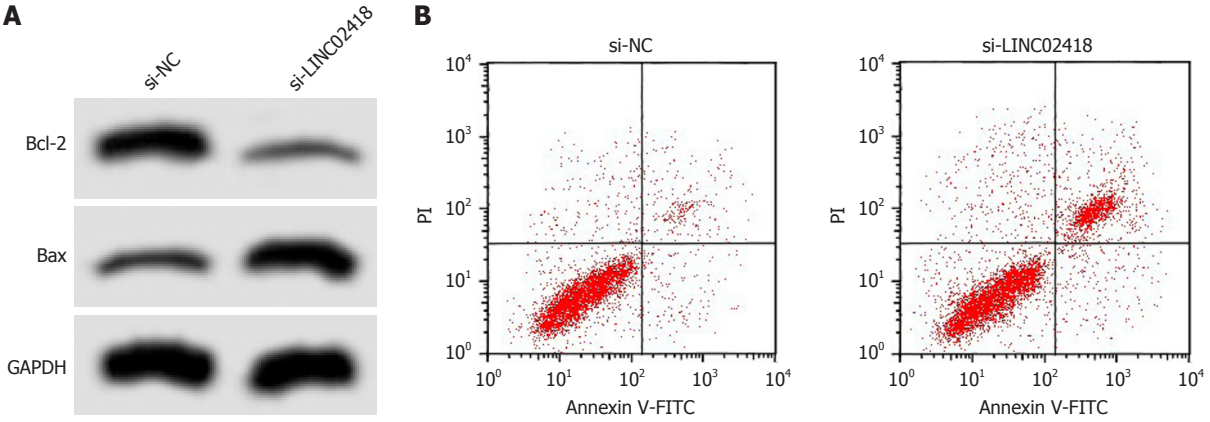


图 2　下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞凋亡的影响. A: 下调LINC02418后HCCLM3细胞中Bcl-2和Bax蛋白表达; B: 下调LINC02418后HCCLM3细胞凋亡流式图.

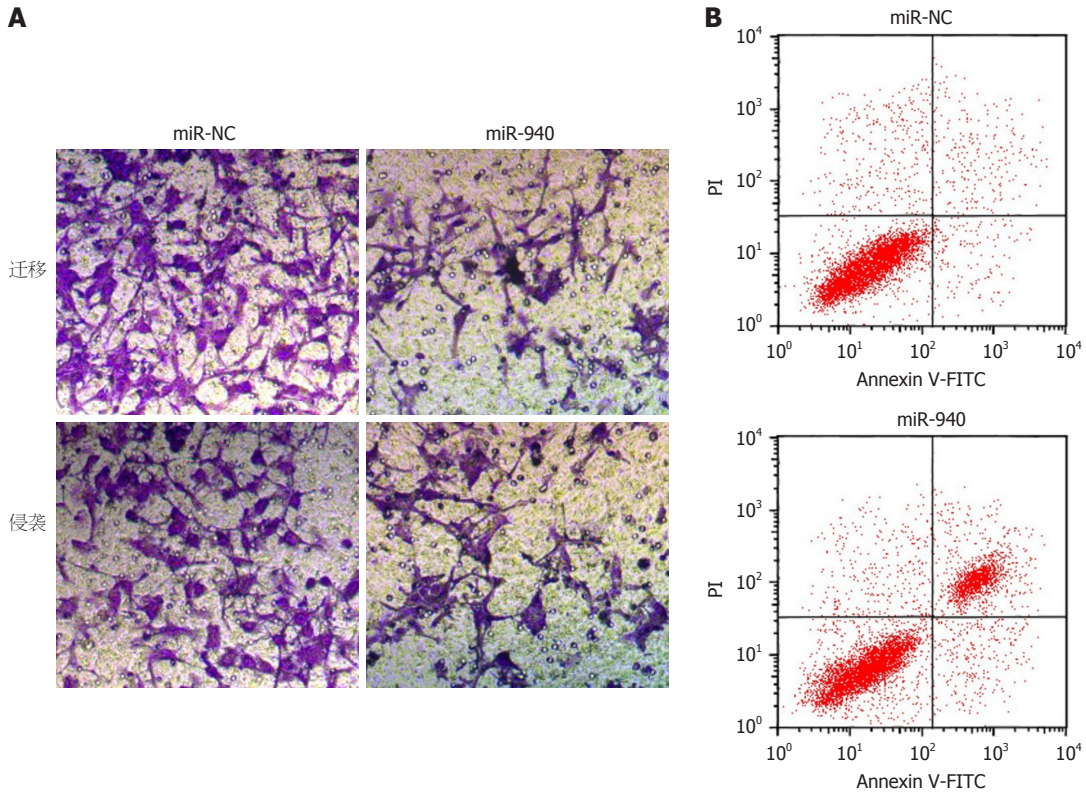


图 3　上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞迁移、侵袭和凋亡的影响. A: 上调miR-940后HCCLM3细胞迁移和侵袭情况; B: 上调miR-940后HCCLM3细胞凋亡流式图.

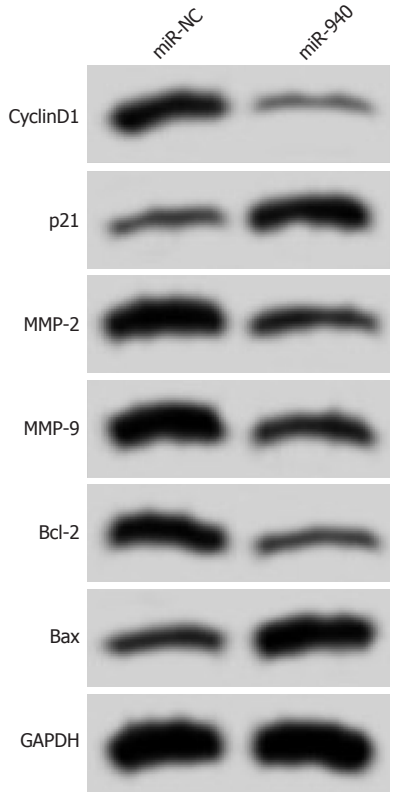


图 4　上调miR-940后HCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达.

表明不同的lncRNA在肝癌中发挥的作用不同, 探究肝癌中异常表达的lncRNA及其对肝癌发生发展的影响可为肝癌治疗提供新的分子靶标.

作为一种lncRNA, LINC02418参与多种肿瘤发展进程. 例如, Tian等[14]研究显示, LINC02418在结肠癌组织中表达升高, 其高表达与患者预后不良密切相关, 其可靶向miR-34b-5p/Bcl-2轴增强结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭性. 本研究以癌旁组织为对照, RT-qPCR检测了肝癌组织中LINC02418表达水平, 结果显示肝癌组织中LINC02418表达水平明显高于癌旁组织, 提示LINC02418可能促进肝癌发生发展. 进一步转染LINC02418小干扰RNA至肝癌细胞下调LINC02418表达降低了肝癌细胞的活性、迁移和侵袭数降低, 而凋亡率升高, 说明下调LINC02418可抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡, 提示LINC02418可能是肝癌的潜在治疗靶点.

CyclinD1参与调控细胞周期进程, 可促进细胞周期由G1期向S期转变, 加速细胞周期进程, 促进细胞增殖[15]. p21是目前已知的肿瘤细胞生长抑制因子, 其表达增加可降低细胞增殖能力. MMP-2和MMP-9参与降解细胞外基质和基底膜, 对肿瘤细胞迁移和侵袭起促进作用[16]. Bax/Bcl-2参与调控细胞凋亡, 其中Bax表达增加时可形成通源二聚体, 改变细胞线粒体膜通透性,

表 4　上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-940	OD值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h			
miR-NC	1.00 ± 0.06	0.64 ± 0.06	1.27 ± 0.12	1.59 ± 0.12	121.21 ± 10.11	109.33 ± 9.87	8.01 ± 0.79
miR-940	2.55 ± 0.25[a]	0.57 ± 0.05	0.79 ± 0.07[a]	0.99 ± 0.08[a]	72.14 ± 7.28[a]	62.47 ± 6.25[a]	19.58 ± 1.84[a]

[a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

表 5　上调miR-940对肝癌HCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
miR-NC	0.61 ± 0.06	0.27 ± 0.03	0.73 ± 0.06	0.80 ± 0.03	0.66 ± 0.06	0.31 ± 0.03
miR-940	0.19 ± 0.02[a]	0.65 ± 0.06[a]	0.36 ± 0.03[a]	0.41 ± 0.04[a]	0.29 ± 0.03[a]	0.71 ± 0.06[a]

[a]P<0.05, 与miR-NC组比较.

表 6　下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	miR-940	OD值(450 nm)			迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h			
si-NC	1.01 ± 0.06	0.65 ± 0.06	1.25 ± 0.11	1.58 ± 0.14	123.25 ± 12.11	107.21 ± 9.98	7.25 ± 0.71
si-LINC02418	2.61 ± 0.26[a]	0.53 ± 0.04[a]	0.73 ± 0.06[a]	0.96 ± 0.07[a]	64.15 ± 6.41[a]	56.32 ± 5.61[a]	22.36 ± 2.17[a]
si-LINC02418+anti-miR-NC	2.65 ± 0.27	0.51 ± 0.03	0.69 ± 0.05	0.90 ± 0.08	63.21 ± 6.31	54.12 ± 5.44	24.11 ± 2.39
si-LINC02418+anti-miR-940	1.51 ± 0.15[c]	0.63 ± 0.05[c]	1.12 ± 0.09[c]	1.47 ± 0.13[c]	108.25 ± 10.21[c]	91.36 ± 8.45[c]	10.58 ± 1.12[c]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较; [c]P<0.05, 与si-LINC02418+anti-miR-NC组比较.

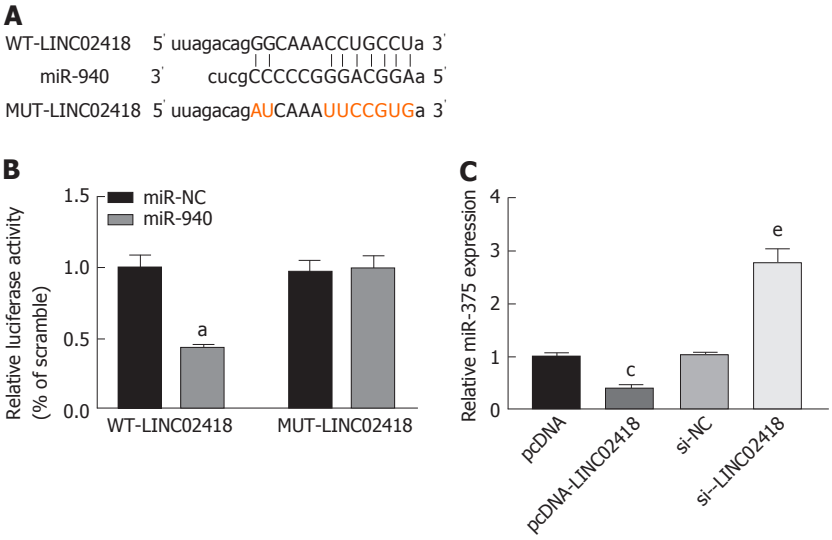


图 5　LINC02418靶向调控miR-940的表达. A: LINC02418的序列中含有与miR-940互补的核苷酸序列; B: 双荧光素酶报告实验; C: LINC02418调控miR-940表达. [a]P<0.05, 与miR-NC组比较; [c]P<0.05, 与pcDNA组比较; [e]P<0.05, 与si-NC组比较.

引起细胞色素C释放量增加, 导致下游caspases级联反应被激活, 进而引起细胞凋亡; 而Bcl-2是抗凋亡分子, 其表达增加时与Bax形成异源二聚体, 减弱Bax的促凋亡作用[17]. 本研究显示, 下调LINC02418表达抑制了肝癌细胞中CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达, 而促进了p21和Bax蛋白表达, 进一步说明LINC02418

表 7　下调miR-940表达逆转了抑制LINC02418表达对肝癌HCCLM3细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达的作用(mean ± SD, n = 9)

分组	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白	Bcl-2蛋白	Bax蛋白
si-NC	0.60 ± 0.06	0.29 ± 0.03	0.71 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.67 ± 0.06	0.30 ± 0.03
si-LINC02418	0.18 ± 0.02[a]	0.68 ± 0.06[a]	0.31 ± 0.03[a]	0.38 ± 0.03[a]	0.24 ± 0.03[a]	0.76 ± 0.07[a]
si-LINC02418+anti-miR-NC	0.17 ± 0.02	0.69 ± 0.05	0.29 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.77 ± 0.06
si-LINC02418+anti-miR-940	0.49 ± 0.03[c]	0.37 ± 0.03[c]	0.60 ± 0.6[c]	0.69 ± 0.06[c]	0.56 ± 0.05[c]	0.41 ± 0.04[c]

[a]P<0.05, 与si-NC组比较; [c]P<0.05, 与si-LINC02418+anti-miR-NC组比较.

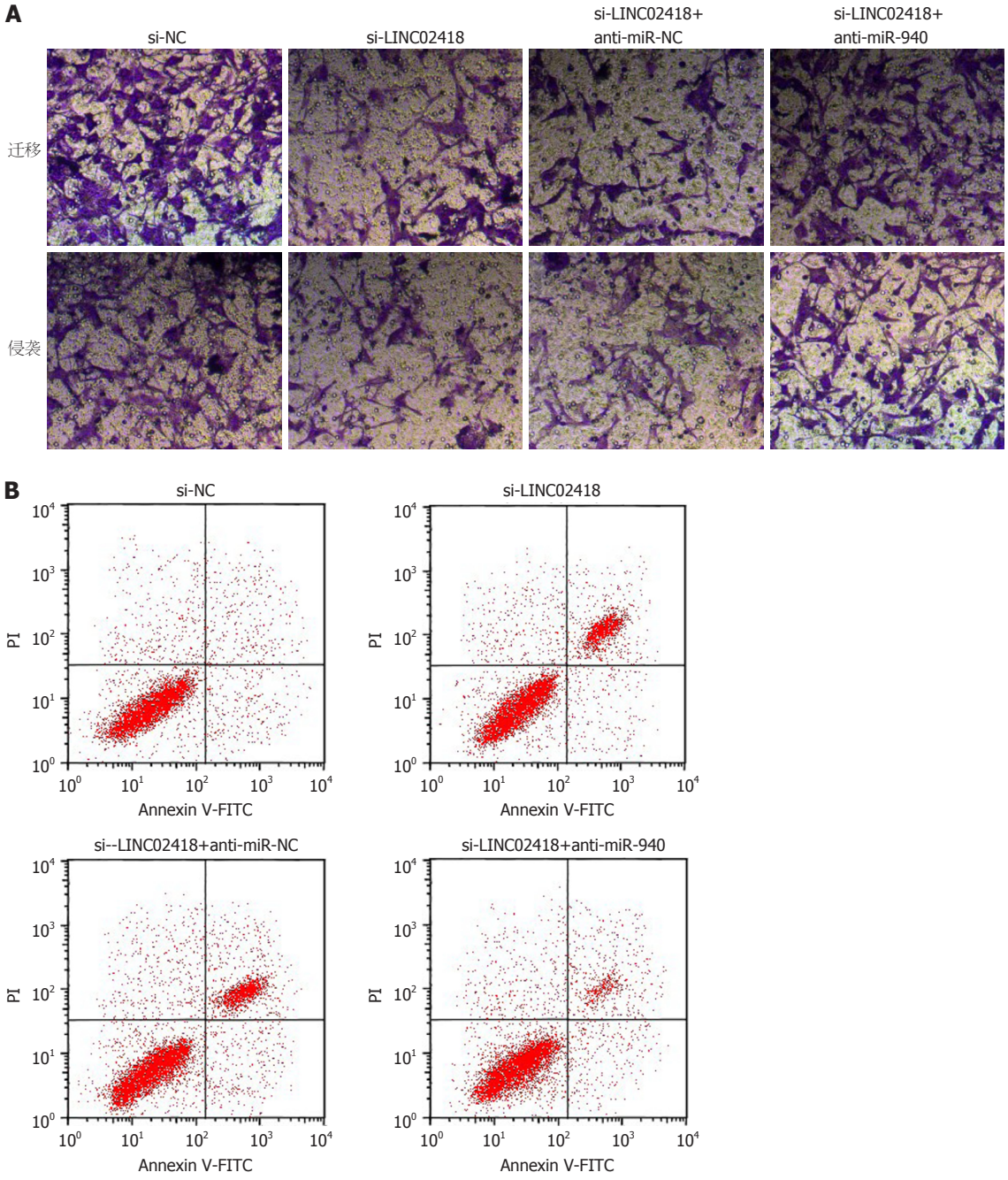


图 6　下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞迁移、侵袭和凋亡的作用. A: 肝癌HCCLM3细胞的迁移侵袭; B: 细胞凋亡流式图.

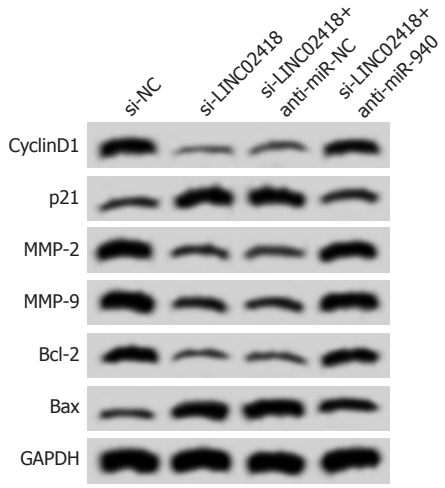


图 7　大鼠 下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌HCCLM3细胞中增殖、迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达.

可能通过直接或间接调控与增殖、凋亡、迁移和侵袭相关蛋白分子的表达来影响肝癌细胞的恶性表型.

lncRNA可靶向结合miRNA, 共同影响肿瘤发生发展[18]. 生物信息学软件预测显示, LINC02418可能与miR-940靶向结合. 为了进一步探讨LINC02418影响肝癌细胞恶性生物学行为的作用机制, 本研究利用双荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR检测LINC02418对miR-940表达的影响证实了LINC02418靶向结合并负调控miR-940表达. 研究显示, miR-940在非小细胞肺癌[19]、胶质瘤[20]和乳腺癌[21]等肿瘤中表达降低, 上调miR-940表达可抑制肿瘤发展进程. 本研究显示, miR-940在肝癌组织中表达下调, 上调其表达可有效降低肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 同时加剧肝癌细胞凋亡, 与Yuan等[22]报道的结果一致, 说明miR-940作为抑癌基因参与肝癌发生发展, 靶向上调其表达可延缓肝癌发展进程. 本研究还显示, 下调miR-940表达逆转了下调LINC02418表达对肝癌细胞恶性生物学行为的影响, 进一步说明下调LINC02418表达通过靶向上调miR-940表达来发挥抗肝癌作用.

4 结论

综上所述, LINC02418在肝癌组织中表达明显上调, 下调LINC02418可有效减弱肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进肝癌细胞凋亡, 其作用机制与靶向上调miR-940表达有关, LINC02418/miR-940轴可能为肝癌的治疗提供了潜在靶点. 但是, 本研究还存在一定的不足之处, 仅在体外细胞层面探讨了LINC02418对肝癌细胞恶性生物学行为的影响及可能机制, 未通过体内裸鼠移植瘤实验验证LINC02418/miR-940轴对肝癌发生发展的影响, 且LINC02418/miR-940轴下游靶基因及信号通路也还尚未进行探究, 因此, 接下来将利用裸鼠移植瘤实验在体内探究LINC02418对肝癌肿瘤生长的影响及其他可能的作用机制.

文章亮点

实验背景

肝癌发病机制尚未明确, 已有研究显示lncRNA参与调控肝癌细胞恶性表型(增殖、凋亡、迁移和侵袭), 但LINC02418对肝癌细胞恶性表型的影响机制尚未可知.

实验动机

LINC02418在等肿瘤中表达升高, 参与调控肿瘤增殖、迁移和侵袭等恶性表型, 但其对肝癌细胞恶性表型的影响及作用机制尚未可知. LncBase Predicted v.2靶基因预测显示, LINC02418可能靶向结合miR-940. 以有报道称, miR-940在肝癌中呈低表达, 上调miR-940可减弱肝癌细胞的活力和侵袭性, 促进细胞凋亡,且抑制体内肿瘤生长. 但LINC02418能否靶向调控miR-940影响肝癌细胞的恶性表型也还未知. 因此, 探究LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响及其能否靶向miR-940发挥作用, 以期为肝癌的靶向分子治疗提供新靶点.

实验目标

探究LINC02418对肝癌细胞恶性表型(增殖、迁移、侵袭和凋亡)的影响及其能否靶向miR-940发挥作用, 为肝癌的靶向治疗提供新的分子靶点.

实验方法

RT-qPCR检测肝癌组织和对应癌旁组织中LINC02418和miR-940表达. 分别转染LINC02418小干扰RNA、miR-940模拟物至肝癌细胞HCCLM3, RT-qPCR检测细胞中LINC02418或miR-940表达验证转染效果, CCK-8检测细胞增殖, Transwell检测细胞迁移和侵袭, 流式细胞术检测细胞凋亡, 蛋白印迹法检测细胞中CyclinD1、p21、MMP-2、MMP-9、Bcl-2和Bax蛋白表达. 双荧光素酶报告基因实验验证miR-940与LINC02418靶向调控关系.

实验结果

肝癌组织中LINC02418呈高表达, miR-940呈低表达. 下调LINC02418或上调miR-940可降低肝细细胞活性、迁移和侵袭数及CyclinD1、MMP-2、MMP-9和Bcl-2的蛋白表达, 但促进细胞凋亡率及p21和Bax蛋白表达. LINC02418可靶向结合并负调控miR-940, 下调miR-940逆转下调LINC02418对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用及凋亡促进作用.

实验结论

肝癌组织中LINC02418表达升高, 下调LINC02418表达可降低肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并加剧肝癌细胞凋亡, 其作用机制可能与靶向上调miR-940表达有关, 为肝癌的靶向分子治疗提供了新的分子靶点.

展望前景

miR-940下游靶基因及信号通路在肝癌发生发展中的作用还未知, 且本研究仅通过体外实验进行了初步探究, 尚需进一步通过裸鼠移植瘤实验在体内验证LINC02418/miR-940轴对肝癌发展的影响. LINC02418/miR-940轴可能为肝癌发生发展的分子机制的阐明提供了新思路并为其治疗提供了新的分子靶点.

5 参考文献

1 张怀波, 马荣龙, 张德景. 外源性CC10基因表达对肝癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响. 肝胆胰外科杂志 2019; 31: 360-365 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.06.010]

2 王逸超, 赵长久. MicroRNA-21对肿瘤生物学行为的影响及其分子靶向成像与治疗的研究进展. 中华核医学与分子影像杂志 2018; 38: 362-366 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.015]

3 Song W, Mei JZ, Zhang MZ. Long noncoding RNA PlncRNA-1 promotes colorectal cancer cell progression by regulating the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Res* 2018; 26: 261-268 [DOI: 10.3727/096504017X15031557924132]

4 Cai N, Hu L, Xie Y, Gao JH, Zhai W, Wang L, Jin QJ, Qin CY, Qiang R. MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor-β receptor 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 1899-1906 [DOI: 10.26355/eurrev_201804_14712]

5 Zhao W, Geng D, Li S, Chen Z, Sun M. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer. *Cancer Med* 2018; 7: 842-855 [PMID: 29473328 DOI: 10.1002/cam4.1353]

6 Han B. LncRNA LINC02418 regulates proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer cells by regulating miR-4677-3p/SEC61G. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10354-10362 [DOI: 10.26355/eurrev_201912_19673]

7 Wang T, Zhai R, Lv X, Wang K, Xu J. LINC02418 promotes malignant behaviors in lung adenocarcinoma cells by sponging miR-4677-3p to upregulate KNL1 expression. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 217 [PMID: 32795273 DOI: 10.1186/s12890-020-01229-0]

8 Zhao Y, Du T, Du L, Li P, Li J, Duan W, Wang Y, Wang C. Long noncoding RNA LINC02418 regulates MELK expression by acting as a ceRNA and may serve as a diagnostic marker for colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 568 [PMID: 31358735 DOI: 10.1038/s41419-019-1804-x]

9 Ding D, Zhang Y, Yang R, Wang X, Ji G, Huo L, Shao Z, Li X. miR-940 Suppresses Tumor Cell Invasion and Migration via Regulation of CXCR2 in Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7618342 [PMID: 27807540 DOI: 10.1155/2016/7618342]

10 Li ML, Zhang Y, Ma LT. LncRNA HCG11 accelerates the progression of hepatocellular carcinoma via miR-26a-5p/ATG12 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 10708-10720 [DOI: 10.26355/eurrev_201912_19771]

11 Zhuang H, Cao G, Kou C, Li D. Overexpressed lncRNA CDKN2B-AS1 is an independent prognostic factor for liver cancer and promotes its proliferation. *J BUON* 2019; 24: 1441-1448 [PMID: 31646789]

12 Sun X, Zheng G, Li C, Liu C. Long non-coding RNA Fer-1-like family member 4 suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating PTEN in vitro and in vivo. *Mol Med Rep* 2019; 19: 685-692 [PMID: 30431133 DOI: 10.3892/mmr.2018.9629]

13 Sheng N, Li Y, Qian R, Li Y. The clinical significance and biological function of lncRNA RGMB-AS1 in hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2018; 98: 577-584 [PMID: 29288973 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.067]

14 Tian J, Cui P, Li Y, Yao X, Wu X, Wang Z, Li C. LINC02418 promotes colon cancer progression by suppressing apoptosis via interaction with miR-34b-5p/BCL2 axis. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 460 [PMID: 32973404 DOI: 10.1186/s12935-020-01530-2]

15 Xi X, Teng M, Zhang L, Xia L, Chen J, Cui Z. MicroRNA-204-3p represses colon cancer cells proliferation, migration, and invasion by targeting HMGA2. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1330-1338 [PMID: 31286521 DOI: 10.1002/jcp.29050]

16 Alrehaili AA, Gharib AF, Karam RA, Alhakami RA, El Sawy WH, Abd Elrahman TM. Clinical significance of plasma MMP-2 and MMP-9 levels as biomarkers for tumor expression in breast cancer patients in Egypt. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 1153-1160 [PMID: 31820313 DOI: 10.1007/s11033-019-05216-5]

17 Katifelis H, Lyberopoulou A, Mukha I, Vityuk N, Grodzyuk G, Theodoropoulos GE, Efstathopoulos EP, Gazouli M. Ag/Au bimetallic nanoparticles induce apoptosis in human cancer cell lines via P53, CASPASE-3 and BAX/BCL-2 pathways. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46: S389-S398 [PMID: 30371113 DOI: 10.1080/21691401.2018.1495645]

18 Wang YG, Liu J, Shi M, Chen FX. LncRNA DGCR5 represses the development of hepatocellular carcinoma by targeting the miR-346/KLF14 axis. *J Cell Physiol* 2018; 234: 572-580 [PMID: 30216442 DOI: 10.1002/jcp.26779]

19 Jiang K, Zhao T, Shen M, Zhang F, Duan S, Lei Z, Chen Y. MiR-940 inhibits TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition and cell invasion by targeting Snail in non-small cell lung cancer. *J Cancer* 2019; 10: 2735-2744 [PMID: 31258781 DOI: 10.7150/jca.31800]

20 Xu T, Zhang K, Shi J, Huang B, Wang X, Qian K, Ma T, Qian T, Song Z, Li L. MicroRNA-940 inhibits glioma progression by blocking mitochondrial folate metabolism through targeting of MTHFD2. *Am J Cancer Res* 2019; 9: 250-269 [PMID: 30906627]

21 Liu W, Xu Y, Guan H, Meng H. Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients. *Cancer Biomark* 2018; 22: 487-493 [PMID: 29843213 DOI: 10.3233/CBM-171124]

22 Yuan B, Liang Y, Wang D, Luo F. MiR-940 inhibits hepatocellular carcinoma growth and correlates with prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2015; 106: 819-824 [PMID: 25940592 DOI: 10.1111/cas.12688]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 75-80

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.75

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究

岳春艳, 彭 一, 高春斌, 张贵山, 张 芳, 董陆玲

岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 董陆玲, 张家口市第一医院内分泌一科 河北省张家口市 075000

张芳, 张家口市第一医院体检中心 河北省张家口市 075000

岳春艳, 硕士研究生, 主治医师, 甲状腺疾病的临床研究.

基金项目: 张家口市重点研发计划项目, No. 1921097D.

作者贡献分布: 岳春艳与董陆玲对此文所作贡献两均等; 此课题由岳春艳、董陆玲、张贵山及张芳设计; 研究过程由彭一、高春斌、张贵山及张芳操作完成; 数据分析由岳春艳、彭一及高春斌完成; 本论文写作由岳春艳、彭一及董陆玲完成.

通讯作者: 董陆玲, 主任医师, 075000, 河北省张家口市桥西区礼拜寺巷6号, 张家口市第一医院内分泌科. dongluling0@163.com

收稿日期: 2020-10-23
修回日期: 2020-11-17
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-01-28

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study

Chun-Yan Yue, Yi Peng, Chun-Bin Gao , Gui-Shan Zhang , Fang Zhang, Lu-Ling Dong

Chun-Yan Yue, Yi Peng, Chun-Bin Gao, Gui-Shan Zhang, Lu-Ling Dong, Department of Endocrinology, The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Fang Zhang, Physical Examination Center, The First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Supported by: Zhangjiakou Key Research and Development Projects, No. 1921097D.

Corresponding author: Lu-Ling Dong, Chief Physician, Department of Endocrinology, The First Hospital of Zhangjiakou, No. 6 Libaisi Alley, Qiaoxi District, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China. dongluling0@163.com

Received: 2020-10-23
Revised: 2020-11-17
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune disease, the incidence of which is increasing year by year, but its etiology and pathogenesis are not very clear. The relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and Hashimoto's thyroiditis is a current research hotspot, but whether patients with Hashimoto's thyroiditis should undergo routine screening and eradication of *H. pylori* remains unclear.

AIM

To investigate the relationship between *H. pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis, and to prospectively investigate the benefit of *H. pylori* eradication in Hashimoto's thyroiditis, in order to provide a reference for the early screening and eradication of *H. pylori* in patients with Hashimoto's thyroiditis.

METHODS

A total of 300 Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function who first visited the Thyroid Engineering and Technical Treatment Center of our hospital from January to December 2018 were randomly included. Another 300 matched healthy people from the physical examination center were selected as a control group. Thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroid globulin antibody (TGAb), and thyroid function were determined by chemiluminescence. *H. pylori* infection was detected by C-13 urea breath test. The prevalence of Hashimoto's thyroiditis was compared between *H. pylori* infected and non-infected patients. Titers of TPOAb and TGAb between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative patients in the Hashimoto's thyroiditis group were also compared. *H. pylori*-positive Hashimoto's thyroiditis patients were

randomly divided into a treatment subgroup and non-treatment subgroup; the treatment subgroup received anti-*H. pylori* treatment, and the non-treatment subgroup did not receive anti-*H. pylori* treatment. The C13-urea breath test was reviewed 1 mo after the treatment to assess the success of the eradication therapy. The titers of TPOAb and TGAb in the two subgroups were measured at 6 and 12 mo after treatment and compared with those before treatment.

RESULTS

The prevalence of Hashimoto's thyroiditis in the *H. pylori*-positive group was 64.67% (194/300), which was significantly higher than that of the *H. pylori*-negative group [35.33% (106/300), $P < 0.05$]. In the Hashimoto's thyroiditis group, TPOAb and TGAb were significantly higher in *H. pylori*-positive patients than in *H. pylori*-negative patients. After the eradication of *H. pylori* in the treatment group, the titers of TPOAb and TGAb decreased significantly ($P < 0.05$), while the titers did not change significantly in the non-treatment subgroup.

CONCLUSION

The infection rate of *H. pylori* is higher in patients with Hashimoto's thyroiditis. *H. pylori* infection can increase TPOAb and TGAb titers in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eradication of *H. pylori* significantly reduces TPOAb and TGAb titers in Hashimoto's thyroiditis. Early routine screening for *H. pylori* infection and aggressive eradication are recommended for patients with Hashimoto's thyroiditis.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid peroxidase antibody; Thyroid globulin antibody

Citation: Yue CY, Peng Y, Gao CB, Zhang GS, Zhang F, Dong LL. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Hashimoto's thyroiditis: A prospective study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 75-80

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/75.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.75

摘要

背景

桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 但其病因及发病机制尚不十分清楚. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染与桥本甲状腺炎的关系是当前研究热点, 但桥本甲状腺炎患者是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚.

目的

探讨*H. pylori*感染与桥本甲状腺炎的关系, 并前瞻性研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*是否获益. 为桥本甲状腺炎患者早期是否应积极筛查并根除*H. pylori*提供参考.

方法

随机纳入2018-01/2018-12我院甲状腺工程技术诊疗中心首次就诊的甲功正常的桥本甲状腺炎患者300例, 另选取体检中心300例与之匹配的健康人群作为对照组. 用化学发光法对两组进行甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及甲状腺功能的测定. 碳13尿素呼气试验检测*H. pylori*感染. (1)比较*H. pylori*感染和未感染者桥本甲状腺炎的患病率; (2)桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*阳性和阴性者TPOAb和TGAb的滴度; (3)将*H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组予抗*H. pylori*治疗, 对照组不予治疗. 治疗结束1 mo后复查碳13尿素呼气试验评估根除治疗是否成功. 在完成治疗后6 mo、12 mo, 再测定两组TPOAb和TGAb滴度并与治疗前比较.

结果

*H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率64.67%(194/300), *H. pylori*阴性组桥本甲状腺炎患病率35.33%(106/300), 差异有统计学意义($P<0.05$); 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著高于*H. pylori*阴性者. 治疗组根除*H. pylori*后, 其TPOAb和TGAb的滴度较治疗前明显下降($P<0.05$), 而对照组变化不大.

结论

*H. pylori*感染者桥本甲状腺炎患病率升高. *H. pylori*感染可使桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度升高. 根除*H. pylori*可显著降低桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度. 桥本甲状腺炎患者建议早期常规筛查*H. pylori*感染并积极根除.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 桥本甲状腺炎; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体

核心提要: 桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 是甲状腺功能减退最常见原因. 目前研究发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染可能促进桥本甲状腺炎的发生发展, 但桥本甲状腺炎是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚.

文献来源: 岳春艳, 彭一, 高春斌, 张贵山, 张芳, 董陆玲. 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的前瞻性研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 75-80

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/75.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.75

0 引言

桥本甲状腺炎是临床上最常见的自身免疫性甲状腺疾病亚型, 是甲状腺慢性炎症反应. 近年来发病率逐年上升, 不仅是导致甲状腺功能减退的主要原因, 且显著增加甲状腺癌(尤其是乳头状癌)[1,2]和恶性淋巴瘤[3]的发生风险. 桥本甲状腺炎早期甲功正常, 仅表现为甲状腺弥漫性肿大, 对自身抗原产生反应生成甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb), 淋巴细胞和浆细胞浸润甲状腺组织从而对其破坏, 致使甲状腺功能紊乱. 甲功异常前临床上无明确治疗手段, 无可降低这两种抗体的药物, 大概50%最终发展为甲减. 国际研究发现桥本甲状腺炎患者幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染率升高[4,5], 且*H. pylori*阳性者TPOAb、TGAb滴度升高[6]. 从而推测*H. pylori*感染可能在桥本甲状腺炎的发生发展中起促进作用, 但关于桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*是否获益的研究较少. 且桥本甲状腺炎患者是否应常规筛查*H. pylori*并积极根除尚不清楚. 故本研究对桥本甲状腺炎与*H. pylori*感染的关系进行探讨, 并前瞻性研究根除*H. pylori*是否对桥本甲状腺炎患者有益.

1 材料和方法

1.1 材料 从2018-01/2018-12我院甲状腺工程技术诊疗中心首次就诊的甲功正常的桥本甲状腺炎患者以及此间首次就诊的甲功正常的非桥本甲状腺炎患者, 采用随机数表法随机各纳入300例, 两组年龄18-70岁, 平均51.3岁±13.7岁. 通过询问病史及化验检查保证两组人群性别、年龄、经济及身体状况相近, 两组人群均无消化系统疾病及症状, 无严重心肝肺肾疾病、感染、糖尿病、肿瘤及自身免疫性疾病, 无妊娠, 未哺乳, 近3 mo未服用质子泵抑制剂及抗生素. 所有入组成员事先均认真阅读并签署知情同意书, 研究方案经张家口市第一医院医学伦理委员会批准.

诊断标准: 桥本甲状腺炎: (1)超声证实甲状腺弥漫性肿大、尤其是峡部, 只要血清TPOAb或TGAb阳性即可. (2)甲状腺无明显肿大, 需连续2次TPOAb或TGAb结果高于60%正常值. 或经细针穿刺病理证实; H. pylori感染: 清晨空腹, HCBT-01型呼气试验测试仪筛查碳13尿素呼气试验, 判断值≥(4.0±0.4)为阳性; 所有研究对象均空腹抽血, 美国西门子公司生产的全自动化学发光免疫分析仪ADVIACentaur XP及相应的试剂盒检测TPOAb、TGAb及甲状腺功能. TPOAb>100 U/mL、TGAb>60 U/mL为阳性.

1.2 方法 所有研究对象均查碳13尿素呼气试验, 比较*H. pylori*阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率率的差异; 桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*感染者与未感染者TPOAb、TGAb滴度有无差异; *H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组. 治疗组给予根除*H. pylori*(阿莫西林1000 mg、克拉霉素500 mg、兰索拉唑20 mg、枸橼酸铋钾 220 mg, 均为2/d, 14 d)[7]. 治疗结束1 mo后复查碳13尿素呼气试验评估*H. pylori*是否根除. 对照组不治疗*H. pylori*治疗组和对照组均于治疗结束后6 mo、12 mo复查碳13尿素呼气试验及TPOAb、TGAb, 并与治疗前比较.

统计学处理 用SPSS 22.0软件对数据进行分析, 计数资料用百分比, 正态分布的连续性变量用mean±SD, 偏态分布则以中位数±四分位数间距表示. 数据比较用t检验和χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *H. pylori*阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率的比较 *H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率64.67%(194/300), *H. pylori*阴性组桥本甲状腺炎患病率35.33%(106/300), 差异有统计学意义(P<0.05) (表1).

2.2 *H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者甲状腺抗体升高 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著高于*H. pylori*阴性者(表2).

2.3 桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可降低TPOAb、TGAb滴度 194例*H. pylori*阳性的桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组, 每组97例. 治疗组1 mo后复查碳13尿素呼气试验, 94例*H. pylori*转阴, 3例*H. pylori*仍为阳性. 治疗结束后6 mo、12 mo所有研究对象均复查13尿素呼气试验、TPOAb、TGAb, 治疗组94例*H. pylori*持续阴性, 对照组97例*H. pylori*仍为阳性. 治疗组甲状腺抗体滴度较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义, 而对照组前后比较无明显变化(表3).

3 讨论

桥本甲状腺炎是最常见的器官特异性自身免疫性疾病之一, 淋巴细胞浸润甲状腺组织并逐渐破坏与细胞毒性T细胞相关的腺体, 产生各种次级多克隆甲状腺自身抗体, 主要是TPOAb和TGAb, 逐渐出现甲状腺功能紊乱. 世界范围内发病率约5%, 30-55岁高发, 且随年龄增长, 患病率增高[8]. 白色人种发病率明显高于黑人、高加索人和亚洲人, 这个区别可能是遗传和环境因素作用的结果, 女性发病率是男性的4-10倍[9]. 其病因和发病机制复杂, 免疫功能缺陷的遗传易感者暴露在环境诱发因素下更容易致病, 但确切机制尚不清楚[10]. 近几十年桥本甲状腺炎的发病率迅速上升, 如此迅速的变化显然不是任何遗传易感性方面转变的结果, 可以明确肯定环境因素在桥本甲状腺炎发病机制中所起的直接或后天作

表 1　幽门螺杆菌阳性和阴性者桥本甲状腺炎患病率的比较

	桥本甲状腺炎(n = 300)	非桥本甲状腺炎(n = 300)
*H. pylori*阳性	194	118
*H. pylori*阴性	106	182

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 2　桥本甲状腺炎患者幽门螺杆菌感染对甲状腺抗体的影响

	*H. pylori*阳性 (n = 194)	*H. pylori*阴性 (n = 106)	t/χ^2	P值
TPOAb (U/mL)	548.3 ± 69.2 (n = 110)	475.4 ± 63.5 (n = 74)	t = 7.240	<0.01
TGAb (U/mL)	209.4 ± 37.1 (n = 146)	183.2 ± 29.4 (n = 92)	t = 5.687	<0.01
TPOAb (>1300 U/mL)	84(43.30%)	32(30.19%)	χ^2 = 4.968	<0.05
TGAb (>500 U/mL)	48(24.74%)	14(13.21%)	χ^2 = 5.563	<0.05

H. pylori: 幽门螺杆菌. TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TGAb: 甲状腺球蛋白抗体.

用. 碘过量、硒缺乏、铁缺乏、维生素D缺乏、吸烟、酗酒、精神压力大、妊娠、药物(细胞因子, 尤其是干扰素-α、酪氨酸激酶抑制剂、免疫调节剂)、辐射、生活在石油化工厂附近或暴露于农药环境中是主要环境致病因素[11,12]. 除此之外, 病毒和细菌感染也可通过一系列不同机制诱导甲状腺自身免疫, 如自我抗原的诱导修饰, 模仿自我分子, 诱导多克隆T细胞活化, 形成免疫复合物, 诱导主要组织相容性复合体分子表达关于甲状腺上皮细胞表型, 从而促进桥本甲状腺炎发病[13]. *H. pylori*是寄生于人体胃肠粘膜上皮细胞的世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 我国城市感染率约47%, 农村约66%, 总体感染率50%左右[14]. *H. pylori*不仅导致各种胃肠疾病, 还与多种胃肠外自身免疫性疾病密切相关[15].

目前*H. pylori*感染与的桥本甲状腺炎关系已成为国际研究热点. 2013年Shi等[16]第一次通过Meta分析证明桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率升高. 2017年Hou等[17]再次通过系统评价发现自身免疫性甲状腺疾病(包括Graves病和桥本甲状腺炎)*H. pylori*感染均高于普通人群. Arslan等[18]的研究纳入78例*H. pylori*阳性和与之匹配的78例*H. pylori*阴性者进行病例对照研究, 发现*H. pylori*阳性者桥本甲状腺炎的患病率明显高于*H. pylori*阴性者, 且TPOAb滴度及甲状腺体积均明显高于*H. pylori*阴性者. Hamid等[19]研究发现桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率升高, 且*H. pylori*-IgG抗体和TPOAb滴度成正相关. 汪茂荣等[20]将125例自身免疫性甲状腺炎患者随机分为*H. pylori*根除组及不治疗组, 治疗结束5 mo后复查甲状腺抗体, 发现根除组TPOAb和TGAb的滴度较治疗前均有明显下降, 而不治疗组保持不变, 与本次研究结果一致. 赵艳红等[21]将150例桥本甲状腺炎患者随机分为抗*H. pylori*治疗组和观察组, 4 mo后复查治疗组TPOAb和TGAb的滴度明显下降. 本次研究发现桥本甲状腺炎患者*H. pylori*感染率明显高于对照组, 且在桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb滴度显著高于*H. pylori*阴性者. 根除*H. pylori*后6 mo、12 mo复查TPOAb、TGAb, 较治疗前均明显下降, 而对照组无明显变化, 提示*H. pylori*感染与TPOAb、TGAb升高有关, 根除*H. pylori*可有效降低TPOAb、TGAb滴度, 从而可能延缓桥本甲状腺炎的进展或预防其发病. 本次前瞻性研究将样本例数扩大至194例, 在根除*H. pylori*治疗后的6 mo、12 mo进行追踪随访, 发现根除*H. pylori*后TPOAb和TGAb的滴度下降具有稳定性, 进一步证明*H. pylori*感染可能在桥本甲状腺炎的发生发展过程中起促进作用.

其机制可能包括: (1)*H. pylori*感染是一种慢性持续感染, 可激活自身免疫炎症反应; (2)胃和甲状腺共同起源于前肠; (3)在桥本甲状腺炎患者中, 淋巴细胞浸润甲状腺形成淋巴样组织, 如同*H. pylori*感染人群胃粘膜中观察到的; (4)甲状腺淋巴组织具有与胃粘膜相关淋巴组织感染*H. pylori*的共同特征; (5)*H. pylori*和甲状腺滤泡细胞存在相似的分子抗原, 在抗*H. pylori*抗体和甲状腺滤泡细胞间存在交叉过敏反应[22].

目前看来桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*可明显降低TPOAb和TGAb滴度. 从桥本甲状腺炎的角度出发, 患者是获益的. 目前我国*H. pylori*感染率仍很高(约50%), 建议所有桥本甲状腺炎患者均应早期积极筛查*H. pylori*感染, 不论有无消化道症状, 均应启始抗感染治疗, 或许有望改善桥本甲状腺炎的预后, 延缓桥本甲状腺炎患者

表 3 治疗组与对照组治疗前后甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体滴度变化

组别	TPOAb (U/mL)			TGAb (U/mL)		
	治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo	治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo
治疗组(n = 94)	580.1 ± 72.5	456.2 ± 54.8[a]	413.5 ± 60.1[b]	268.4 ± 44.2	167.6 ± 36.1[a]	175.3 ± 40.6[d]
对照组(n = 97)	564.8 ± 68.7	576.5 ± 64.2	554.3 ± 63.2	275.6 ± 45.8	266.5 ± 44.7	279.5 ± 50.4

治疗后6 mo *vs* 治疗前, [a]P<0.05, [b]P<0.01; 治疗后12 mo *vs* 治疗前, [c]P<0.05, [d]P<0.01, *vs* 治疗前. TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TGAb: 甲状腺球蛋白抗体.

进展至甲状腺功能减退. 但本次研究针对年龄18-70岁桥本甲状腺炎患者. 儿童*H. pylori*感染有一定自发清除率, 根除后再感染率也可能高于成人, 且儿童抗菌药物选择余地小, 对药物不良反应耐受性低. 年龄>70岁的老年人对根除*H. pylori*药物的耐受性下降, 发生药物不良反应的风险增加, 根除*H. pylori*的获益-风险因各人身体状况而不同, 需个体化的综合评估. 且儿童和老年人胃肠道微生态群不成熟, 根除*H. pylori*治疗可能导致菌群失调, 可能得不偿失. 所以年龄小于18岁或大于70岁患者尚不建议积极筛查和根除*H. pylori*.

本研究会继续扩大样本量, 延长随访时间, 观察根除*H. pylori*是否能延缓桥本甲状腺炎患者进展至甲状腺功能减退. 并追踪随访对照组*H. pylori*阳性和阴性者, 在未来5年或10年桥本甲状腺炎的发病率是否存在差异, 从而证实*H. pylori*感染是否为促使桥本甲状腺炎发病和进展的主要危险因素, 为普通人群是否均应积极筛查并根除*H. pylori*提供参考.

4 结论

*H. pylori*感染者桥本甲状腺炎患病率升高. *H. pylori*感染可使桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度升高. 根除*H. pylori*感染可显著降低桥本甲状腺炎患者TPOAb和TGAb滴度. 建议桥本甲状腺炎患者早期常规筛查*H. pylori*感染并积极根除.

文章亮点

实验背景

桥本甲状腺炎是导致甲状腺功能减退最主要的原因, 也是最常见的自身免疫性疾病, 发病率逐年增高, 威胁人类生命健康. 目前发现幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染者桥本甲状腺炎患病率增高, 但桥本甲状腺炎是否应常规筛查并根除*H. pylori*尚不清楚.

实验动机

通过大样本研究明确*H. pylori*阳性者桥本甲状腺炎患病率增高. 并前瞻性研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可降低甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)滴度.

实验目标

桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb和TGAb滴度, 桥本甲状腺炎患者应积极筛查并根除*H. pylori*, 可预防桥本甲状腺炎的发生或延缓其发展.

实验方法

通过随机数字表纳入研究对象. HCBT-01型呼气试验测试仪筛查碳13尿素呼气试验; 美国西门子公司生产的全自动化学发光免疫分析仪ADVIACentaur XP及相应的试剂盒检测TPOAb、TGAb及甲状腺功能. 第一, 比较*H. pylori*感染和未感染者桥本甲状腺炎的患病率. 第二, 桥本甲状腺炎组, 比较*H. pylori*阳性和阴性者TPOAb和TGAb的滴度. 第三, 前瞻性研究桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染是否降低TPOAb、TGAb滴度.

实验结果

*H. pylori*阳性组桥本甲状腺炎患病率显著高于*H. pylori*阴性组. 桥本甲状腺炎患者中, *H. pylori*感染者TPOAb和TGAb显著升高. 通过前瞻性队列研究发现桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb、TGAb滴度.

实验结论

*H. pylori*感染是桥本甲状腺炎的危险因素, 可升高TPOAb和TGAb的滴度. 桥本甲状腺炎患者根除*H. pylori*感染可显著降低TPOAb和TGAb滴度, 从而预防或延缓桥本甲状腺炎的发生发展. 桥本甲状腺炎患者应常规筛查*H. pylori*感染并积极根除.

展望前景

此研究从新的角度揭示了桥本甲状腺炎的危险因素, 为预防桥本甲状腺炎的发生及病情进展带来了新的理念. 仍需纳入*H. pylori*感染和未感染的非桥本甲状腺炎患者, 进行前瞻性队列研究, 观察其在未来5年或10年内桥本甲状腺炎的发病率, 从而提供更有利的证据.

5 参考文献

1 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 729-735 [PMID: 28964693 DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.012]
2 Zeng R, Zhao M, Niu H, Yang KX, Shou T, Zhang GQ, Yan XM. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7778-7787 [PMID: 30536322 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16401]
3 Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 156-164 [PMID: 31584614 DOI: 10.1093/ajcp/aqz145]
4 Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, Bernardini G, Gonnelli S, Giordano N, Ponzetto A. Helicobacter pylori Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel)* 2019; 9: [PMID: 31906000 DOI: 10.3390/antibiotics9010012]
5 Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, Qin L, Liu T. Meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 115691-115700 [PMID: 29383192 DOI: 10.18632/oncotarget.22929]
6 Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, Shong YK, Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 309-313 [PMID: 28092700 DOI: 10.3904/kjim.2014.369]
7 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国*H. pylori*感染处理共识报告. 中华内科杂志 2017; 56: 532-545 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.014]
8 Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis - an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 729-735 [PMID: 28964693 DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.012]
9 Liontiris MI, Mazokopakis EE. A Concise Review of Hashimoto Thyroiditis and the Importance of Iodine, Selenium, Vitamin D and Gluten on the Autoimmunity and Dietary Management of Hashimoto Thyroiditis patients. Points That Need More Investigation. *Hell J Nucl Med* 2017; 20:51-56
10 Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med* 2017; 20: 51-56 [PMID: 28315909 DOI: 10.1967/s002449910507]
11 Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid* 2017; 27: 597-610 [PMID: 28290237 DOI: 10.1089/thy.2016.0635]
12 Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res* 2015; 47: 702-710 [PMID: 26361257 DOI: 10.1055/s-0035-1548832]
13 Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon MJ, Kim WG, Shong YK, Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and Helicobacter pylori infection. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 309-313 [PMID: 28092700 DOI: 10.3904/kjim.2014.369]
14 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]
15 Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2020; 25 Suppl 1: e12741 [PMID: 32918343 DOI: 10.1111/hel.12741]
16 Shi WJ, Liu W, Zhou XY, Ye F, Zhang GX. Associations of Helicobacter pylori infection and cytotoxin-associated gene A status with autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Thyroid* 2013; 23: 1294-1300 [PMID: 23544831 DOI: 10.1089/thy.2012.0630]
17 Hou Y, Sun W, Zhang C, Wang T, Guo X, Wu L, Qin L, Liu T. Meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 115691-115700 [PMID: 29383192 DOI: 10.18632/oncotarget.22929]
18 Arslan MS, Ekiz F, Deveci M, Sahin M, Topaloglu O, Karbek B, Tutal E, Ginis Z, Cakal E, Ozbek M, Yuksel O, Delibasi T. The relationship between cytotoxin-associated gene A positive Helicobacter pylori infection and autoimmune thyroid disease. *Endocr Res* 2015; 40: 211-214 [PMID: 25970504 DOI: 10.3109/07435800.2015.1015727]
19 Hamid Z. The possible role of Helicobacter pylori infection in Hashimoto`S Thyroiditis. *J Fac Med Bagdad* 2017; 59: 79-82 [DOI: 10.32007/jfacmedbagdad.591171]
20 汪茂荣, 姚平, 陈碧玲. 幽门螺杆菌感染与自身免疫性甲状腺炎的相关性研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 1984-1986 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-141572]
21 赵艳红, 李红, 范惠惠. 幽门螺杆菌感染与桥本甲状腺炎的关系. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 1443-1447 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-134687]
22 Figura N, Di Cairano G, Moretti E, Iacoponi F, Santucci A, Bernardini G, Gonnelli S, Giordano N, Ponzetto A. Helicobacter pylori Infection and Autoimmune Thyroid Diseases: The Role of Virulent Strains. *Antibiotics (Basel)* 2019; 9: [PMID: 31906000 DOI: 10.3390/antibiotics9010012]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 81-86

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.81

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

文献综述 REVIEW

缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展

魏志强

魏志强, 天津医科大学第二医院神经内科 天津市 300211

魏志强, 主治医师, 主要研究方向为脑血管病与认知障碍.

作者贡献分布: 本综述由魏志强完成.

通讯作者: 魏志强, 主治医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院神经内科. weizhiqiang7672@tmu.edu.cn

收稿日期: 2020-08-13
修回日期: 2020-11-12
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-01-28

Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke

Zhi-Qiang Wei

Zhi-Qiang Wei, Department of Internal Medicine-Neurology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Zhi-Qiang Wei, Attending Doctor, Department of Internal Medicine-Neurology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. weizhiqiang7672@tmu.edu.cn

Received: 2020-08-13
Revised: 2020-11-12
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-01-28

Abstract

The recurrence of ischemic stroke can be reduced by active secondary prevention, including antithrombotic, lipid-lowering, antihypertensive, and hypoglycemic treatment. However, long-term use of drugs for secondary prevention can cause damage to the digestive system, reduce patient compliance, increase the recurrence of stroke, and even lead to ulcer bleeding and life-threatening events. It is necessary to early identify populations at a high risk for digestive system injury, understand the adverse reactions of various drugs, and standardize the treatment, which can improve the effect of secondary prevention of ischemic stroke.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemic stroke; Secondary prevention; Digestive system injury

Citation: Wei ZQ. Digestive system injury induced by drugs for secondary prevention of ischemic stroke. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 81-86
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.81

摘要

对于缺血性脑卒中的高危人群, 给予积极和规范的二级预防治疗, 可以减少脑卒中的复发率. 药物治疗方面主要包括: 抗栓(抗血小板和抗凝)、降血脂(尤其降低低密度脂蛋白胆固醇)、降血压(尤其是收缩压)和降血糖治疗. 但是长期口服二级预防药物可以造成消化系统的损伤, 增加出血率, 严重时可造成死亡, 并极大可能会造成患者的减药或停药, 使脑卒中复发. 所以, 了解各种药物的相互不良反应, 对于预测很大可能会出现消化道损伤的患者早期评估, 可以最大限度的提高二级预防的效果.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缺血性脑卒中; 二级预防; 消化系统损伤

核心提要: 缺血性卒中二级预防的药物治疗是减少脑卒中复发的重要因素, 但同时也会造成消化系统损伤, 在临床工作中了解各种药物的不良反应, 可减少患者消化道损伤, 改善患者预后.

文献来源: 魏志强. 缺血性脑卒中二级预防药物对消化系统损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 81-86
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/81.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.81

0 引言

脑卒中是造成我国居民死亡的首要原因, 并可导致大多数患者遗留残疾. 我国在40岁以上人群中患病达1242万人, 年发病率为120/10万, 缺血性脑卒中年发病高达700多万人次, 且患病率以每年8.7%的速率增长[1]. 国内外研究证据表明, 规范的二级预防是降低脑卒中复发率、减少死亡率的最重要手段. 主要是促进健康行为和管理健康因素, 包括在急性缺血性脑卒中后尽早开始抗栓(抗血小板、抗凝)、他汀类药物降脂、积极控制血压、尽早血糖达标等治疗. 但是在这些药物中, 尤其是抗栓治疗的药物可导致消化系统损伤, 出现消化道黏膜的溃疡、出血, 甚至导致死亡. 如何平衡缺血性脑卒中二级预防和消化系统损伤的风险是目前讨论的热点.

1 抗血小板药物

在缺血性脑卒中的二级预防策略中, 在除外心源性栓塞后, 指南推荐在抗血小板药物中可以选用阿司匹林或氯吡格雷[2]. 但是这两种药物均可造成消化道损伤, 增加出血的风险. 特别是联合使用这两种药物治疗的患者中, 双重抗血小板治疗与大出血和胃肠道出血的早期高风险相关[3].

1.1 血栓素A2抑制剂 阿司匹林可抑制血小板环氧化酶、减少前列腺素(prostaglandin, PG)的生成, 也可直接破坏胃黏膜疏水保护屏障, 导致黏膜受损. 长期服用阿司匹林使消化道黏膜损伤的危险提高, 并与剂量相关. 小剂量使用阿司匹林10 mg/d即可抑制PG合成, 对胃肠道黏膜造成损伤. 阿司匹林100 mg/d可使消化道出血的发生率增加1.5倍[4], 无症状消化道损伤的发生率也增加4倍[5]. 国内研究发现, 服用阿司匹林的患者, 消化道溃疡的发生率为4.79%, 其中上消化出血(upper gastrointestinal hemorrhage, UGIB)的发生率为5.30%, 消化道穿孔的相对风险甚至达到6.64%[6]. 共9项长期口服阿司匹林进行心脑血管病一级预防的随机临床实验, 荟萃分析显示消化道出血的风险增加1.37倍[7]. 其中下消化道出血(lower gastrointestinal hemorrhage, LGIB)的死亡率更高.

1.2 血小板二磷酸腺苷受体抑制剂 血小板二磷酸腺苷受体(adenosine diphosphate receptor, ADP)抑制剂, 目前临床应用最多的是氯吡格雷, 它不会直接造成消化道黏膜损伤, 但会促进血管内皮的增生及增加血管前因子, 阻碍新生血管的生成, 延长黏膜修复时间, 并可引起无临床症状的溃疡性出血[8]. CAPRIE研究[9]受试者平均随访1.6年, 显示氯吡格雷组相比阿司匹林组消化道出血事件降低31.8% (0.7% *vs* 1.1%, $P = 0.012$). 但是也有其他一些观察性研究显示氯吡格雷比阿司匹林的消化道溃疡的风险相当或更高[10]. 多项RCT研究结果显示氯吡格雷分别使UGIB出血风险率增加3.66倍, LGIB出血风险率增加3.52倍[11].

1.3 新型血小板ADP-P2Y12受体拮抗剂 此类药物可与P2Y12受体特异性的结合, 达到抗血小板聚集作用. 普拉格雷起效快、抗血小板聚集作用强, 不受*CYP450*基因多态性影响[12,13]. 替格瑞洛为非前体药物, 抑制血小板起效更快, 并无需经肝酶代谢激活. 长期服用普拉格雷或替格瑞洛这两种药物, 会使出血的风险平均升高32%, 文献报道[14]普拉格雷可升高46%, 替格瑞洛则会升高32%致命性出血增加率无统计学意义. 坎格雷洛目前只有静脉剂型, 半衰期极短, 停药30-60 min内60%血小板可恢复正常水平, 可以更加安全和方便[15], 大出血的发生率与氯吡格雷相似. 依诺格雷可直接作用于血小板, 无需转换为活性代谢物[16,17], 与氯吡格雷比较, 在抗血小板聚集作用方面略强, 出血事件无明显增加[18]. 总体而言, 新型P2Y12受体拮抗剂在心血管疾病尤其经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的随访中, 相比氯吡格雷疗效更优, 但在缺血性脑卒中二级预防中会增加出血风险, 所以均未受到指南推荐.

1.4 双联抗血小板治疗 在急性冠脉综合征尤其PCI术后的患者, 通常使用阿司匹林与氯吡格雷联合作为双重抗血小板治疗. 双抗治疗对消化道黏膜损伤以胃体部最多见. 与阿司匹林单药相比, 双抗治疗可使消化道出血绝对风险增加0.6%-2.0%. 双抗治疗致消化道出血多在开始治疗的前30 d, 出血几率可达1.3%. 有研究发现无论使用何种双联抗血小板治疗, 在胃肠道出血患者中, UGIB和LGIB的发生率都是相似的[19]. 对于既往消化道出血的患者, 持续使用双重抗血小板治疗后出现消化道再出血的风险高于任一单药治疗[20]. 所以CHANCE研究表明[21], 对于轻型卒中和短暂性脑缺血发作患者给予双联抗血小板治疗要在24 h内开始, 并不超过21 d.

1.5 血小板膜GPⅡb/Ⅲa受体抑制剂 血小板膜GPⅡb/Ⅲa受体抑制剂是目前被允许使用的抗血小板作用最强的药物, 替罗非班、阿昔单抗和依替巴肽仅被推荐用于ST段抬高型/非ST段抬高型急性冠状动脉综合征接受PCI但未使用氯吡格雷的患者, 并限于静脉使用[22]. 该类药物会引起出血和血小板减少, 临床需严密监测.

2 抗凝药物

2.1 维生素K拮抗剂 维生素K拮抗剂, 华法林可通过抑制肝脏维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成所需的维生素K环氧化物还原酶达到抗凝目的. 在心房颤动多项一级预防心脑血管病的荟萃分析显示, 长期服用华法林治疗, 可以使脑卒中的患病风险下降68%, 病死率下降3%. 心房颤动多项脑卒中的二级预防试验已证明华法林可以减少脑卒中的复发率, 由12%降至4%. 多年临床实践, 华法林的抗凝效果早就被证实, 但是在药物代谢过程中容易受到多种因素影响(如合用药物及食物、种族、基因多态性等), 难以维持稳定的凝血指数, 为减少出血还需要频繁监测INR, 影响了依从性, 达不到治疗水平. 长期服用华法林的不良反应的数据显示, 年出血风险为1.1%-8.1%, 消化道出血风险为5%-15%.

2.2 直接口服抗凝药物 关于达比加群酯(300 mg/d)、利伐沙班(20 mg/d)、艾多沙班(60 mg/d)的出血事件的报告显示[22-28], 直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulant, DOACs)较华法林的胃肠道出血率高25%. 达比加群酯的4项国际性Ⅲ期临床研究(RE-COVER, RE-COVER Ⅱ, RE-MEDY, RE-SONATE)的结果显示[23], 达比加群酯与华法林比较, 总出血率较低, 但在胃肠道出血方面有更高的风险. 达比加群酯在不同剂量(110 mg/d和150 mg/d)与华法林在预防卒中和血栓栓塞事件获益及出血风险比较, 低剂量获益相似风险较低, 高剂量获益明显风险相似. 而且出血风险和年龄正相关, 出血部位以胃肠道为主[28]. RE-ALIGN临床试验[29]证实在机械瓣膜置换的患者中达比加群酯较华法林增加了出血的风险, 也同时增加了血栓事件. 最近一项前瞻性开放队列研究显示, 与华法林相比, 阿哌沙班降低了大出血、颅内出血和胃肠出血的风险[30]. DOACs治疗的患者中UGIB和LGIB的发生率无明显差别, 而服用VKA的患者则以UGIB更为常见, 其溃疡的发生率为54.1%, 而DOACs治疗的溃疡发生率为27.0%, 并且有更好的短期预后[31].

3 他汀类药物

高胆固醇血症是缺血性脑卒中重要危险因素之一. 强化降脂治疗, 尤其降低低密度脂蛋白胆固醇水平, 可使脑卒中复发风险获益约16%[2]. 在2011年的《欧洲血脂异常管理指南》、《美国的全国胆固醇教育计划》以及《中国成年人血脂异常防治指南》中, 都推荐他汀类药物在降脂治疗占据重要地位. 他汀类药物的不良反应主要发生在肌肉、消化系统、内分泌系统等, 较为严重的包括横纹肌溶解与肌病、肝酶异常等, 这些不良反应通常为程度较轻、时间较短. 汪卫东等[32]的回顾性分析结果显示, 他汀类药物引发消化系统不良反应以呕吐及腹痛居多, 发生率约为20.2%. 患者如果出现黄疸、昏睡、厌食和疲惫, 谷丙转氨酶或谷草转氨酶水平高于3倍正常值, 同时伴有肝大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长, 则提示他汀类药物的肝毒性, 需立即停药, 并应用保护肝脏类药物. 在开始治疗的前4 mo是出现肝损伤的高发阶段, 多在停药后数周至6 mo内症状缓解.

4 降压药物

目前我国高血压人群已接近3亿, 是脑卒中最重要的危险因素. 在急性缺血性脑卒中的患者中, 同时合并高血压的高达70%. 缺血性脑卒中二级预防中, 降血压治疗是重要策略, 尤其收缩压降低幅度越大, 获益越多, 这种获益是来自于降压本身的, 所以各类降压药物均可以用于脑卒中二级预防.

4.1 钙离子拮抗剂 具有血管扩张的作用[33], 主要不良反应有颜面潮红、胃部不适、头晕、心悸、头痛、周围型水肿、低血压、心力衰竭以及心律失常等[34], 胃肠道不适程度通常较轻.

4.2 β受体拮抗剂 主要不良反应有低血压、心动过缓、眩晕、四肢厥冷等, 还可产生恶心、消化不良、大便性状改变等消化系统症状.

4.3 其他 血管紧张素受体阻滞剂或血管紧张素转氨酶抑制剂常见不良反应为喉咙发痒、干咳等, 这些症状发生的频率约为10%-20%. 利尿剂常见的不良反应多为电解质紊乱(低钾血症)、高脂血症、血糖、血钙增高等.

4.4 α受体阻滞剂类 常见不良反应是体位性低血压, 引起头晕眼花、恶心、心悸. 这四类降压药的胃肠道反应均未见报道.

5 降糖药物

糖尿病是缺血性脑卒中死亡或致残的独立危险因素, 总体建议HbA1c≤7%. 指南尚未推荐某一类型降糖药物在脑卒中二级预防方面更有优势.

5.1 双胍类 该类降糖药的毒副反应主要是二甲双胍相关的胃肠道反应(gastrointestinal adverse events, GIAEs)、肝肾功能受损以及乳酸酸中毒, 还有腹泻、恶心、呕吐等, 其中腹泻是最常见的, 1.2%-5%患者在服用二甲双胍即释片后可出现腹泻症状[35]. GIAEs与肠道机制有关系. GIAEs多出现在开始服药的早期(一般是前10 wk)[36]. 国内报道[37], GIAEs发生率为15%, 国外研究发现约30%患者可出现GIAEs, 并可导致5%的患者放弃治疗. 二甲双胍剂量与GIAEs无明显影响, 但为减少治疗初期GIAEs, 二甲双胍可在餐时或餐后立即服用, 滴定剂量或使用二甲双胍缓释片.

5.2 α糖苷酶抑制剂 该类药物的不良反应主要是胃肠系统紊乱, 如腹胀和排气增加, 过敏反应、肝损害等

5.3 噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂 代表药物有吡格列酮、罗格列酮等. 这类药物的主要不良反应是体重增加、水肿、胃肠道反应, 也有肝功能损害、贫血、心血管系统损害、上消化道出血、皮炎、腮腺肿胀等报道.

5.4 胰岛素促泌剂 包括磺脲类药物和格列奈类药物(包括格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、瑞格列奈), 主要不良反应为: 消化系统症状(腹泻、恶心、呕吐、上腹胀满、肝功能损害)、皮肤过敏、低血糖、骨髓抑制、粒细胞减少、血小板减少等. 瑞格列奈除消化道症状外最常见不良反应为低血糖等.

5.5 二肽激肽酶-4抑制剂 二肽激肽酶-4抑制剂, 代表药物有西格列汀、沙格列汀、维格列汀等. 程军等[38]报道了西格列汀引起的不良反应主要造成胃肠系统及皮肤、肌肉骨骼系统损害.

5.6 噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1类似物 噻唑烷二酮类、胰高血糖素样肽-1类似物(glucagon-like peptide 1, GLP-1)包括艾塞那肽、艾塞那肽长效制剂、利拉鲁肽、LY2189265、阿必鲁肽、利西拉来、他司鲁肽和索马鲁肽, 可能通过直接作用于胃肠道或通过中枢神经系统作用于胃肠道发挥抑制胃排空的作用, 但这可引起恶心、呕吐等不适, 这些不适可随使用时间延长而减弱和缓解, 持续时间一般不超过4 wk. 利拉鲁肽的延迟胃排空效应具有快速脱敏作用, 而艾塞那肽导致血浆中药物浓度迅速增高, 延迟胃排空的作用更强且持久, 故其胃肠道反应更严重些, 有罕见报道急性胰腺炎发生.

5.7 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2抑制剂的代表药物是达格列净、恩格列净, 此类药物降糖机制是通过降低肾糖阈, 排出尿糖, 进而降低血糖. 长期使用会影响肾功能并增加泌尿、生殖系统感染的发生率. 罕见胃肠道不良反应的报道.

6 总结

缺血性脑卒中二级预防药物中造成消化道出血风险高的主要是抗血小板药物和抗凝药物, 特别是在特殊人群, 如高龄、幽门螺杆菌感染以及联合应用非甾体类抗炎药、糖皮质激素或吸烟饮酒等不良嗜好人群中风险更高. 在《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》、《中国脑血管病一级预防指南2019》中均推荐阿司匹林小剂量使用(75-100 mg/d), 并可联用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)进行防治. 对于服用阿司匹林造成胃肠道溃疡出血, 专家共识推荐阿司匹林联合PPI继续预防治疗, 并不推荐替换为氯吡格雷. Ruiz等[39]的研究结果强化了在完全遵守有效剂量下添加PPI以防止单或双抗血小板治疗引起的UGIB的建议. 与单药治疗相比, 联合抗血小板治疗或血小板抑制剂和抗凝剂联合用药会增加胃肠道出血的风险. 一级和二级预防方案包括根除*H. pylori*和与PPI的联合用药[40]. PPI与抗血小板药物联用可以降低消化道黏膜损伤及出血风险, 但应尽量选用不影响CYP2C19代谢的种类, 各国指南及共识均指明要避免合用奥美拉唑或埃索美拉唑. 研究表明华法林所致出血的发生率和抗凝强度有关, 合理的INR强度为2.0-3.0, 一旦INRI>3.0时出血危险可成几何倍数增加. 对于华法林抗凝治疗发生消化道出血, 经积极治疗后, 在7 d后即恢复抗凝治疗与30 d相比, 死亡率有降低趋势且出血率无明显差异[41]. DOACs通常不需要监测凝血指标, 也不应根据凝血指标进行剂量调整. 对于沙班类药物监测凝血指标没有临床意义. 对于不同剂量达比加群酯尚可监测激活的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT), 指南指出用量在150 mg/d时, aPTT在40.3-76.4 s相对安全; 110 mg/d时, aPTT在37.5-60.9 s是安全的, 当测量值达到上限值的2倍时, 提示出血风险增加. 而消化道出血事件后恢复抗凝或抗血小板治疗的血管事件和死亡风险较低, 再出血风险较高. 早期恢复抗凝/抗血小板治疗的益处大于胃肠道相关风险[42]. 他汀类药物引发胃肠系统不良反应大多为呕吐或腹痛, 多症状较轻. 降压药物的胃肠道不适程度通常较轻, 其中腹泻是最常见的. 二甲双胍所致恶心、腹泻等胃肠道不良反应多出现在开始治疗的前10 wk, 之后可逐渐耐受. GLP-1类降糖药可导致恶心、呕吐等不适, 这些效应随使用时间延长而减弱和缓解, 持续时间一般不超过4 wk. 所以要加强对脑卒中高风险人群的评估, 早期识别消化道损伤的症状, 对缺血性脑卒中二级预防治疗药物的使用也会更加科学和合理, 达到降到脑卒中复发的目的.

7 参考文献

1 涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究. 中国临床神经科学 2016; 24: 594-599

2 王拥军, 王春雪, 缪中荣. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014. 中华神经科杂志 2015; 48: 258-273 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003]

3 Hilkens NA, Algra A, Kappelle LJ, Bath PM, Csiba L, Rothwell PM, Greving JP; CAT Collaboration. Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke. *Neurology* 2018; 90: e683-e689 [PMID: 29374102 DOI: 10.1212/WNL.0000000000004997]

4 Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Hill C, Veldhuyzen van Zanten S, Kuipers EJ. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 159-167 [PMID: 23516680 DOI: 10.1155/2013/596015]

5 Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 Suppl 3: S3 [PMID:

24267289 DOI: 10.1186/ar4175]
6 吕龙, 董建新. 抗血小板药物致上消化道出血临床分析及泮托拉唑的预防作用. 中国医院用药评价与分析 2015; 15: 815-817 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2015.06.041]
7 Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-629 [PMID: 21592450 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.018]
8 王丽敏, 傅文安, 秦月花, 张晓苹, 吴军霞. 不同原发病抗血小板药物导致上消化道出血的特点. 中国老年学杂志 2015; 35: 5306-5307 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.18.134]
9 Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J* 2000; 140: 67-73 [PMID: 10874265 DOI: 10.1067/mhj.2000.108239]
10 Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Yu HC, Wang HM, Lin KH, Wang KM, Chang SN, Liu CP, Hsiao SH, Huang HR, Lin CH, Tsay FW. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel anti-platelet therapy. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 705-710 [PMID: 23265750 DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.028]
11 Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1119-1128 [PMID: 24099473 DOI: 10.1111/apt.12483]
12 De Servi S, Goedicke J, Ferlini M, Palmerini T, Syvänne M, Montalescot G. Prasugrel versus clopidogrel in acute coronary syndromes treated with PCI: Effects on clinical outcome according to culprit artery location. *Int J Cardiol* 2016; 223: 632-638 [PMID: 27565841 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.242]
13 Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2017; 18: 79-85 [PMID: 28089137 DOI: 10.1016/j.carrev.2016.10.005]
14 Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Scalera A, Ricciardi E, Di Minno G. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: Clinical translation and areas of research. *Blood Rev* 2015; 29: 335-343 [PMID: 25866382 DOI: 10.1016/j.blre.2015.03.004]
15 Sible AM, Nawarskas JJ. Cangrelor: A New Route for P2Y12 Inhibition. *Cardiol Rev* 2017; 25: 133-139 [PMID: 28379902 DOI: 10.1097/CRD.0000000000000142]
16 Müller KA, Geisler T, Gawaz M. Elinogrel, an orally and intravenously available ADP-receptor antagonist. How does elinogrel affect a personalized antiplatelet therapy? *Hamostaseologie* 2012; 32: 191-194 [PMID: 22772894 DOI: 10.5482/ha-1192]
17 Bonadei I, Sciatti E, Vizzardi E, D'Aloia A, Raddino R, Metra M. New frontiers in the management of acute coronary syndromes: cangrelor and elinogrel. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014; 9: 22-27 [PMID: 24915974 DOI: 10.2174/1574890109666140610153605]
18 Rao SV, Zeymer U, Douglas PS, Al-Khalidi H, Liu J, Gibson CM, Harrison RW, Joseph DS, Heyrman R, Krucoff MW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of intracoronary application of a novel bioabsorbable cardiac matrix for the prevention of ventricular remodeling after large ST-segment elevation myocardial infarction: Rationale and design of the PRESERVATION I trial. *Am Heart J* 2015; 170: 929-937 [PMID: 26542501 DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.017]
19 Shaukat A, Waheed S, Alexander E, Washko D, Dawn B, Olyaee M, Gupta K. Etiology of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy. *J Dig Dis* 2018; 19: 66-73 [PMID: 29314627 DOI: 10.1111/1751-2980.12575]
20 Guo Y, Wei J. Clinical outcomes of various continued antiplatelet therapies in patients who were administered DAPT following the implantation of drug-eluting stents and developed gastrointestinal hemorrhage. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1125-1129 [PMID: 27446331 DOI: 10.3892/etm.2016.3378]
21 Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation* 2015; 132: 40-46 [PMID: 25957224 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791]
22 郭艺芳. 双联抗血小板治疗进入个体化时代?-2016年ACC/AHA冠心病患者双联抗血小板治疗指南解读. 中国循环杂志 2016; 31 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016]
23 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151 [PMID: 19717844 DOI: 10.1056/NEJMoa0905561]
24 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104 [PMID: 24251359 DOI: 10.1056/NEJMoa1310907]
25 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992 [PMID: 21870978 DOI: 10.1056/NEJMoa1107039]
26 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891 [PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638]
27 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962 [PMID: 24315724 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0]
28 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372 [PMID: 21576658 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747]
29 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart

valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214 [PMID: 23991661 DOI: 10.1056/NEJMoa1300615]
30 Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018; 362: k2505 [PMID: 29973392 DOI: 10.1136/bmj.k2505]
31 Pannach S, Goetze J, Marten S, Schreier T, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 1211-1220 [PMID: 28210867 DOI: 10.1007/s00535-017-1320-7]
32 汪卫东, 李炜, 刘新平, 王朝宗, 魏亚超, 王乐. 2001—2013年邯郸市他汀类药物不良反应分析. 现代药物与临床 2014; 29: 536-540 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.021]
33 宋钎. 探讨钙离子拮抗剂类降压药的临床应用与不良反应. 中国保健营养 2016; 26: 281
34 王迪科. 常用降压药物不良反应研究. 中国处方药 2016; 14: 39-40 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.04.025]
35 Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 473-481 [PMID: 27987248 DOI: 10.1111/dom.12854]
36 母义明, 纪立农, 宁光等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版). 中国糖尿病杂志 2016; 24: 871-884 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02]
37 Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes* 2015; 64: 1786-1793 [PMID: 25510240 DOI: 10.2337/db14-1388]
38 程军. 西格列汀致不良反应国内外文献分析. 中国新药杂志 2016; 25: 1677-1680
39 Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras A, Carvajal A, Ibáñez L, Conforti A, de Pancorbo MM, Vidal X, Martin LH, Aguirre C. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 1503-1511 [PMID: 30043109 DOI: 10.1007/s00228-018-2523-4]
40 Fischbach W. Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Internist (Berl)* 2019; 60: 597-607 [PMID: 31076795 DOI: 10.1007/s00108-019-0610-y]
41 Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, Elbatta M, Alirhayim Z, Khalid F. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 662-668 [PMID: 24355310 DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044]
42 Sostres C, Marcén B, Laredo V, Alfaro E, Ruiz L, Camo P, Carrera-Lasfuentes P, Lanas Á. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 919-929 [PMID: 31486121 DOI: 10.1111/apt.15441]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 87-92

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.87

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

文献综述 REVIEW

急性重症溃疡性结肠炎的治疗

李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明旸, 朱良如

李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明旸, 朱良如, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

李俊蓉, 硕士研究生, 主要从事炎症性肠病相关研究.

作者贡献分布: 本论文写作由李俊蓉完成; 文章整理及修改由凌方梅、陈翌东及徐明旸完成; 朱良如审校.

通讯作者: 朱良如, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. zhuliangru@hust.edu.cn

收稿日期: 2020-10-28
修回日期: 2020-11-24
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-01-28

Treatment of acute severe ulcerative colitis

Jun-Rong Li, Fang-Mei Ling, Yi-Dong Chen, Ming-Yang Xu, Liang-Ru Zhu

Jun-Rong Li, Fang-Mei Ling, Yi-Dong Chen, Ming-Yang Xu, Liang-Ru Zhu, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Liang-Ru Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhuliangru@hust.edu.cn.

Received: 2020-10-28
Revised: 2020-11-24
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-01-28

Abstract

Acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a potentially life-threatening medical emergency. Due to the increasing incidence of ulcerative colitis in recent years, ASUC has become increasingly common in clinical practice. Presently, corticosteroids remain the first choice, whose efficacy should be evaluated after 3 d. If unsatisfactory, it should be switched to infliximab or cyclosporine salvage treatment timely. Besides, colectomy may be an option when medical treatment is ineffective or serious complications occur. This review describes the current treatment regimens for ASUC, with an aim to help develop treatment plans and improve the prognosis and life quality of patients with ASUC .

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute severe ulcerative colitis; Corticosteroids; Salvage treatment; Intensive induction therapy; Colectomy

Citation: Li JR, Ling FM, Chen YD, Xu MY, Zhu LR. Treatment of acute severe ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 87-92
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/87.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.87

摘要

急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)是一种医疗紧急情况, 有危及生命的风险. 随着近年来溃疡性结肠炎发病率的不断上升, 临床上ASUC也愈发常见. 目前激素仍是主要治疗手段, 激素治疗3 d后应评估疗效, 疗效欠佳时及时转换为英夫利昔单抗或环孢素抢救治疗, 内科治疗效果欠佳或发生严重并发症时, 可选择结肠切除术. 本综述阐述了目前ASUC常用治疗方案, 有助于临床医疗决策的制定, 改善患者预后, 并提高患者生活质量.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性重症溃疡性结肠炎; 激素; 抢救治疗; 强化诱

导治疗; 结肠切除术

核心提要: 对于急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)的治疗, 目前激素仍是首选药物, 治疗3 d后应及时评估疗效; 疗效欠佳时应及时转换为抢救治疗方案, 常用药物为英夫利昔单抗与环孢素; 若经过4-7 d的抢救治疗仍无效, 可考虑结肠切除术. 此外, 托法替尼、维多珠单抗等药物也开始应用于ASUC的治疗.

文献来源: 李俊蓉, 凌方梅, 陈翌东, 徐明旸, 朱良如. 急性重症溃疡性结肠炎的治疗. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 87-92
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/87.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.87

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)范畴, 临床表现主要包括黏液脓血便、里急后重、腹痛等. 其特点是疾病缓解期和活动期交替发作, 约20%的患者一生中会出现至少一次急性发作[1,2], 即急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC).

ASUC是一种可能危及生命的医疗紧急情况, 既往该病死亡率约为30%, 后由于静脉激素的应用及对激素非应答者进行及时的结肠切除术, 死亡率降低至5%, 并在随后的医学发展中不断下降[3], 如今ASUC患者死亡率约为1%[4]. 目前ASUC的诊断参照改良Truelove&Witts标准[5](表1), 涵盖大便频率、体温、心率、血红蛋白、血沉5大指标. 具体为: 大便≥6次/d, 加上体温＞37.8 ℃、心率＞90 bpm、血沉＞30 mm/h、血红蛋白＜105 g/L中至少1条. 满足以上条件即可诊断ASUC.

1 一般治疗

首先应停用非甾体抗炎药物、麻醉药物和抗胆碱能药物, 因其可能抑制肠道蠕动, 增加结肠扩张和中毒性巨结肠风险[6,7]. ASUC患者肠道炎症严重, 通常腹泻频繁, 便血明显, 容易出现低钾血症、低蛋白血症及贫血, 故临床上应密切监测患者电解质、白蛋白及血红蛋白水平, 并注意补钾、增强营养支持, 必要时可输血以改善贫血[8]. 治疗时应尽量避免口服铁剂, 因可能加重肠道刺激. 关于是否需要使用抗生素, 目前尚无证据支持在无感染性并发症发生的情况下使用抗生素[9].

ASUC患者需常规排除感染性结肠炎, 尤其是艰难梭状芽胞杆菌(clostridium difficile, CDI)及巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)等感染, 因合并上述病原体感染是ASUC患者对激素不敏感及需要接受抢救治疗的危险因素[8]. 研究表明, ASUC患者合并CMV结肠炎可能性更高, 特别是近期接受过高剂量激素治疗及入院时梅奥评分[10](表2)较高的患者. 此外, 有学者报道[11]对静脉激素反应欠佳的患者接受结肠镜检查, 第一次结肠镜检查CMV阴性的患者中, 42.9%的患者第二次检查CMV转阳, 故对高剂量激素治疗后反应欠佳的患者, 更应考虑CMV感染的可能性.

2 药物治疗

2.1 一线治疗(激素)

作为ASUC的首选治疗药物, 激素主要通过与细胞核中的糖皮质激素受体相互作用调节机体免疫反应, 并可干扰黏附分子的表达, 阻止炎症细胞向胃肠道的迁移, 抑制促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等的产生[12]. 患者入院后可静脉滴注甲强龙60 mg/d, 或氢化可的松400 mg/d, 增加剂量并不会增加疗效, 但降低剂量疗效会减弱. 激素的治疗效果最好在第3天进行评估, 若第3天无充分临床反应, 则进行4-7 d的抢救治疗, 若仍无反应, 可考虑结肠切除术. 静脉激素无充分临床反应的定义如下: (1)治疗第3天, 大便频率>8次/d或大便频率为3-8次/d伴CRP>45 mg/L; (2)治疗第7天, 大便频率>3次/d或仍可见血便. 经谨慎的疗效评估, ASUC患者的结肠切除率可控制在30%以内, 死亡率低于1%[8,13].

激素将ASUC的死亡率从将近30%降至1%以内[14]. 但研究表明, 约30%的患者对静脉激素治疗无临床反应[15], 故早期识别激素难治性ASUC患者对于及时转换治疗方案及改善预后至关重要. 据文献报道[16], 激素治疗后第3天C反应蛋白/白蛋白比值(c-reactive protein/albumin ratio, CAR)升高是激素难治性ASUC的早期预测因子, 最佳CAR为0.85(敏感度70%, 特异度76%). 对该类患者, 在血白蛋白水平显著下降之前, 早期及时接受英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)或环孢素抢救治疗可能更有效. 若治疗第3天患者水样便＜6次/d、第5天部分梅奥评分＜2分, 则患者临床复发的可能性较小[17]. 此外, 血清降钙素原可作为ASUC患者静脉激素治疗失败的早期非侵入性预测标志物, 联合粪钙卫蛋白可进一步提高其预测价值[18]. 故而临床医生需对使用激素治疗的ASUC患者在适当的时间窗内对病情进行二次评估, 谨慎考量抢救治疗的必要性.

2.2 二线治疗(抢救治疗)

抢救治疗的目的是促进疾病缓解, 避免激素治疗无反应的患者最终接受结肠切除术. 研究表明, 抢救治疗在2/3的激素难治性ASUC患者中是有效的[15]. 目前使用最广泛的抢救治疗药物是IFX和环孢素, 两种药物均可明显改善患者预后.

2.2.1 英夫利昔单抗: IFX是一种以TNFα为靶点的嵌合

表 1 所示为改良Truelove和Witts疾病严重程度分型标准[5]

严重程度	排便次数(次/d)	血便	体温(℃)	心率(bpm)	血沉(mm/h)	血红蛋白(g/L)
轻度	< 4	轻或无	正常	正常	<20	正常
重度	≥6	明显	> 37.8	> 90	> 30	< 105

表 2 梅奥评分内容[10]

评估指标	排便频率(次/d)	便血	内镜发现	医师对疾病活动程度的评估
0分	正常	未见便血	正常或无活动性病变	正常
1分	比正常排便次数增加1–2次/d	不到一半时间出现便血	轻度病变(红斑、血管纹理减少、轻度质脆)	轻度病情
2分	比正常排便次数增加3–4次/d	大部分时间出现便血	中度病变(明显红斑、血管纹理缺乏、质脆、糜烂)	中度病情
3分	比正常排便次数增加 > 4次/d	一直存在出血	重度病变(自发性出血、溃疡形成)	重度病情

总分之和 < 2分症状缓解; 3–5分轻度活动; 6–10分中度活动; 11–12分重度活动.

免疫球蛋白单克隆抗体, 目前广泛用于治疗IBD. IFX基于体重给药, 半衰期约为14 d, 其药代动力学存在较大的个体间差异[19]. 研究表明[20], IFX对激素难治性ASUC总体疗效令人满意, 短期及长期应答率分别为73%和60%[21]; 短期及长期结肠切除率分别为0-50%和35%-50%. 死亡率0-2%[6].

IFX标准给药方案为第0、2、6星期, 后每8 wk接受1次治疗, 剂量为5 mg/kg. 近年有文献报道[22]标准治疗方案对中重度活动性UC有效, 但对ASUC可能不同. 由于IFX的半衰期在ASUC患者中更短, 故推测可能需要更频繁或更高剂量以产生治疗效果. 因此对标准给药方式疗效欠佳的患者, 有文献提出[23]强化诱导治疗方案(更短的给药间隔和/或更高给药剂量)可减少早期结肠切除术的需要, 对炎症负荷重、低白蛋白血症的患者予以10 mg/kg剂量给药可降低并发症发生率、短期及长期结肠切除率[24], 但两种治疗方案疗效的比较目前尚无统一结论. 也有相关文献报道[25,26], 强化诱导方案与标准治疗方案疗效无明显差异. 鉴于上述争议, 建议实际工作中结合患者意愿、经济状况及医师临床经验制定个体化给药方案.

研究发现, C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白蛋白水平, 粪钙卫蛋白、血清和粪便IFX浓度和部分梅奥评分对IFX疗效均有良好的预测能力. 其中IFX经粪便失药是预后不良的独立危险因素, 经粪便丢失越多, 治疗第6星期临床缓解的可能性越低, 未来接受结肠切除术风险越高[27]. 接受IFX治疗的ASUC患者中, 需要接受结肠切除术的患者IFX的清除率更高: 当药物清除率≥0.627 L/d时, 6 mo内行结肠切除术的的风险升高; 清除率＜0.627 L/d的患者中, 超过90%患者在6 mo内避免手术. 增加清除率的因素包括白蛋白降低、CRP升高、体重增加、IFX抗体的存在和未使用免疫抑制剂[28]. 此外, 近年来发现腹部CT测定的肌少症是ASUC患者需要抢救治疗的一个新的预测因子[29].

2.2.2 环孢素: 作为第一个被用于治疗激素难治性ASUC的抢救治疗药物[30], 环孢素是一种钙调磷酸酶抑制剂, 主要通过抑制T淋巴细胞活化过程中IL-2、IL-4、TNF-α等基因的转录, 抑制细胞因子合成等减轻肠道炎症[31]; 也有其他研究表明[32]环孢素的治疗机制可能与其对中性粒细胞的抑制作用有关. 据统计[6], 环孢素短期及长期应答率分别为40%-54%和42%-50%, 短期及长期结肠切除率分别为26%-47%和36%-58%, 死亡率为0-5%.

环孢素作为抢救药物时通常以静脉注射方式给药. 与4 mg/(kg•d)相比, 给药剂量为2 mg/(kg•d)时不良反应更小, 且两者之间结肠切除率无明显差异[33],故通常使用2 mg/(kg•d)作为初始治疗剂量. 环孢素的不良反应主要为肾毒性、癫痫发作、电解质异常、高血压和严重感染[34]. 环孢素治疗效果与血药浓度相关[32], 其血药浓度为150-250 ng/mL时可达到良好的治疗效果[35], 因此用药期间应定期监测血药浓度并复查相关生化指标以避免不良反应的发生.

目前多数文献[36-39]认为环孢素与IFX疗效无明显差异, 但也有部分文献[31]认为IFX在某些方面表现优于环孢素. 如有研究报道[30]接受治疗3 mo, 环孢素组结肠切除率为63%, 而IFX组为21%($P = 0.0094$); 到12 mo时分别为68% *vs* 37%($P = 0.06$). 故该研究认为[30]IFX治疗在短期内(3 mo)相较于环孢素可显著降低结肠切除率, 但长期(12 mo)并不明显. 在其他研究中[40], IFX治疗与环孢素

治疗相比, 前者住院时间明显缩短(4 d *vs* 11 d , $P<0.01$), 治疗3年内前者结肠切除可能性更低, 第4年开始两者结肠切除率无明显差异[41].

2.2.3 *他克莫司*: 他克莫司和环孢素一样同属于钙调磷酸酶抑制剂, 通过抑制T淋巴细胞的活化和增殖发挥作用. 他克莫司一般通过口服给药, 在肠道的吸收优于环孢素[40]. 他克莫司治疗短期(1 mo)临床应答率为73%, 第1 mo和12 mo的无结肠切除生存率分别为86%和69%, 且并未增加严重不良事件的风险[42].

2.3 *三线治疗(序贯治疗)* 抢救治疗失败后, 还可尝试序贯治疗以避免患者最终接受结肠切除术. 所谓序贯治疗即对环孢素治疗失败的患者在结肠切除术之前使用IFX进行治疗或反之对IFX治疗失败的患者进行环孢素抢救治疗. 有数据表明[43]序贯治疗在3 mo和12 mo避免结肠切除术的可能性分别为61%和41%. 对于激素及IFX治疗失败的患者, 环孢素治疗可使60%的患者在2 wk内达到临床缓解[44]. 因此序贯治疗在一定程度上为本应接受结肠切除术的患者提供了一种额外的选择, 但目前尚无充分证据支持在抢救治疗失败后进行序贯治疗[8]. 由于手术时机的延迟会增加患者死亡率及并发症发生的风险, 故临床上需充分权衡序贯治疗的获益与风险并谨慎地做出决定. 2017年欧洲克罗恩病和结肠炎协会共识中指出, 经过患者、消化内科及肛肠外科医师讨论后, 可以考虑在有条件的三级医院采取三线治疗方案[9].

3 手术治疗

对于部分患者来说, 尽管接受了激素、IFX、环孢素等药物治疗, 最终也需要行结肠切除术. Subramaniam等[21]指出, 即使患者在接受IFX治疗后3 mo内出现临床应答, 在第30 mo时仍有12%的患者需要行结肠切除术. 目前认为7 d作为药物抢救治疗时间上限是合理的, 这为激素难治性ASUC患者在接受手术前使用二线药物治疗留出了时间[45]. 同样, 临床、生化、影像学等特征在一定程度上提示了接受结肠切除术的风险高低. 如高龄、男性患者更可能需要进行结肠切除术, 且3 mo、12 mo的死亡率更高[2]; 既往使用过抗TNFα类药物或硫唑嘌呤、存在CDI感染的患者行结肠切除术的风险更高[46]. 在相关研究中[47], 粪钙卫蛋白在需要进行结肠切除术的患者中显著升高. CRP≥60 mg/L, 血红蛋白≤90 g/L, 白蛋白<30 g/L的患者3 mo内结肠切除风险明显升高[39]. 经腹部平片检测出的小肠扩张也与结肠切除有关[47]. 临床上结合上述多项指标综合评估可以更好地预测患者疾病发展及转归情况.

4 其他治疗

目前一些其他治疗药物, 包括托法替尼、维多珠单抗等也开始应用于ASUC的治疗, 如有研究报道[48]4例ASUC患者接受托法替尼治疗后临床症状迅速改善, CRP下降明显. 此外, 肠道菌群在多种疾病中所起的作用近年来引起了人们的关注, IBD患者中发现了肠道微生物失调的现象, 因此粪菌移植也为ASUC的治疗提供了一种选择[49]. 一些新兴药物包括抗整合素单抗、抗IL-23类药物、阿达木单抗也开始应用于对中重度活动性UC的研究中[16], 有可能对ASUC起到治疗效果.

5 结论

综上所述, 对于ASUC的治疗, 目前激素仍是首选药物, 治疗3 d后应及时评估疗效; 激素难治性患者应及时转换为抢救治疗方案, 常用药物包括IFX与环孢素, 多数文献认为两者疗效无明显差异, 均表现出良好的疗效. 若经过4-7 d抢救治疗仍无效, 可考虑结肠切除术. 目前除在有条件的三级医院外, 一般不推荐进行序贯治疗. ASUC的治疗目标并非不惜一切代价保留肠道, 相反, 它的目标应该是尽量降低并发症的发生和死亡率, 同时最大限度地提高患者的生活质量, 临床上需要消化内科、胃肠外科、营养科等多个科室的共同协作, 及时掌握转换治疗的时机, 做出适当的治疗决策.

6 参考文献

1 Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963; 4: 299-315 [PMID: 14084741 DOI: 10.1136/gut.4.4.299]

2 Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 654-664 [PMID: 27580687 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.116]

3 Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 8-33 [PMID: 31821584 DOI: 10.1111/apt.15592]

4 Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-110 [PMID: 17142106 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033]

5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656 DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041]

6 Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 482-513 [PMID: 26725569 DOI: 10.1111/apt.13491]

7 刘爱玲, 吕红, 钱家鸣. 急性重症溃疡性结肠炎的诊治. 胃肠病学 2019; 24: 321-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.06.001]

8 Gisbert JP, Chaparro M. Acute severe ulcerative colitis: State of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 59-69 [PMID: 30060940 DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.007]

9 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos

K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784 [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]

10 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-164 [PMID: 30137275 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113]

11 Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, Kim WS, Lee JM, Kwak MS, Hwang SW, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 912-918 [PMID: 26829410 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000675]

12 Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 595-607 [PMID: 28475384 DOI: 10.1080/17512433.2017.1318062]

13 Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N, Gounder P, Collins G, Walsh AJ, Connor S, Lee TW, Koh CE, Chang J, Paramsothy S, Tattersall S, Lemberg DA, Radford-Smith G, Lawrance IC, McLachlan A, Moore GT, Corte C, Katelaris P, Leong RW; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 127-144 [PMID: 27226344 DOI: 10.1111/apt.13670]

14 Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005; 75-76: 131-144 [PMID: 16847166 DOI: 10.1093/bmb/ldl001]

15 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548 [PMID: 15016749 DOI: 10.1136/gut.2003.025411]

16 Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, Martin ST, Buckley M, Sheridan J, Horgan G, Mulcahy HE, Cullen G, Doherty GA. CRP/Albumin Ratio: An Early Predictor of Steroid Responsiveness in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: e48-e52 [PMID: 28737646 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000884]

17 Salameh R, Kirchgesner J, Allez M, Carbonnel F, Meyer A, Gornet JM, Beaugerie L, Amiot A. Long-term outcome of patients with acute severe ulcerative colitis responding to intravenous steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1096-1104 [PMID: 32342994 DOI: 10.1111/apt.15751]

18 Goligher JC, de Dombal FT, Graham NG, Watkinson G. Early surgery in the management of severe ulcerative colitis. *Br Med J* 1967; 3: 193-195 [PMID: 6028463 DOI: 10.1136/bmj.3.5559.193]

19 Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 929-942 [PMID: 29330783 DOI: 10.1007/s40262-017-0627-0]

20 Costello SP, Ghaly S, Beswick L, Pudipeddi A, Agarwal A, Sechi A, O'Connor S, Connor SJ, Sparrow MP, Bampton P, Walsh AJ, Andrews JM; Australian Inflammatory Bowel Disease Association (AIBDA). Compassionate access anti-tumour necrosis factor-α therapy for ulcerative colitis in Australia: the benefits to patients. *Intern Med J* 2015; 45: 659-666 [PMID: 25732268 DOI: 10.1111/imj.12732]

21 Subramaniam K, Richardson A, Dodd J, Platten J, Shadbolt B, Pavli P. Early predictors of colectomy and long-term maintenance of remission in ulcerative colitis patients treated using anti-tumour necrosis factor therapy. *Intern Med J* 2014; 44: 464-470 [PMID: 24612209 DOI: 10.1111/imj.12397]

22 Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1094-1103 [PMID: 25809869 DOI: 10.1111/apt.13175]

23 Govani SM, Berinstein JA, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PDR, Hardiman KM. Use of Accelerated Induction Strategy of Infliximab for Ulcerative Colitis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1800-1805 [PMID: 31748921 DOI: 10.1007/s10620-019-05957-0]

24 Shah SC, Naymagon S, Panchal HJ, Sands BE, Cohen BL, Dubinsky MC. Accelerated Infliximab Dosing Increases 30-Day Colectomy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients: A Propensity Score Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 651-659 [PMID: 29462380 DOI: 10.1093/ibd/izx039]

25 Sebastian S, Myers S, Nadir S, Subramanian S. Systematic Review: Efficacy and Safety of Accelerated Induction Regimes in Infliximab Rescue Therapy for Hospitalized Patients with Acute Severe Colitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1119-1128 [PMID: 30535888 DOI: 10.1007/s10620-018-5407-7]

26 Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, Colizzo F, Garber J, Khalili H, Melia J, Bohm M, Ananthakrishnan AN. Effect of Accelerated Infliximab Induction on Short- and Long-term Outcomes of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 502-509.e1 [PMID: 29944926 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.031]

27 Beswick L, Rosella O, Rosella G, Headon B, Sparrow MP, Gibson PR, van Langenberg DR. Exploration of Predictive Biomarkers of Early Infliximab Response in Acute Severe Colitis: A Prospective Pilot Study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 289-297 [PMID: 29121178 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx146]

28 Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmire N, Boland BS, Dulai PS, Holmer AK, Nguyen NH, Singh S, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Baseline Clearance of Infliximab Is Associated With Requirement for Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32348905 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.072]

29 Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, Kambadakone A, Ananthakrishnan AN. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1036-1041 [PMID: 29762697 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy064]

30 Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Erős A, Erőss B, Mezősi E, Szakács Z, Márta K, Sarlós P. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 338 [PMID: 32039218 DOI: 10.3389/fmed.2019.00338]

31 Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 487-492 [PMID: 22098019 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06958.x]

32 Ina K, Kusugami K, Shimada M, Tsuzuki T, Nishio Y, Binion DG, Imada A, Ando T. Suppressive effects of cyclosporine A on neutrophils and T cells may be related to therapeutic benefits in patients with steroid-resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 1-9 [PMID: 11837932 DOI: 10.1097/00054725-

200201000-00001]
33 Kumar NS, Khosla R, Makharia GK. Cyclosporine in steroid refractory acute severe colitis. *Trop Gastroenterol* 2014; 35 Suppl 1: S21-S28 [PMID: 25735123 DOI: 10.7869/tg.179]
34 Dulai PS, Jairath V. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 65-72 [PMID: 29387331 DOI: 10.1177/2040622317742095]
35 Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 96-101 [PMID: 16368919 DOI: 10.1345/aph.1G374]
36 Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M, Cañas-Ventura A, Merino O, Fernández-Bañares F, Gomollón F, Vera M, Gutiérrez A, Garcia-Planella E, Chaparro M, Aguas M, Gento E, Muñoz F, Aguirresarobe M, Muñoz C, Fernández L, Calvet X, Jiménez CE, Montoro MA, Mir A, De Castro ML, García-Sepulcre MF, Bermejo F, Panés J, Esteve M. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1709-1718 [PMID: 28675163 DOI: 10.1038/ajg.2017.180]
37 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Vuitton L, Moreau J, Amiot A, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Fumery M, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, van Assche G, Esteve M, Farkkila M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Lambert J, Mary JY, Louis E; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67: 237-243 [PMID: 28053054 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313060]
38 Wu D, Yang Z, Zhao C, Yao L. Infliximab versus cyclosporine for severe ulcerative colitis refractory to steroids: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12657 [PMID: 30313056 DOI: 10.1097/MD.0000000000012657]
39 Chao CY, Al Khoury A, Aruljothy A, Restellini S, Wyse J, Afif W, Bitton A, Lakatos PL, Bessissow T. High-Dose Infliximab Rescue Therapy for Hospitalized Acute Severe Ulcerative Colitis Does Not Improve Colectomy-Free Survival. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 518-523 [PMID: 30446928 DOI: 10.1007/s10620-018-5358-z]
40 Löwenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, van den Brink GR, Fockens P, D'Haens GR. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1240-1246 [PMID: 25171024 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000187]
41 Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M. Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Intest Res* 2015; 13: 219-226 [PMID: 26130996 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.219]
42 Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 484-494 [PMID: 26645641 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv221]
43 Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL, Bouguen G, Peyrin-Biroulet L, Duclos B, Bourreille A, Dewit O, Bouhnik Y, Michetti P, Chaussade S, Saussure P, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; GETAID. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 771-777 [PMID: 21386832 DOI: 10.1038/ajg.2011.62]
44 Weisshof R, Ollech JE, El Jurdi K, Yvellez OV, Cohen RD, Sakuraba A, Dalal S, Pekow J, Rubin DT. Ciclosporin Therapy After Infliximab Failure in Hospitalized Patients With Acute Severe Colitis is Effective and Safe. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1105-1110 [PMID: 30726894 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz032]
45 Saha SK, Panwar R, Kumar A, Pal S, Ahuja V, Dash NR, Makharia G, Sahni P. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 79-82 [PMID: 28920181 DOI: 10.1007/s00384-017-2903-8]
46 Le Baut G, Kirchgesner J, Amiot A, Lefevre JH, Chafai N, Landman C, Nion I, Bourrier A, Delattre C, Martineau C, Sokol H, Seksik P, Nguyen Y, Marion Y, Lebreton G, Carbonnel F, Viennot S, Beaugerie L; Saint Antoine IBD Network. A Scoring System to Determine Patients' Risk of Colectomy Within 1 Year After Hospital Admission for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 31927106 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.036]
47 Ventham NT, Kalla R, Kennedy NA, Satsangi J, Arnott ID. Predicting outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 405-415 [PMID: 25494666 DOI: 10.1586/17474124.2015.992880]
48 Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR, Stidham RW, Waljee AK, Bishu S, Aldrich LB, Higgins PDR. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 988-990.e1 [PMID: 30458248 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.022]
49 Verdon C, Bessissow T, Lakatos PL. Management of Acute Severe Colitis in the Era of Biologicals and Small Molecules. *J Clin Med* 2019; 8: [PMID: 31817972 DOI: 10.3390/jcm8122169]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 93-98

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.93

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

研究快报 RAPID COMMUNICATION

腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析

王肖婷, 何建秀

王肖婷, 何建秀, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

王肖婷, 护师, 主要从事临床外科护理工作.

作者贡献分布: 本文撰写由王肖婷完成; 研究过程由王肖婷与何建秀操作完成.

通讯作者: 王肖婷, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. wxtyiwu@126.com

收稿日期: 2020-11-23
修回日期: 2020-12-07
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-01-28

Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy

Xiao-Ting Wang, Jian-Xiu He

Xiao-Ting Wang, Jian-Xiu He, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ting Wang, Senior Nurse, Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. wxtyiwu@126.com

Received: 2020-11-23
Revised: 2020-12-07
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Laparoscopic surgery has been the preferred method of radical gastrectomy for gastric cancer, and nosocomial infection is one of the common postoperative complications, which seriously affects the postoperative recovery of patients. At present, there are many reports on infection in laparoscopic surgery in China, but few studies focus on the clinical characteristics of overall nosocomial infection. In this study, we analyzed the distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy at our hospital to provide an objective basis for clinical diagnosis, treatment, and nursing.

AIM

To investigate the distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy in a tertiary hospital.

METHODS

A total of 175 patients admitted to Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province for radical gastrectomy of gastric cancer from October 2016 to October 2019 were selected as the study subjects, all of whom underwent laparoscopic surgery. General information of all patients, such as gender, age, pathological type, gastric cancer stage, preoperative hospital stay, time of laparoscopic treatment, invasive operation, history of diabetes, smoking, alcohol consumption, and other indicators, as well as the occurrence of nosocomial infection, was carefully recorded.

RESULTS

Among the 175 patients with gastric cancer, 20 (11.43%) developed nosocomial infection. There were 11 cases of pulmonary infection (6.29%), 6 cases of abdominal infection (3.43%), 2 cases of incision infection (1.14%), and 1 case of urinary tract infection (0.57%). A total of 24 strains of pathogenic bacteria were isolated and cultured from 20 patients with nosocomial infection, among which 15 (62.5%) were Gram-negative and 9 (37.5%) were Gram-positive. Univariate analysis showed that age, tumor stage, operation

time, diabetes history, and smoking history were factors significantly influencing postoperative nosocomial infection ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no significant difference in gender, pathological type, length of hospital stay before surgery, intraoperative blood loss, or history of alcohol consumption. Multiple regression analysis demonstrated that age of 70 years or above, tumor stage Ⅲ or above, operation time of 3 h, or history of diabetes and smoking were independent risk factors for postoperative nosocomial infection ($P < 0.01$).

CONCLUSION
Age, tumor stage, operation time, diabetes history, and smoking history are independent risk factors for nosocomial infection in patients undergoing laparoscopic radical gastrectomy. When these risk factors are present, active measures should be taken to prevent nosocomial infection.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Radical gastrectomy; Nosocomial infection; Regression analysis; Risk factors

Citation: Wang XT, He JX. Distribution of pathogenic bacteria and risk factors of nosocomial infection after laparoscopic radical gastrectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 93-98
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/93.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.93

摘要

背景
腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 目前国内关于腹腔镜手术感染的研究报道较多, 但是对整体医院感染的临床特点研究较少. 本研究对在我院行腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的病原菌分布及危险因素进行分析, 以为临床诊疗和护理提供客观依据.

目的
腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析.

方法
选择2016-10/2019-10在浙江省义乌市中心医院住院治疗胃癌根治术患者175例为研究对象, 均于腹腔镜下手术治疗. 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前住院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染.

结果
175例胃癌患者术后有20例(占11.43%)发生医院感染. 其中肺部感染11例(占6.29%), 其次是腹腔感染6例(占3.43%), 再者是切口感染和尿路感染, 分别2例(占1.14%)和1例(占0.57%). 发生医院感染的20例患者共分离培养出24株病原菌, 其中革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 革兰阳性菌9株(占37.5%). 单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 或$P<0.01$); 而性别, 病理类型, 术前住院时间, 术中出血量, 饮酒史等因素比较, 差异无统计学意义. 通过多元回归分析发现, 年龄≥70岁, 胃癌分期≥Ⅲ期, 手术时间≥3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素($P<0.01$).

结论
年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立风险因素, 在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胃癌根治术; 医院感染; 回归分析; 危险因素

核心提要: 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值.

文献来源: 王肖婷, 何建秀. 腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 93-98
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/93.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.93

0 引言
胃癌是消化系统常见肿瘤疾病之一, 在我国发病率较高, 尤其近年来随着饮食结构的改变呈上升趋势, 严重影响患者生活质量[1,2]. 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 有研究表明[3,4], 15%-20%的腹腔镜下胃癌根治术患者术后会发生医院, 且风险高于腹腔镜下其他类型手术. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值. 目前国内关于腹腔镜手术感染的研究报道较多, 但是对整体医院感染的临床特点研究较少. 本研究对在我院行腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的病原菌分布及危险因素进行分

表 1 胃癌患者术后发生医院感染情况分析

感染部位	*n*	构成比(%)	百分比(%)
肺部	11	55.0	6.29
腹腔	6	30.0	3.43
切口	2	10.0	1.14
尿路	1	5.0	0.57
合计	20	100.0	11.43

表 2 胃癌患者术后发生医院感染病原菌分析

病原菌分布	株数	构成比(%)	病原菌分布	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	15	62.5	革兰阳性菌	9	37.5
铜绿假单胞菌	8	33.33	金黄色葡萄球菌	5	20.83
肺炎克雷伯菌	4	16.67	溶血性链球菌	3	12.5
大肠埃希菌	2	8.33	表皮葡萄球菌	1	4.17
鲍曼不动杆菌	1	4.17			

析, 以为临床诊疗和护理提供客观依据. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选择2016-10/2019-10在浙江省义乌市中心医院住院治疗胃癌根治术患者175例为研究对象, 均于腹腔镜下手术治疗. 其中男104例, 女71例; 年龄49-78岁, 平均年龄为62.3岁±12.4岁; 文化程度: 初中及以下35例, 高中及大专56例, 本科及以上84例; 职业: 农民50例, 个体42例, 干部52例, 工人31例.

纳入标准: (1)术前均经过病理检查证实为胃癌; (2)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为Ⅰ-Ⅱ级; (3)均经患者及家属知情同意者; (4)均经医院伦理委员会批准同意者.

排除标准: (1)严重心肝肾功能不全者; (2)伴有其他恶性肿瘤, 或有转移病灶者; (3)有血液系统疾病或免疫系统疾病者; (4)中转开腹手术治疗者; (5)术前有感染者, 或有潜伏期感染者.

1.2 *方法* 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前住院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染, 对于发生医院感染的患者要收集病原菌标本做培养+药敏试验, 如痰培养、尿培养、分泌物培养、血培养等分离细菌. 标准菌株质控菌株为肺炎克雷伯菌ATCC35657, 金黄色葡萄球菌ATCC25923(购于卫生部临床检验中心实验室).

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计数资料以(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 符合正态分布的采用*t*检验; 对有统计学意义的因素采用Logistic回归分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *胃癌患者术后发生医院感染情况分析* 175例胃癌患者术后有20例(占11.43%)发生医院感染. 其中肺部感染11例(占6.29%), 其次是腹腔感染6例(占3.43%), 再者是切口感染和尿路感染, 分别2例(占1.14%)和1例(占0.57%)(表1).

2.2 *胃癌患者术后发生医院感染病原菌分析* 发生医院感染的20例患者共分离培养出24株病原菌, 其中革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 革兰阳性菌9株(占37.5%)(表2).

2.3 *胃癌患者术后发生医院感染的单因素分析* 单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 或$P<0.01$); 而性别, 病理类型, 术前住院时间, 术中出血量, 饮酒史等因素比较, 差异无统计学意义(表3).

2.4 *胃癌术后发生医院感染的多因素Logistic回归分析* 通过多元回归分析发现, 年龄≥70岁, 胃癌分期≥Ⅲ期, 手术时间≥3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素($P<0.01$)(表4).

3 讨论

院感工作是医院的重要内容, 不容忽视. 本研究结果表明, 175例胃癌患者行腹腔镜根治术后发生医院感染率为11.43%, 其中肺部感染较高, 为6.29%, 其次是腹腔感染、切口感染和尿路感染, 这主要与腹腔镜创伤小、出

表 3　胃癌患者术后发生医院感染的单因素分析

项目		感染组(n = 20)	非感染组(n = 155)	χ^2值	P值
性别	男	13	91	2.343	0.205
	女	7	64		
年龄	<70	8	99	6.785	<0.001
	≥70	12	56		
病理类型	高分化腺癌	11	81	0.000	0.897
	低分化腺癌	9	74		
胃癌分期	Ⅰ期	1	22	9.675	<0.001
	Ⅱ期	5	56		
	Ⅲ期	8	42		
	Ⅳ期	6	35		
术前住院时间(d)	<5	8	70	1.012	0.875
	≥5	12	85		
手术时间(h)	<3	6	92	11.652	<0.001
	≥3	14	63		
术中出血量	<200	9	90	3.265	0.137
	≥200	11	65		
糖尿病史	有	12	60	12.897	<0.001
	无	8	95		
吸烟史	有	11	61	6.574	<0.001
	无	9	94		
饮酒史	是	8	62	0.653	0.879
	否	12	93		

表 4　胃癌术后发生医院感染的多因素Logistic回归分析

危险因素	β值	Wald值	OR值	95%CI	P值
年龄≥70岁	2.242	6.151	3.846	1.849–6.398	0.002
胃癌分期≥Ⅲ期	2.129	6.383	3.162	1.617–7.864	0.000
手术时间≥3 h	2.498	6.815	4.335	1.525–11.831	0.001
有糖尿病史	1.846	5.732	2.671	1.417–5.874	0.000
有吸烟史	1.427	4.559	2.326	1.319–5.328	0.001

血量少, 术后容易恢复等优势有关. 20例医院感染患者共分离培养出24株病原菌, 以革兰阴性菌较多, 共15株(占62.5%), 与既往研究报道一致[5,6]. 本研究病原菌以铜绿假单胞菌, 肺炎链球菌和溶血性链球菌为主, 符合感染部位的病原菌分布特点, 说明发生医院感染的病原菌主要来自于自身肠道, 这可能与手术时机体在创伤应激下免疫力降低, 使体内病原菌有机会转移至其他部位引起感染所致[7].

本研究通过多因素Logistic回归分析显示, 患者年龄≥70岁, 胃癌分期≥Ⅲ期, 手术时间≥3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后医院感染发生的独立危险因素(P<0.05). 具体原因如下: (1)胃癌患者由于肿瘤自身的消耗出现贫血和营养不良等, 再加上年龄因素, 新陈代谢减慢, 进一步使免疫力降低, 相应的对手术的耐受性也降低, 导致术后感染率升高[8]; (2)长期吸烟释放的有毒物质容易对患者呼吸道损伤, 加重小气道痉挛, 导致肺换气功能下降, 病原菌大量繁殖, 诱发呼吸道感染. 在本研究中肺部感染较高, 所以肺部感染是术后常见医院感染类型之一[9]; (3)对于Ⅲ期胃癌患者容易发生感染与肿瘤消耗蛋白有关, 长期蛋白的较少导致机体负氮平衡, 抵抗力下降, 增加感染机会; 另外还与晚期胃癌化疗药物导致骨髓抑制有关, 使白细胞生成减少, 抗感染能力下降[10]; (4)手术时间的延长增加术后医院感染, 这与手术作为一种应激原刺激机体使血管收缩, 导致血流量减少, 机体缺血缺氧, 免疫力下降, 增加感染机会[11]; (5)糖尿病患者由于糖代谢异常, 合成蛋白质能力下降, 抵抗

力降低, 还与机体高水平血糖抑制白细胞的吞噬作用有关[12,13], 而且高血糖是较好的培养基, 容易使病原菌生长繁殖, 增加感染风险[14,15].

4 结论

本研究不足之处: 由于课题所在的医院为县市级医院, 患者人群量相对较小, 导致研究纳入的样本量也相对较小, 但对三甲医院胃癌患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析具有弥补作用和参考价值, 是不可忽视的一部分工作, 尤其对医院所在地区的医院感染病原菌分布及危险因素分析具有重要意义. 综上所述, 胃癌患者年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立风险因素, 在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

文章亮点

实验背景

胃癌是消化系统常见肿瘤疾病之一, 在我国发病率较高, 尤其近年来随着饮食结构的改变呈上升趋势, 严重影响患者生活质量. 腹腔镜下手术治疗已经是胃癌根治术的首选方法, 并在临床广泛普及. 医院感染是术后常见并发症之一, 严重影响患者术后恢复. 因此积极寻找腹腔镜下胃癌根治术患者发生医院感染的危险因素对降低术后感染发生率具有重要参考价值.

实验动机

研究腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布特征.

实验目标

研究腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的病原菌分布及危险因素分析.

实验方法

选择胃癌根治术患者175例, 认真详细记录所有患者一般资料, 如性别, 年龄, 病理类型, 胃癌分期, 术前住院时间, 腹腔镜治疗时间, 有创性操作, 糖尿病史, 吸烟史, 饮酒史等指标以及是否发生医院感染.

实验结果

通过单因素分析表明, 年龄, 胃癌分期, 手术时间, 糖尿病史, 吸烟史等因素是术后发生医院感染的影响因素, 差异有统计学意义(P<0.05, 或P<0.01); 通过多元回归分析发现, 年龄≥70岁, 胃癌分期≥III期, 手术时间≥3 h, 有糖尿病史及吸烟史是术后发生医院感染的独立危险因素(P<0.01).

实验结论

年龄、胃癌分期、手术时间、糖尿病史及吸烟史是腹腔镜下胃癌根治术患者术后发生医院感染的独立风险因素.

展望前景

在工作中对于具有上述危险因素时, 要积极采取措施预防发生医院感染.

5 参考文献

1 赵金辉, 谷顺通, 田丽, 张娅婷, 张秀强. 腹腔镜胃癌根治术患者术后肺部感染与影响因素分析. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 403-406

2 郭世洲, 黄贵儒, 陈兵. 腹腔镜胃癌根治术患者术后感染的危险因素分析. 癌症进展 2019; 17: 190-193

3 Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Clinical and surgical factors associated with organ/space surgical site infection after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2017; 31: 1667-1674 [PMID: 27506433 DOI: 10.1007/s00464-016-5156-7]

4 张佳宇, 宋彬, 高硕徽, 宫子建, 张肖, 姜洋. 胃癌患者腹腔镜胃癌根治术后感染病原菌分布及危险因素分析. 中国实验诊断学 2016; 20: 1474-1476

5 Jin JR, Deng JY, Liang H, Sun CY, Guo XF, Guo JT, Bai HH, Liu HF, Zhang NN. Analysis of risk factor of perioperative complications in patients with radical gastrectomy for gastric cancer and its influence on prognosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 53-60 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.010]

6 Mitrousias AS, Makris MC, Zani JR, Kornaropoulos M, Tsilimigras DI, Chrysikos D, Michalopoulos NV, Spartalis E, Moris D, Felekouras E. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a systematic review. *J BUON* 2019; 24: 872-882 [PMID: 31424636]

7 Shibuya K, Kawamura H, Takahashi S, Ohno Y, Ichikawa N, Yoshida T, Homma S, Ishizu H, Takahashi M, Taketomi A. Short-term and Long-term Outcomes Following Laparoscopic Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer Compared With Open Gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019; 29: 297-303 [PMID: 30969195 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000660]

8 李云峰. 腹腔镜胃癌根治术后发生感染的危险因素研究. 临床研究2018; 26: 7-8+10

9 黄于珊, 蔡玲, 张肖红, 胡逢静, 王俊玲, 张浩军. 胃癌患者术后感染的危险因素.中国感染控制杂志 2019; 18: 582-586 [DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195345]

10 简锦亮, 杨春康, 林振孟. 腹腔镜下胃癌根治术后肺炎的危险因素及预后价值. 中国医学创新 2019; 16: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.32.001]

11 Chen H, Sui W. Influence of obesity on short- and long-term outcomes after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *J BUON* 2017; 22: 417-423 [PMID: 28534364]

12 Cong T, Liu G, Zhang K, Gao Y, Cui J, Lan X, Teng D, Huo X, Wei B. [Application of robotic and laparoscopic radical total gastrectomy to gastric cancer patients with body mass index ≥24 kg/m^2]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2018; 21: 318-324 [PMID: 29577221]

13 Kumagai K, Hiki N, Nunobe S, Kamiya S, Tsujiura M, Ida S, Ohashi M, Yamaguchi T, Sano T. Impact of anatomical position of the pancreas on postoperative complications and drain amylase concentrations after laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc* 2018; 32: 3846-3854 [PMID: 29435751 DOI: 10.1007/s00464-018-6114-3]
14 Liao G, Zhao Z, Khan M, Yuan Y, Li X. Comparative analysis of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in terms of their long-term oncological outcomes: a meta-analysis of 3410 gastric cancer patients. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 86 [PMID: 31122260 DOI: 10.1186/s12957-019-1628-2]
15 Obama K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 2018; 21: 285-295 [PMID: 28639136 DOI: 10.1007/s10120-017-0740-7]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): 99-104

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i2.99

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

病例报告 CASE REPORT

腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习

杨玲英, 卢强

杨玲英, 卢强, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

杨玲英, 医师, 主要研究腹部及血管超声、超声造影及介入超声.

作者贡献分布: 杨玲英与卢强对此文所作贡献两均等; 此案例由卢强设计及操作完成; 本文章写作由杨玲英完成.

通讯作者: 卢强, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院超声诊断科. luqiang@scu.edu.cn

收稿日期: 2020-11-03
修回日期: 2020-11-19
接受日期: 2020-12-07
在线出版日期: 2021-01-28

Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature

Ling-Ying Yang, Qiang Lu

Ling-Ying Yang, Qiang Lu, Department of Medical Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Corresponding author: Qiang Lu, Professor, Chief Physician, Department of Medical Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, No. 37 Guo Xue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luqiang@scu.edu.cn

Received: 2020-11-03
Revised: 2020-11-19
Accepted: 2020-12-07
Published online: 2021-01-28

Abstract

BACKGROUND

Duodenal stump fistula is a rare complication after subtotal gastrectomy (Billroth Ⅱ anastomosis). Its clinical symptoms vary with the size of the fistula and the patency of abdominal drainage. Failure in timely diagnosis will lead to serious abdominal infection, massive hemorrhage, and other complications, even life-threatening events.

CASE SUMMARY

A patient developed abdominal pain 6 months after subtotal gastrectomy (Billroth Ⅱ anastomosis) for gastric cancer. Emergency enhanced CT examination showed thickening of the abdominal wall and adjacent abdominal soft tissue, and gas accumulation was also observed. The gas was suspected to be associated with the duodenal stump, and no obvious mass shadow was observed. The abdominal drainage tube was pulled out, and ultrasound guided percutaneous intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound displayed the fistula opening and fistula tract dynamically, and guided real-time placement of a catheter for drainage.

CONCLUSION

Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound can accurately diagnose the intestinal fistula, indicate the direction of fistula in real time, accurately locate and guide catheterization, and provide diagnostic and treatment assistance in clinical practice.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound; Duodenal stump fistula; Fistula; Fistula tract

Citation: Yang LY, Lu Q. Intra-cavitary contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of duodenal fistula: A case report and review of the relevant literature. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(2): 99-104
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/99.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.99

摘要

背景

十二指肠残端瘘是胃部分切除术后(毕Ⅱ式)的一种

少见并发症, 其临床症状因瘘口的大小及腹腔引流是否通畅而异, 若不能及时诊断, 将引起严重腹腔感染、大出血等并发症, 甚至危及生命.

病例简介

患者因“胃癌行胃大部切除术(毕Ⅱ式)后6 mo, 间歇性腹痛4 mo, 加重3 d”入院, 急诊增强CT检查提示腹壁及邻近腹腔软组织增厚, 并见积气, 可疑与十二指肠残端相通, 未见明显肿块影. 在腹腔引流管已拔出的情况下, 超声引导下经皮穿刺行腔道超声造影动态显示腹腔瘘口及瘘道形态, 并实时引导置管引流治疗, 最终瘘口及瘘道闭合, 皮肤愈合.

结论

腔道超声造影能准确诊断腹腔肠瘘, 准确定位, 指导置管, 为临床提供诊断方法及治疗帮助.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腔道超声造影; 十二指肠残端瘘; 瘘口; 瘘道

核心提要: 患者行胃大部切除术(毕Ⅱ式)后6 mo, 腹腔引流管已拔出, 增强CT提示疑似十二指肠吻合口瘘, 超声引导下经皮穿刺腔道超声造影动态显示瘘口及瘘道形态, 准确诊断肠瘘, 并精准指导置管治疗, 最终瘘口及瘘道闭合.

文献来源: 杨玲英, 卢强. 腔道超声造影诊断十二指肠残端瘘1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2021; 29(2): 99-104

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i2/99.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i2.99

0 引言

十二指肠残端瘘是难治的极具挑战性的高位肠瘘之一, 术后发生率可达7.7%[1] 其发生后死亡率可达11.7%[2]. 十二指肠残端瘘发生后, 应采取及时有效的干预措施, 无论是保守治疗还是手术干预, 应尽可能保证引流通畅及感染控制[3]. CT及MRI均能有效提示肠瘘, 但无法动态评估瘘口及瘘口与周围组织关系, 腔道超声造影是临床评估肠瘘的有效一线方法之一[4], 且能引导置管, 具有实时显影、便捷操作、无辐射等优点, 所用造影剂声诺维(SonoVue)具有较好的安全性及低过敏性[5,6]. 现将1例十二指肠残端瘘患者的诊断报道如下.

1 病例简介

患者, 女, 64岁, 因“胃大部切除术后6 mo, 间歇性腹痛4 mo, 加重3 d”入院. 6 mo前该患者因胃癌行胃大部切除术, 术后恢复良好并拔除腹腔引流管. 4 mo前偶有上腹轻微疼痛, 因处新冠疫情期间, 就诊不便, 未作特殊处理, 于当地医院随访. 3 d前上腹痛程度加重, 呈间歇性, 持续数小时后缓解, 伴发热, 最高达37.6 ℃, 尝试服用药物(具体不详)或更换体位不能缓解症状, 不伴恶心、呕吐、里急后重.

2 最终诊断

胃癌术后(毕Ⅱ式), 十二指肠吻合口瘘.

3 治疗

血液学检查: 红细胞计数、白细胞计数及血小板计数均(-), 中性分叶核粒细胞百分率79.3%↑, 中性分叶核粒细胞绝对值6.60x10^9↑, 淋巴细胞百分率14.8%↓, 脂肪酶26 IU/L(-), 胰淀粉酶21 IU/L(-). 总胆红素、直接胆红素及间接胆红素均(-), 新型冠状病毒核酸检测及新冠病毒总抗体检测(-).

急诊CT(入院第1日): 前腹壁及邻近腹腔内见片絮状软组织影, 其内散在少许积气, 局部似与十二指肠残端相通, 吻合口瘘待排, 胃肠吻合口及十二指肠残端壁稍肿胀, 未见确切肿块影(图1).

第一次超声检查(入院第3日): 上腹部腹壁查见稍强回声区, 范围约8.3 cm × 1.9 cm × 5.2 cm, 边界欠清楚, 形态欠规则, 内可见瀑布样强回声及裂隙样低回声区, 内未见明显血流信号. 腹腔多间隙查见线片状无回声区. 超声诊断: 上腹部腹壁包块: 考虑腹壁感染性病灶. 腹腔少量积液(图2).

患者禁饮、禁食, 对症支持治疗. 入院3 d期间患者生命体征平稳. 入院第4日患者再次出现腹痛, 腹壁包块压痛加剧, 复查血常规(-). 为进一步了解腹壁包块情况, 再次行超声检查, 评估是否适合超声引导下穿刺置管治疗.

第二次超声检查(入院第4日): 腹壁包块范围未见明显增大, 液性暗区范围较小. 结合CT检查, 考虑腹壁包块内气体可能来自肠管, 仔细观察包块与腹腔的关系, 发现裂隙样低回声区(后文简称裂隙)及气体强回声通向腹腔深面, 走行迂曲, 远端与肠道关系显示不清晰(图3). 为了解腹壁包块与腹腔及肠道关系, 遂行超声引导下经皮穿刺, 拟建立通道后行腔道超声造影检查.

超声引导下穿刺: 超声定位腹壁内与腹腔相通的裂隙后, 常规消毒铺巾, 1%利多卡因局部麻醉, 在超声实时引导下穿刺进针, 针尖到达裂隙后, 于该处多方向推注生理盐水, 当推注无阻力时, 可见盐水经裂隙向深面流动, 但远端观察不清(图4). 为提高显影效果, 行腔道超声造影.

超声造影: 经穿刺针注入超声造影剂SonoVue稀释

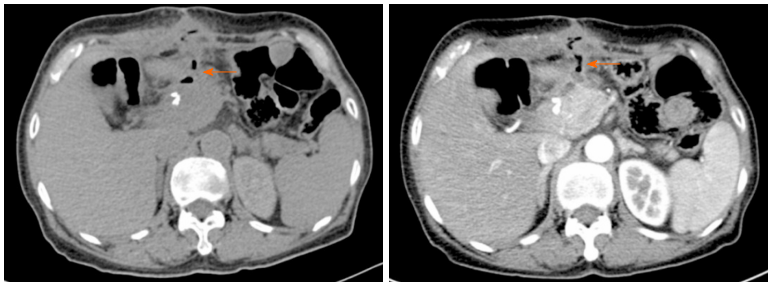


图 1　病变区可见粗细不均的管状低密度影, 符合积气改变(橙色箭头).

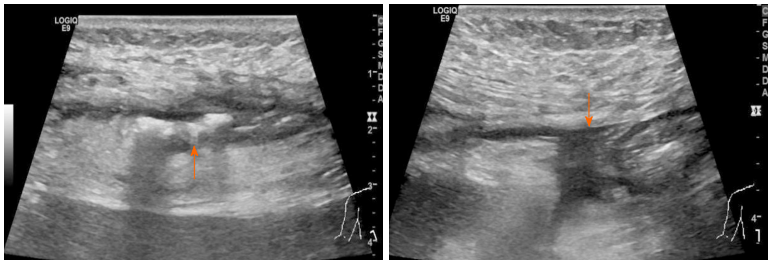


图 2　上腹部腹壁积气(左图橙色箭头), 腹腔少量积液(右图橙色箭头).

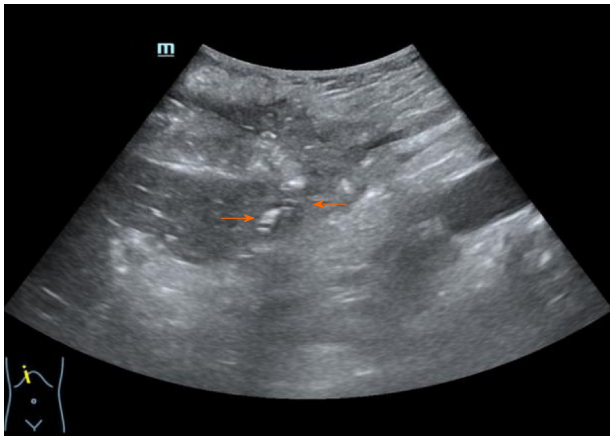


图 3　气体的瀑布样强回声及裂隙通向腹腔深面(橙色箭头).

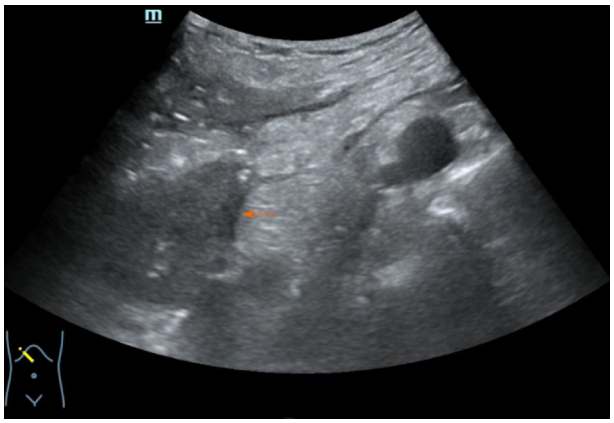


图 4　推注生理盐水后, 裂隙远端观察不清(橙色箭头).

液(用0.1 mL SonoVue与40 mL 0.9%生理盐水混合), 裂隙显影, 其走行迂曲且粗细不均, 较宽处约3.6 mm, 并可见其与腹腔相通, 注射量约5 mL时, 可见肠管显影(图5). 超声诊断肠瘘合并腹腔瘘道形成. 遂行超声引导下置管引流.

超声引导下置管引流: 通过同轴穿刺针置入导丝, 超声实时引导下调整导丝方向, 将导丝顺利送达裂隙深面, 沿导丝置入10.2F引流管, 再次注入SonoVue稀释液, 肠管显影(图6). 固定引流管, 置管顺利. 置管后第二天患者腹部疼痛明显缓解. CT显示引流管末端位于十二指肠瘘口处(图7).

住院期间, 予抗生素治疗, 坚持口服饮食和肠外营养. 患者生命体征稳定. 置管第二天引流出消化液约500 mL.

4　结果和随访

患者定期随访过程中引流量逐渐减少, 置管后3 mo, 引流管内无液体引出, 拔除引流管. 超声及增强CT显示瘘道闭合(图8).

5　讨论

十二指肠残端瘘的治疗方式多样, 其选择也一直存在争议. 非手术治疗方式的选择应以促进自发性瘘管闭合为目标, 且近年来文献显示非手术治疗具有一定优势.一项回顾性研究[1]显示, 678例胃及十二指肠术后患者中52(7.7%)例患者术后发生十二指肠残端瘘, 其中35例

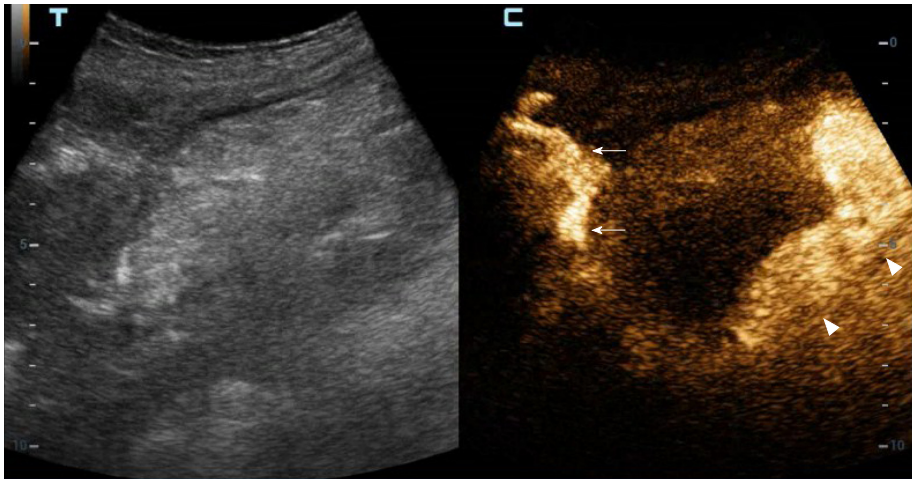


图 5　腔道超声造影显示裂隙(白色箭头)及肠管(白色三角形箭头).

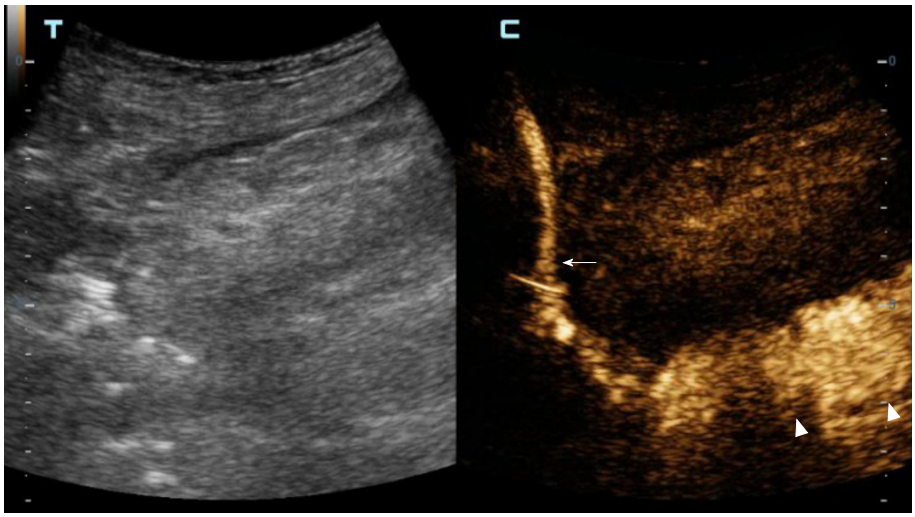


图 6　超声造影显示引流管(白色箭头)及肠管(白色三角形箭头).

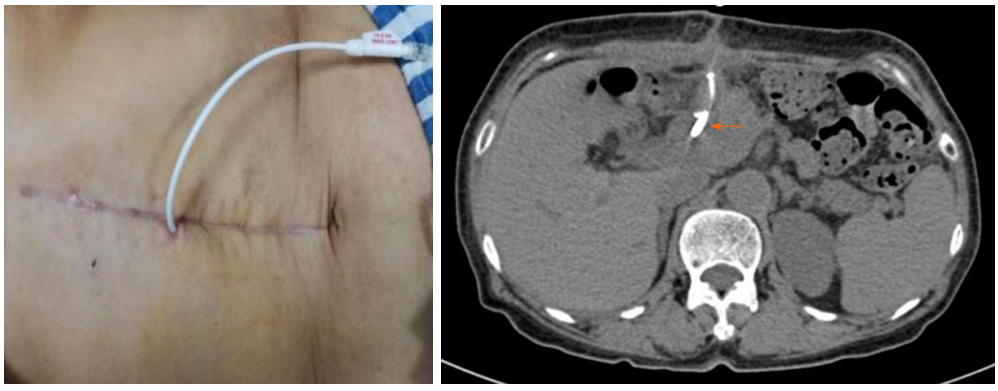


图 7　置管后(左图)及CT示引流管末端(右图橙色箭头).

(67%)接受了非手术治疗, 27例(77%)存活并出院, 该研究推荐充分引流、营养支持和抗感染治疗可作为十二指肠瘘的保守治疗方法. Garden等[7]报道了22例(92%)非手术方式治疗十二指肠瘘成功关闭的病例. 系统回顾[2]指出, 除非临床情况需要再次手术, 应该尝试至少4-6 wk的保守治疗. 选择手术治疗前, 需要充分评估患者病情, 以免发生额外的并发症或再次出现十二指肠瘘. 一项意大利的回顾性多中心研究[8]显示, 再次手术

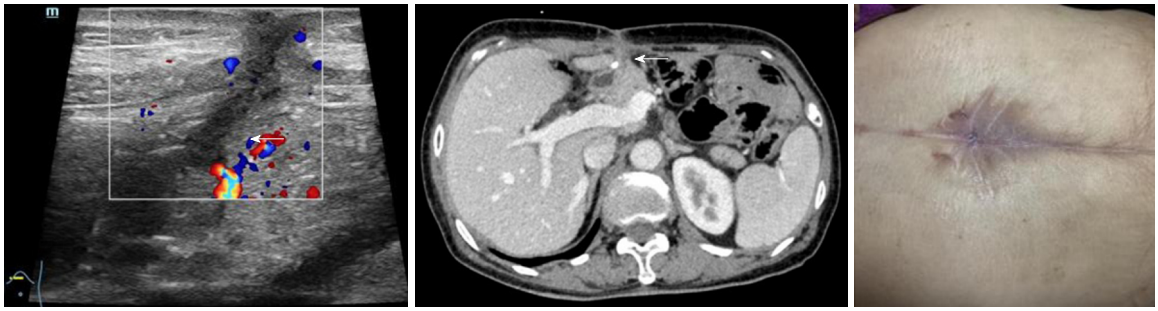


图 8　瘘口及瘘道闭合(左图超声、中图增强CT(白色箭头))及皮肤愈合(右图).

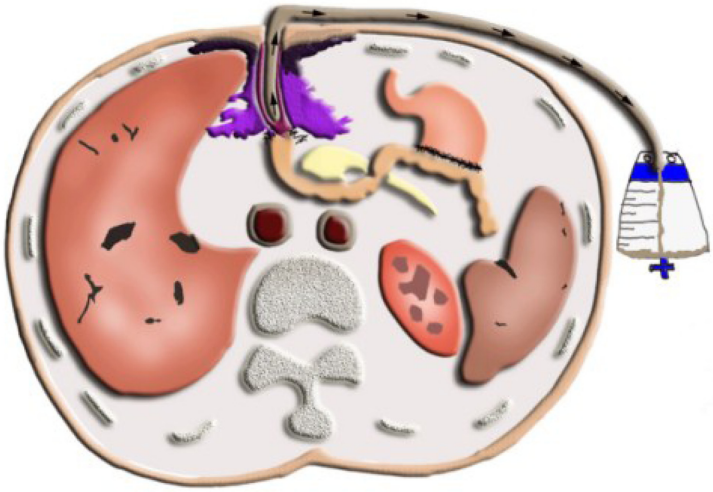


图 9　引流管末端位置示意图.

可能导致进一步并发症的发生, 且患者平均恢复时间延长至58 d, 而保守治疗的患者平均恢复时间为25 d.手术治疗也可能造成新瘘管的发生, 其再次发生率约为20%.

十二指肠残端瘘的早期诊断是比较困难的, 当病情进一步进展形成脓肿并伴随腹痛、高热、脉速、心率增快时应高度怀疑其发生. 一些研究显示[8,9]十二指肠瘘发生在术后的22 d内. 而本例为6 mo左右, 增加了临床诊断的难度.

CT肠道造影及MR肠道造影是有效诊断肠瘘的影像学方法. 一项2011年发表的系统评价[10]提示, CT、US对腹腔内瘘的诊断具有很高的特异性和相对较低的敏感性, 且诊断准确性相似. 在临床应用中, MR预约与检查时间较长、价格相对昂贵, 可重复性小, 对于金属置入或无法长时间保持同一体位的患者来说, MR应用受限. US检查无辐射, 可重复性较好, 且能在患者床旁检查, 并能将诊断与引流治疗一体化. 该病例中, CT未能清晰显示肠瘘的形态, 通过发现病变区的气体影而怀疑可能存在肠瘘. 腔道超声造影可较好显示瘘口及瘘道的形态, 并动态展示瘘口与肠管关系, 减少患者的辐射暴露及经济负担.

腔道超声造影对胃肠道术后瘘的诊断特异性较高, 能提示早期无典型症状的和疑似的胃肠道瘘管[4]; 将稀释超声造影剂注入手术时放置的腹腔引流管, 通过在消化道内显示弥散的超声造影剂来间接诊断瘘存在. 在该病例中, 患者已经拔除引流管, 此方法不适用. 临床需要寻找瘘口的准确位置并在瘘口处放置引流管治疗, 在实时超声引导下经皮穿刺, 寻找瘘道并进行腔道超声造影, 造影剂沿着瘘道流入瘘口、肠道, 最终清晰直观显示瘘道、瘘口及肠道, 并精准放置引流管.

该病例中, 患者行胃大部切除术, 术后处于新冠疫情期间, 就医不便, 未能及时发现肠瘘并发症的发生. 当患者出现腹痛加重伴低热, 扪及腹壁切口区包块时才就诊, 超声检查及CT提示腹壁包块内的气体影像有助于引导性分析病因, 但仍难以明确显示瘘口的位置. 超声引导下的穿刺及腔道超声造影在瘘口及细小瘘道的显影中发挥了重要作用. 准确寻找到瘘口及瘘道并观察其走行, 置管路径显示清晰, 最终成功放置引流管, 置管末端位于瘘道深面, 引流从瘘口流出的液体, 保持十二指

肠残端吻合口的相对干燥, 达到引流治疗的目的(图9).

6 结论

腔道超声造影拓展了增强超声在血管外的应用[11-14], 为临床提供了有价值的诊治信息, 且得到国内专家及国外指南的推荐[15,16]. 在本文案例中, 腔道超声造影能使细小且弯曲的瘘道显影, 结合动态超声实时观察, 准确定位, 精准穿刺, 减少患者痛苦. 因此, 腔道超声造影可作为诊断肠瘘的一线影像学检查方法.

7 参考文献

1 Po Chu Patricia Y, Ka Fai Kevin W, Fong Yee L, Kiu Jing F, Kylie S, Siu Kee L. Duodenal stump leakage. Lessons to learn from a large-scale 15-year cohort study. *Am J Surg* 2020; 220: 976-981 [PMID: 32171473 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.042]

2 Aurello P, Sirimarco D, Magistri P, Petrucciani N, Berardi G, Amato S, Gasparrini M, D'Angelo F, Nigri G, Ramacciato G. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7571-7576 [PMID: 26140005 DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7571]

3 刘宏斌, 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘诊治策略. 世界华人消化杂志 2017; 25: 399-403 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i5.399]

4 Xu EJ, Zhang M, Li K, Su ZZ, Long YL, Zeng QJ, Guo HY, Zheng RQ. Intracavitary Contrast-Enhanced Ultrasound in the Management of Post-Surgical Gastrointestinal Fistulas. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 502-507 [PMID: 29229267 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.10.012]

5 Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, Chen Z, Liu Q, Zou Y. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 531-538 [PMID: 28072475 DOI: 10.7863/ultra.15.11075]

6 Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375 [PMID: 16965977 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031]

7 Garden OJ, Dykes EH, Carter DC. Surgical and nutritional management of postoperative duodenal fistulas. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 30-35 [PMID: 3123177 DOI: 10.1007/BF01536627]

8 Cozzaglio L, Coladonato M, Biffi R, Coniglio A, Corso V, Dionigi P, Gianotti L, Mazzaferro V, Morgagni P, Rosa F, Rosati R, Roviello F, Doci R. Duodenal fistula after elective gastrectomy for malignant disease : an italian retrospective multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 805-811 [PMID: 20143272 DOI: 10.1007/s11605-010-1166-2]

9 Ali BI, Park CH, Song KY. Outcomes of Non-Operative Treatment for Duodenal Stump Leakage after Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer. J Gastric Cancer 2016; 16: 28-33 [PMID: 27104024 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.1.28]

10 Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T, Rimola J. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-145 [PMID: 21615440 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x]

11 Luyao Z, Xiaoyan X, Huixiong X, Zuo-Feng X, Guang-Jian L, Ming-de L. Percutaneous ultrasound-guided cholangiography using microbubbles to evaluate the dilated biliary tract: initial experience. *Eur Radiol* 2012; 22: 371-378 [PMID: 21947481 DOI: 10.1007/s00330-011-2265-5]

12 Papadopoulou F, Ntoulia A, Siomou E, Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography with intravesical administration of a second-generation ultrasound contrast agent for diagnosis of vesicoureteral reflux: prospective evaluation of contrast safety in 1,010 children. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 719-728 [PMID: 24442338 DOI: 10.1007/s00247-013-2832-9]

13 Calles-Sastre L, Engels-Calvo V, Ríos-Vallejo M, Serrano-González L, García-Espantaleón M, Royuela A, De la Cuesta R, Pérez-Medina T. Prospective Study of Concordance Between Hysterosalpingo-Contrast Sonography and Hysteroscopy for Evaluation of the Uterine Cavity in Patients Undergoing Infertility Studies. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1431-1437 [PMID: 29143353 DOI: 10.1002/jum.14483]

14 Sun F, Cui L, Zhang L, Hao J, Gu J, Du J, Zhao L. Intravesical contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of vesicouterine fistula (VUF): A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0478 [PMID: 29703005 DOI: 10.1097/MD.0000000000010478]

15 林小娜, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 冯云, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周灿权, 周从容, 师娟子, 孙莹璞, 张松英. 输卵管性不孕诊治的中国专家共识. 生殖医学杂志 2018; 27: 1048-1056 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.11.002]

16 Dietrich CF, Lorentzen T, Appelbaum L, Buscarini E, Cantisani V, Correas JM, Cui XW, D'Onofrio M, Gilja OH, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Kabaalioğlu A, Leen E, Nicolau C, Nolsøe CP, Radzina M, Serra C, Sidhu PS, Sparchez Z, Piscaglia F. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part III - Abdominal Treatment Procedures (Long Version). *Ultraschall Med* 2016; 37: E1-E32 [PMID: 26670019 DOI: 10.1055/s-0035-1553917]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年1月28日; 29(2): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

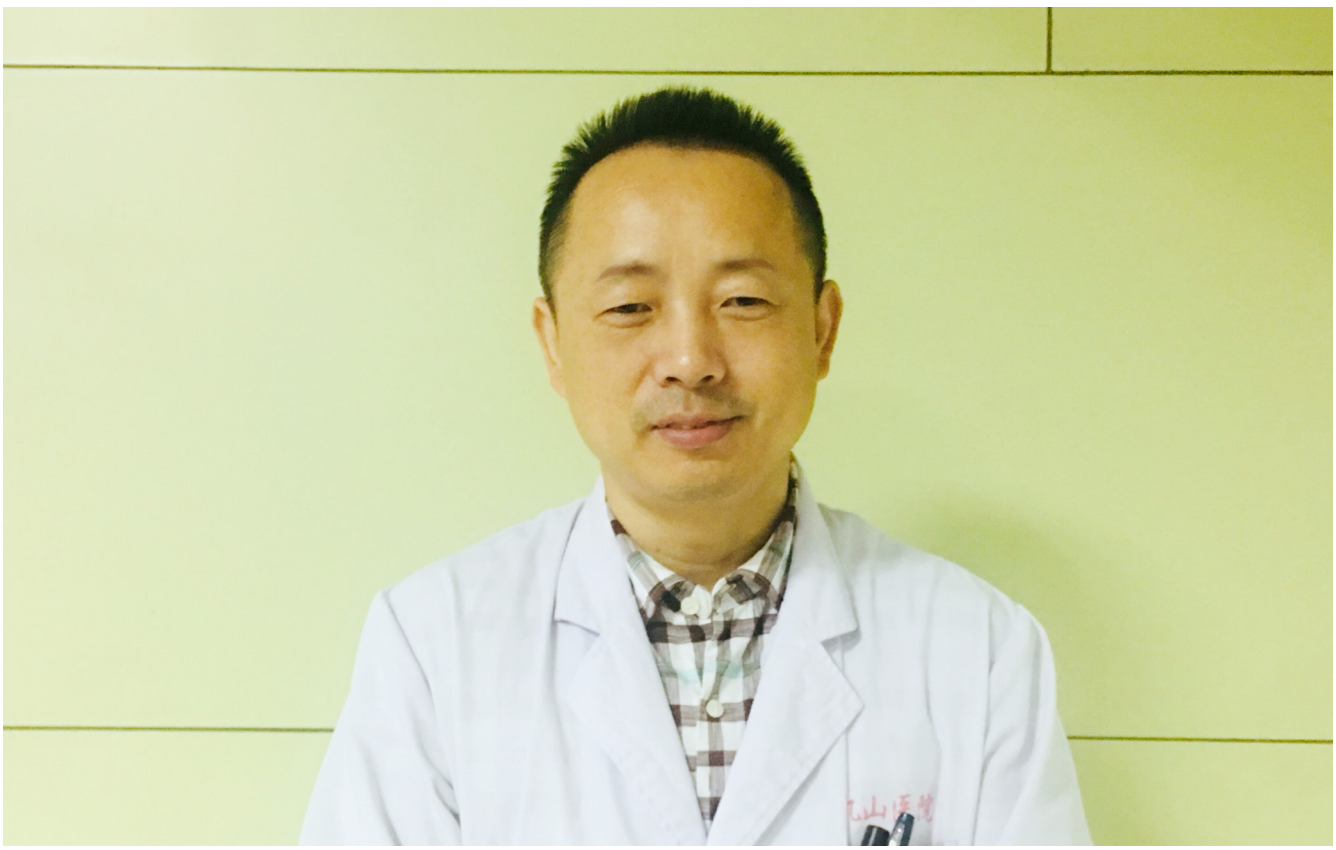
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 2 月 8 日　　第 29 卷　　第 3 期　　(Volume 29 Number 3)



3/2021

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 03 >

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年二月八日 第二十九卷 第三期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年2月8日 第29卷 第3期 (总第671期)

述评

105 湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨
袁榛, 舒兰, 谭周进

110 结直肠癌肝转移的外科治疗
吴香安, 石岳, 杜顺达

基础研究

116 *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究
李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇

临床研究

125 lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义
达春丽, 刘凯, 孙伟

131 思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响
黄龙武, 李雷

138 品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析
楼婷婷

文献综述

146 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展
刘畅, 吴慧, 范恒

病例报告

152 急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例
柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进

消　　息

109　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
124　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
158　《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

杨江华, 博士, 教授, 主任医师, 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)感染性疾病科. 主要从事传染病(新发传染病, 病毒性肝炎, 血吸虫病及结核病)以及肝病相关的基础研究与临床工作. 在血吸虫病方面, 研究血吸虫病肝纤维化的免疫发病机制; 血吸虫病肠癌与单纯肠癌的临床与病理差异, 肝脏巨噬细胞参与血吸虫病肝纤维化及肠癌的发生. 在结核病方面, 报道联合多种肿瘤标记物检测有助于结核病合并2型糖尿病的诊断; 建立免疫荧光剂免疫磁珠法诊断结核分枝杆菌感染. 阿司匹林提高肺结核病合并2型糖尿病的抗结核的疗效等.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-02-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 3 February 8, 2021

EDITORIAL

105 Mechanism of Hubei "Pneumonia No. 1" decoction for treatment of COVID-19 with regard to intestinal microecology
Yuan Z, Shu L, Tan ZJ

110 Surgical treatment of colorectal liver metastasis
Wu XA, Shi Y, Du SD

BASIC RESEARCH

116 Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer
Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W

CLINICAL RESEARCH

125 Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma
Da CL, Liu K, Sun W

131 Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway
Huang LW, Li L

138 Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation
Lou TT

REVIEW

146 Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota
Liu C, Wu H, Fan H

CASE REPORT

152 Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: A case report
Chai L, Wang Y, Fan FD, Wang DJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 3 February 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang-Hua Yang, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, No. 2 Zheshan West Road, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 105-109

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.105

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

述评 EDITORIAL

湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨

袁 榛, 舒 兰, 谭周进

袁榛, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学微生物学教研室 湖南省长沙市 410208

袁榛, 硕士研究生, 从事中医儿科学研究.

作者贡献分布: 本文综述由袁榛与舒兰完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学医学院. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2020–10–26
修回日期: 2020–11–21
接受日期: 2020–12–21
在线出版日期: 2021–02–08

Mechanism of Hubei “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 n with regard to intestinal microecology

Zhen Yuan, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Zhen Yuan, Lan Shu, Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2020-10-26
Revised: 2020-11-21
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

Chinese medicine plays an important role in the prevention and control of corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic. Based on the symptoms and signs of COVID-19, using the modified Xiaochaihu Decoction Decoction as the basic and based on the symptoms and signs of COVID-19, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital developed the “Pneumonia No. 1” decoction for the treatment of COVID-19. In this paper, we discuss the relationship between COVID-19 and intestinal microflora, and explore the possible mechanism of “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 from the perspective of intestinal microflora, with an aim to provide theoretical support for the clinical efficacy of Chinese medicine in treating COVID-19.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: COVID-19; Intestinal microecology; TCM

Citation: Yuan Z, Shu L, Tan ZJ. Mechanism of Hubei “Pneumonia No. 1” decoction for treatment of COVID-19 with regard to intestinal microecology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 105-109
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.105

摘要

国内新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情的有效防治离不开中医药的积极参与. 湖北省中医院创立的“肺炎1号”方, 是以小柴胡汤合达原饮加减为基本方, 并结合当地新冠肺炎患者的证候特点而成. 本文分析探讨了新型冠状病毒肺炎与肠道微生态之间的关联, 并从中医理论与肠道微生态理论的一致性角度入手, 探究“肺炎1号”通过肠道微生态治疗新型冠状病毒肺炎的可能作用机制, 为中医药治疗新冠肺炎的临床效用提供理论支撑.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎); 肠道微生态; 中医药

核心提要: 新型冠状病毒感染会破坏肠道微生态平衡, 新型冠状病毒肺炎患者存在肠道微生态失调的状况; 中医药能够治疗新冠肺炎患者, 其机制可能与肠道微生态的调节有关. 本文切合过去几月来国内疫情和中医药的临床防治作用, 对“肺炎1号”方进行组方分析, 推论出“肺炎1号”能够调节肠道微生态, 改善肠道屏障, 恢复肠道健康.

文献来源: 袁榛, 舒兰, 谭周进. 湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 105-109
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/105.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.105

0 引言

新型冠状病毒肺炎是感染新型冠状病毒导致的一种急性呼吸道传染病, 人群普遍易感, 以发热、乏力、干咳为主要临床表现, 少数伴鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒及多器官功能衰竭[1], 已在全球范围内造成上百万人死亡. 始于2019年尾的国内新冠疫情现已得到有效控制, 而中医药在本次疫情防控中的作用有目共见. 湖北省中医院在疫情初期即创立“肺炎1号”方, 在临床实践当中能有效治疗新冠肺炎[2]. 口服制剂中药对新冠肺炎的治疗效果离不开肠道微生态的作用, 本文从肠道微生态角度分析湖北“肺炎1号”方对新冠肺炎的治疗途径, 总结“肺炎1号”抗新冠肺炎的肠道微生态机制, 以期为新冠肺炎的中医治疗提供微生物学理论依据.

1 肠道微生态概述

肠道微生态, 即存在于肠道内、与宿主相互影响的微生物生态群落, 其结构庞杂、数目巨大, 包含细菌、古细菌、原生生物、真菌和病毒等多种类别的微生物. 个体自胎儿时期便开始接受微生物的定植. 脱离母体的婴儿的肠道微生态在环境、喂养的影响下逐渐演化, 在2岁前后达到类似于成人的生理、动态、系统性的肠道微生态平衡[3]. 因为编码的基因数量达宿主基因数目的150倍, 肠道微生态又被称作“人体第二基因组”[4].

肠道微生态参与肠道营养代谢如消化、吸收等活动, 并促进机体器官的成长, 调控各大系统[5]. 作为其中的一支, 肠道细菌一般分为益生菌、条件致病菌和过路菌三类[6], 益生菌在肠道微生物群中占主要部分, 以其微生物屏障及酸性代谢产物, 抑制条件致病菌繁殖、阻碍过路菌定植[7], 直接避免肠道微生物群失控、外来病原感染, 预防疾病发生. 肠道黏膜免疫系统是另一大防病主力, 而益生菌能结合分泌型IgA(SIgA)产生免疫信号发送给肠道黏膜免疫系统, 协助肠粘膜识别共生菌或入侵者, 以排除过度反应, 保证必要的免疫反应; 肠道微生态系统还能对肠道相关淋巴组织的分化、形成产生促进, 调控肠内免疫细胞如$CD4^+Foxp3^+$和$CD4^+IL10^+$调节性T细胞, 增强对炎症的防御力[8]; 肠道微生物的乙酸、丙酸和丁酸等代谢产物的短链脂肪酸(SCFA)也是肠内细胞发育、产生抗炎因子的助力, 对肠粘膜机械屏障有构建、加强紧密连接的效果, 间接保护宿主. 肠道微生物群及其代谢产物与全身多系统同心戮力, 其平衡对于机体健康不可或缺.

肠道微生态失调即微生物之间的比例或微生物的定植部位发生改变, 通俗来讲就是平衡破坏, 功能丧失, 原有的能量代谢、信号传导、抵御病原、调节免疫等作用不再, 可致机体稳态失衡, 导致疾病诱发甚至加重[9]. 几乎没有哪种疾病是不伴随肠道微生态失调的[10]. 常见的消化系统疾病如炎症性肠病、功能性胃肠病、慢性胃炎等, 有显示出正常肠道微生态多样性遭破坏的特征, 出现了明显的益生菌优势地位丧失、条件致病菌过度繁殖以及病原菌入侵定植等情况[11], 更有研究考虑将特征性肠道菌群与脾胃病相联系以揭示中医药的诊疗机制. 而肠外疾病, 如肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病, 肥胖、糖尿病等代谢性疾病, 阿尔茨海默病等神经系统疾病, 焦虑症、抑郁症等精神类疾病, 冠心病、动脉粥样硬化等心脑血管疾病, 非酒精性脂肪肝、肝硬化等肝脏疾病, 慢性肾功能不全等肾脏疾病, 骨质疏松等骨骼疾病, 都与肠道微生态失调有着盘根错节的联系[12].

由此引出启发: 肠道微生态失调与疾病的发生发展关联颇深, 那么调节肠道微生态使其在失衡后复衡, 或许对疾病的临床治疗有所帮助. 在本次新冠肺炎治疗方案中, 李兰娟院士提出的“四抗二平衡”思路中的其中一个平衡就是维持肠道微生态平衡, 包括微生态制剂的使用、粪便移植等[13]. 微生态制剂是有益微生物经加工制成的含有微生物本体及其代谢产物的微生态剂, 在适合的剂量下见效明显, 其机制可能在于通过增加益生菌的途径增产SCFA和酸性物质、刺激IgA分泌, 以降低肠腔pH值、调节免疫细胞, 抵抗病原菌定植, 即使是短期应用也能对宿主产生长期增益. 粪便移植又称粪便菌群移植, 是将健康者粪便中的功能菌群转移到患者肠道

中, 以改善患者的肠道微生态、治疗原发病, 目前也在精神类疾病、代谢相关性疾病、炎症性肠病等多种肠内外疾病的治疗中有所报道, 但在普遍应用前还需要高质量的循证医学证据支持. 此外, 中医药对肠道微生态的调节研究也是当下的热门话题. 中医药理论指导下中药制剂多为复方汤剂的形式, 有促进益生菌的生长、抑制甚至杀灭致病菌、改善肠道菌群代谢等作用[14]. 从中医药角度入手开展关于维护肠道微生态平衡、纠正肠道微生态失调的研究, 无论是对已病者的救治还是未病者的保健工作, 都有着重要意义, 在新冠肺炎患者的治疗方面也影响颇深.

2 新型冠状病毒肺炎与肠道微生态的关联

病毒以各种渠道进入机体、利用宿主细胞增殖的过程称病毒感染, 由于肠道本身是开放性的, 病毒感染很容易发生在肠道中. 噬菌体是一类以细菌为感染对象的病毒, 对肠道微生态有复杂的影响, 有裂解性、溶原性和假溶原性三种生命周期[15]. 溶原性噬菌体在肠道中感染肠道细菌后, 能整合基因组到细菌的染色体中并随宿主增殖而复制, 部分细菌在这个过程中被动提高了生存力, 如获得抗生素耐药性、提高氨基酸利用率等[16]; 裂解性噬菌体具有直接裂解被感染者的破坏性, 对肠道微生态平衡造成打击, 但实验发现肠道菌群可能因定植部位的隐蔽而免于噬菌体的伤害. 因着这种逼迫下的对抗关系, 细菌基因组不断进化, 在一定程度上反而有益于肠道微生态的更新. 目前关于噬菌体多见于致病性相关的研究, 未来也可从对肠道微生态的影响角度入手, 开展噬菌体与诊断和治疗的应用研究[17]. 除感染肠道细菌外, 很多病毒进入肠道后也会寄生在机体的肠道细胞中, 与原籍微生物间产生竞争关系, 如儿科常见的轮状病毒感染, 就是经粪-口传播, 发生在小肠粘膜上皮细胞的, 研究表明轮状病毒对肠道微生态的破坏主要在于减少双歧杆菌、乳杆菌的数量[18]. 人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者多伴有腹泻、腹痛等胃肠道症状, 也是因为HIV以$CD4^+$T细胞为宿主, 而肠道中丰富的淋巴组织有大量$CD4^+$T细胞存在, 免疫系统在消灭被感染的$CD4^+$T细胞时会殃及肠道黏膜, 造成的肠道屏障破坏能导致双歧杆菌、乳杆菌等益生菌丰度降低, 白色念珠菌、绿脓杆菌等病原菌趁虚而入, 给肠道微生态带来了极大的破坏[19].

实际上, 由于肠道是免疫系统的重要组成部分, 所以即使发生的是肠外病毒感染, 也会威胁到肠道微生态平衡. 肠道黏膜因免疫应答反应受到损伤, 被感染细胞大量消耗机体能量[20],肠道功能被病毒激惹紊乱[21]等, 都是肠道微生态平衡的巨大障碍. 乙肝病毒(HBV)是一种嗜肝病毒, 其感染行为发生在肝细胞中, 能导致肠道菌群丰度降低、结构单调, 肠内条件致病菌逐渐占据优势地位, 并且这种改变会促使慢性乙型肝炎不断发展[22]. 流感病毒感染呼吸道粘膜细胞后, 呼吸道粘膜淋巴细胞可在免疫引导下迁移至肠道黏膜并造成打击; 而流感病毒感染后诱导产生的I型干扰素也被证实能改变肠道菌群、抑制抗菌反应、增强病原菌致病性, 加重对肠道微生态平衡的破坏[23]. 在动物实验中, H1N1、H9N2、FM1株、PR8株等流感病毒感染的小鼠或禽类均造成了肠道微生态失衡, 多以双歧杆菌减少、肠杆菌增加为主要变化; 对于临床流感病毒感染人群的肠道菌群分析, 也显示了益生菌总量降低、致病菌总量上升的结果, 这种失衡甚至引发其他有害菌的混合感染、加重肺部免疫损伤, 进而危及生命[24].

现有证据表明, 新冠病毒确可侵袭胃肠道[25], 且新冠肺炎患者存在肠道微生态失调的情况[26]. 由此可推论, 以呼吸道飞沫传播和密切接触传播为主新型冠状病毒, 在感染肺部细胞后能快速引起免疫反应, 导致呼吸系统甚至多器官功能衰竭的危重病情发生, 同时因上述过程导致肠道微生态失衡. 据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》, 患者的呼吸道分泌物、血液、粪便等标本可检测出新型冠状病毒核酸, 粪便可分离出病毒, 外周血检查多数有C反应蛋白和血沉升高, 血清学检查示特异性IgM抗体阳性, 尸检显示肺脏实变、肠管粘膜上皮变性坏死及其它脏器损害等病理表现, 证明新型冠状病毒引发的细胞因子风暴对脏器造成了实质伤害, 也有学者从这一角度考虑新冠病毒肺炎并发肠道微生态紊乱的可能机制[27].

3 “肺炎1号”治疗新冠肺炎的可能肠道微生态机制

新冠肺炎属中医“疫病”, 结合湖北当地新冠肺炎患者的证候特点, 辨证为湿热疫毒证, 治以和解少阳、化湿解毒, 以小柴胡汤、达原饮为基础方, 去生姜、大枣, 合全瓜蒌、陈皮、虎杖, 组成“肺炎1号”方, 全方含柴胡、黄芩、法半夏、党参、全瓜蒌、槟榔、草果、厚朴、知母、芍药、生甘草、陈皮、虎杖共13味药[28]. 小柴胡汤源于汉代《伤寒杂病论》, 以扶正达邪、和里解表、升清降浊、疏肝利胆为功, 能和解因少阳受邪、枢机不利而导致的, 以口苦、咽干、目眩、往来寒热、胸胁苦满、默默不欲饮食、心烦喜呕等表现为主症的“少阳病”, 对于临床常见的发热性、消化系统、情志精神类疾病等多种疾病的治疗都有良好的疗效[29]. 达原饮出自明末温病学家吴又可所著的《温疫论》, 取“开达膜原”, 即“祛除居于膜原的疫邪”之意, 起初专为疫病初起所设立, 自创立至今常用于发热性疾病的防

表 1 “肺炎1号”方中各味药物功效(来源:《中国药典》2015年版)

药物	功效	药物	功效
柴胡	和解表里, 疏肝, 升阳	厚朴	燥湿消痰, 下气除满
黄芩	清热燥湿, 泻火解毒	知母	清热泻火, 生津润燥
法半夏	燥湿化痰	芍药	平肝止痛, 养血调经, 敛阴止汗
党参	补中益气, 健脾益肺	甘草	补脾益气, 祛痰止咳, 调和诸药
瓜蒌	清热涤痰, 宽胸散结, 润燥滑肠	陈皮	理气健脾, 燥湿化痰
槟榔	杀虫消积, 降气, 行水, 截疟	虎杖	祛风利湿, 散瘀定痛, 止咳化痰
草果	燥湿温中, 除痰截疟		

治, 更是在抗击“非典”时期的有效用方. “肺炎1号”中, 柴胡和解表里而升阳, 黄芩清热泻火而和阴, 柴芩相合可清除体内热邪; 法半夏、陈皮以燥湿化痰为效, 瓜蒌个、以清热涤痰为功, 二者相合能祛痰邪; 槟榔、厚朴、草果三味协力破除伏邪, 驱邪速离膜原; 党参、甘草益气补中, 助正气抗邪的同时兼防邪气内传; 知母、芍药养阴血之分, 补热邪所伤之营阴; 虎杖祛风、散瘀又能止咳化痰, 能解咳血、咯血诸症[30](表1). 目前, “肺炎1号”已通过湖北省药监局制剂备案, 在新冠肺炎疫情期间适用.

中药能够扭转肠道微生态失调的局面. 具体分析来看, “肺炎1号”的组分复杂, 其中有大量苷类物质难以直接被肠道吸收, 但可诱导肠道菌群代谢出分解酶将其分解为活性物质和能量, 为肠道微生态提供营养、促进恢复, 更为中药活性物质的吸收和起效做铺垫, 形成良性循环[31]. 另外, 小柴胡汤所含成分以黄酮类的黄芩苷、皂苷类的柴胡皂苷、人参皂苷等为主, 能通过促进荧光假单胞菌和丁酸梭菌的繁殖推进对肠道益生菌的增殖和对病原菌的抑制, 并以抑制病毒DNA复制的方式对抗病毒[32]; 达原饮所含活性成分包括槟榔碱、厚朴酚、芒果苷、芍药苷等, 可经多条通路发挥抗感染、抗微生物的作用[33]; 瓜蒌含三萜类与黄酮类物质, 具备抑菌特性, 并具有潜在的抗新冠病毒活性的能力[34,35]; 虎杖所含成分多属二苯乙烯类、醌类和黄酮类, 能抑制病毒复制[36], 且在实验中对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等细菌均有抑菌作用[37]; 陈皮的橙皮苷等成分, 不仅抑菌, 还有促进益生菌生长的能力. “肺炎1号”能增益肠道益生菌、抑制非益生菌, 其抗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制可能有以下三点[38,39]: (1)加强SIgA的分泌、诱导T细胞的成熟, 增强肠道免疫屏障, 清除病原体颗粒; (2)保护小肠粘膜上皮细胞的紧密连接, 维护肠道机械屏障, 抵抗有害物质进入; (3)帮助益生菌建立优势, 复原肠粘膜微生物屏障, 巩固肠道免疫, 恢复原有生理功能, 拮抗非益生菌的驻扎. 肠道微生态平衡的恢复, 肠道屏障的完整, 为机体对抗击新冠肺炎病毒、改善临床症状、缩短疾病病程、提高预后期望, 提供了坚实有力的保障.

4 结论

综上所述, 健康、平衡的肠道微生态于人体有着巨大的效益, 是机体健康生存、发展的基础. 新冠病毒感染对肠道微生态的影响较重, 治疗过程中不能放松对肠道微生态的关注. 湖北“肺炎1号”方的药味繁多、成分复杂, 从既往文献分析可知本方能纠正肠道微生态失衡、抗新冠肺炎病毒, 改善新冠肺炎患者的病情. 但本文仅从理论角度出发, 初步探究“肺炎1号”对肠道微生态的影响, 望能有进一步的实验研究进行验证.

5 参考文献

1 陈香美, 郭姣, 刘清泉, 吕文良, 叶永安, 田金洲, 唐旭东, 李建生, 张建军. 新型冠状病毒肺炎中西医结合防治专家共识. 中国中西医结合杂志 2020; 1-11

2 周珊珊, 李伟男, 艾中柱, 王林群, 巴元明. 基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制. 中草药 2020; 51: 1804-1813 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.014]

3 Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, Björkstén B, Engstrand L, Andersson AF. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-566 [PMID: 23926244 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249]

4 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]

5 Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. *Immunol Rev* 2014; 260: 21-34 [PMID: 24942679 DOI: 10.1111/imr.12190]

6 向毅, 巫贵成. 肠道微生态的基本概念. 现代医药卫生 2019; 35: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.01.002]

7 何启卓, 郭彩霞. 溃疡性结肠炎与克罗恩病患者肠道优势菌群的特征及与发病关系的研究. 中国中西医结合消化杂志 2019; 27: 844-849 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2019.11.10]

8 Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2014; 260: 206-220 [PMID: 24942691 DOI: 10.1111/imr.12180]

9 甄建华, 于河, 谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述. 中华中医药杂志 2017; 32: 3069-3075

10 Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions.

Science 2012; 336: 1262-1267 [PMID: 22674330 DOI: 10.1126/science.1223813]
11 吴琼, 王红. 慢性腹泻与肠道菌群失调. 中华全科医师杂志 2018; 17: 778-780 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.006]
12 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状. 中国病原生物学杂志 2019; 14: 867-868 [DOI: 10.13350/j.cjpb.190729]
13 石鼎, 李兰娟. 人体微生态与感染性疾病的研究进展. 生命科学 2017; 29: 624-629 [DOI: 10.13376/j.cbls/2017085]
14 赵鑫, 付志飞, 高秀梅. 基于肠道益生菌的中药防治疾病作用研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2019; 21: 1097-1102 [DOI: 10.11842/wst.2019.06.009]
15 Mills S, Shanahan F, Stanton C, Hill C, Coffey A, Ross RP. Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut Microbes* 2013; 4: 4-16 [PMID: 23022738 DOI: 10.4161/gmic.22371]
16 Feiner R, Argov T, Rabinovich L, Sigal N, Borovok I, Herskovits AA. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 641-650 [PMID: 26373372 DOI: 10.1038/nrmicro3527]
17 李婷华, 郭晓奎. 肠道噬菌体作为健康与疾病的标志物的研究进展. 中国微生态学杂志 2015; 27: 1238-1240 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201510033]
18 张金仿, 王刚, 张静雯. 轮状病毒感染婴幼儿与健康婴幼儿肠道菌群对比分析. 临床和实验医学杂志 2018; 17: 663-666 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.06.033]
19 张敏, 申元英. 人体肠道微生物与HIV感染的关系研究进展. 实用医学杂志 2018; 34: 857-859 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.05.040]
20 吴仕伟, 付小哲, 林强, 刘礼辉, 梁红茹, 黄志斌, 李宁求. 病毒感染影响宿主细胞葡萄糖代谢研究进展. 病毒学报 2016; 32: 800-809 [DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003080]
21 李力, 卢宏志, 马丽, 冯莉, 张红, 于营. 流感病毒感染对不同人群肠道菌群的影响. 世界复合医学 2019; 5: 193-195 [DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2019.05.09.64]
22 伍菲凡, 彭永正. 乙型肝炎病毒不同感染状态下的肠道菌群结构. 实用医学杂志 2017; 33: 2032-2035 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.12.037]
23 Deriu E, Boxx GM, He X, Pan C, Benavidez SD, Cen L, Rozengurt N, Shi W, Cheng G. Influenza Virus Affects Intestinal Microbiota and Secondary Salmonella Infection in the Gut through Type I Interferons. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005572 [PMID: 27149619 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005572]
24 刘雨琪, 朱俊萍, 何秋水. 流感病毒与肠道菌群的相互作用对感染结局的影响. 医学综述 2019; 25: 2746-2752, 2758 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.14.009]
25 林鹭, 朱慧瑾, 赵旺, 赵思琪, 李啸峰. 新型冠状病毒感染消化系统的研究进展. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 1271-1276+1266 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.10.001]
26 Rosa CP, Pereira JA, Cristina de Melo Santos N, et al. Vancomycin-induced gut dysbiosis during Pseudomonas aeruginosa pulmonary in-fection in a mice model. *J Leukoc Biol* 2020; 107: 95-104 [DOI: 10.1002/JLB.4AB0919-432R]
27 秦甜甜, 康生朝, 张久聪, 刘鑫, 于晓辉. 新型冠状病毒肺炎并发肠道微生态紊乱的可能机制研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2020; 29: 504-506 [DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.05.006]
28 徐琦, 巴元明, 李伟男, 王林群, 王紫琳. 基于辨病辨证思路探讨“清肺达原颗粒”治疗新型冠状病毒肺炎. 湖北中医杂志 2020; 42: 3-6
29 安兴, 翁祥文, 彭波. 从《伤寒论》谈小柴胡汤的临床运用. 河北中医 2018; 40: 1578-1581 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.10.032]
30 朱亮, 王群星, 龚鸣, 吴志强, 徐菲拉. 小柴胡汤的临床治验及其本草考证. 中国乡村医药 2019; 26: 18-20 [DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.003194]
31 谢果珍, 患华英, 彭买姣, 谭周进. 肠道微生物对苷类化合物的脱糖转化及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26: 221-227 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i4.221]
32 张保国, 李昌勤, 刘庆芳. 小柴胡汤现代药效学研究. 中成药 2010; 32: 648-651
33 王金艳, 任静, 陈世彬, 姚少姿, 马丽, 刘志东. HPLC法同时测定达原饮中芒果苷等6种成分的含量. 天津中医药大学学报 2018; 37: 72-75 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.01.17]
34 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析. 中草药 2019; 50: 4808-4820 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.032]
35 马婧, 霍晓乾, 陈茜, 等. 基于Mpro和PLP筛选潜在抗新型冠状病毒中药研究. 中国中药杂志 2020; 45: 1219-1224 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200216.401]
36 梁明辉. 中药虎杖的研究进展. 中国医药指南 2019; 17: 47, 54
37 李娜, 邹龙云, 刘立生, 曾晓琦, 陈凯, 何明, 宋矿余. 菌药共孵育-平皿法检测虎杖体外抑菌活性. 南昌大学学报(医学版) 2018; 58: 23-26 [DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2018.02.006]
38 Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, Di Luccia B, Ahern PP, Merriman J, Cortez VS, Caparon MG, Donia MS, Gilfillan S, Cella M, Gordon JI, Hsieh CS, Colonna M. Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial $CD4^+CD8\alpha\alpha^+$ T cells. *Science* 2017; 357: 806-810 [PMID: 28775213 DOI: 10.1126/science.aah5825]
39 Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 195-205 [PMID: 19538307 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04037.x]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 110-115

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.110

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

述评 EDITORIAL

结直肠癌肝转移的外科治疗

吴香安, 石 岳, 杜顺达

吴香安, 石岳, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

吴香安, 主要从事肝脏转移性肿瘤的临床和基础研究.

作者贡献分布: 本文综述主要由吴香安完成; 石岳帮忙整理资料; 杜顺达审校.

通讯作者: 杜顺达, 教授, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com

收稿日期: 2020-10-27
修回日期: 2020-11-24
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Surgical treatment of colorectal liver metastasis

Xiang-An Wu, Yue Shi, Shun-Da Du

Xiang-An Wu, Yue Shi, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and PUMC, Dongcheng District, Beijing 100730, China

Corresponding author: Shun-Da Du, Professor, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and PUMC, No. 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2020-10-27
Revised: 2020-11-24
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

Liver metastasis is the most common form of distant metastasis in colorectal cancer and is a key factor for prognosis in patients with colorectal cancer. Surgery may be the only way to cure colorectal liver metastases. This paper mainly summarizes the latest progress in surgical treatment of colorectal liver metastases, including how to increase resection rate of liver metastases with neoadjuvant therapy or staged hepatectomy, the effect of surgical margin on the prognosis of patients, the timing of surgery in patients with synchronous colorectal liver metastasis, the impact of laparoscopic hepatectomy of liver metastases, the application of liver transplantation in patients with colorectal liver metastases, *etc*, with an aim to help develop an optimal treatment for patients with colorectal liver metastases through combination of surgical innovations with individualized treatment, thereby improving patients' disease-free survival and overall survival.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal liver metastasis; Surgery; Prognosis

Citation: Wu XA, Shi Y, Du SD. Surgical treatment of colorectal liver metastasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 110-115
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/110.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.110

摘要

结直肠癌患者容易出现肝转移, 肝转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因之一. 手术是目前治愈结直肠癌肝转移的唯一方法. 本文主要总结了近年来结直肠癌肝转移患者肝转移病灶的手术进展情况: 包括通过新辅助化疗或分阶段肝切除等方法提高肝转移病灶的手术切除率、肝转移灶切缘对患者预后的影响、同时性结直肠癌肝转移患者手术时机的选择、腹腔镜下肝转移灶切除的影响及优势, 肝移植在结直肠癌肝转移患者中的应用等. 本文旨在结合结直肠肝转移的手术进展和患者的实际情况, 为患者选择最佳的治疗方案, 从而提高患者的生存时间.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌肝转移; 手术; 预后

核心提要: 手术是结直肠癌肝转移患者的治疗的唯一治愈的方式, 要根据患者实际情况、多学科讨论, 选择最佳的手术方案, 从而提高患者的生存率.

文献来源: 吴香安, 石岳, 杜顺达. 结直肠癌肝转移的外科治疗. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 110-115
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/110.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.110

0 引言

世界范围内, 结直肠癌发病率在各种癌症中排名第三, 死亡率排名第二, 而其在中国, 发病率上升为第二, 死亡率排名第五[1]. 近50%的结直肠癌患者在病程中会发生肝脏转移, 约25%患者发生同时性肝转移, 即在初诊时便发现存在肝转移, 另25%患者会出现异时性肝转移, 即在原发病灶根治性手术后出现肝转移[2]. 肝转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因之一, 未及时进行治疗的结直肠癌肝转移(colorectal liver metastasis, CRLM)患者的平均寿命只有6-12 mo, 5年生存率小于10%[3].

迄今, 手术仍是治愈CRLM的唯一方法, 其可将CRLM患者术后5年和10年生存率分别提高至35%-60%和20%[4,5]. 通过影像学评估肝转移灶R0可切除性及术后残余肝体积可将CRLM分为初始可切除、潜在可切除以及不可切除肝转移灶三类[6], 仅约20%的CRLM为初始可切除[7], 转化治疗能把CRLM可切除比例提高至50%左右[8]. CRLM患者的肝转移灶切除术后复发率高, 超过50%的CRLM患者在肝转移灶切除后出现复发,其中约92%患者在术后2年内出现复发[9,10], 复发后再次肝切除术被证明可提高患者生存率[11]. 相比之下, 具不可切除的复发肝转移灶的CRLM患者预后较差, 即使进行化疗, 其5年生存率仍低于10%[12].

随着医疗技术、药物研发的进步, CRLM患者的诊疗过程逐渐发展为MDT模式, 即在多学科诊疗团队的综合评估决策下, 以患者为中心, 联合手术为主, 辅助放化疗、免疫靶向治疗、介入治疗等为辅的相互补充的个体化综合性治疗. 参与MDT的科室主要包括: 外科、肿瘤科、放射科、病理科, 有时还需要麻醉、护理等相关科室. 通过多名专家共同商议讨论, 为患者明确诊断与分期, 制定最为适宜的治疗方案. MDT诊疗模式明显的提高了CRLM患者的手术的切除率, 降低了其术后的复发率, 进而延长其无病生存与总存活时间[13,14].

1 CRLM患者的手术指征

手术是目前CRLM患者获得根治的唯一方法. 只要患者一般情况可耐受手术, 原发病灶已控制或可控制, 无不可切除的肝外转移病灶, 影像评估肝转移灶可完全切除(R0), 并且术后能保留足够的功能性肝脏, 都可以考虑切除肝转移病灶[15]. 对于肝转移灶体积大或病灶多等需要行扩大肝切除的, 或合并肝硬化等基础肝病的CRLM患者, 术前需准确评估其术后残余肝储备, 这对于预防术后肝功能衰竭至关重要. 正常肝组织的患者极限情况下仅需25%残余肝脏便可以维持术后正常的肝功能, 慢性肝病但无肝硬化的患者通常至少需要30%残余肝脏才能维持, 而肝硬化但无门静脉高压的患者则至少需40%的残余肝脏才能降低术后发生肝功能衰竭的风险[16,17]. 另外, 对于部分经过放化疗等系统治疗或介入治疗的CRLM患者, 即使既往无肝脏基础疾病, 但仍需考虑前述治疗对于肝脏功能的损伤, 术后也要保留足够比例的残余肝脏, 以防止术后肝功能衰竭的发生.

CRLM患者中可一期完整切除肝转移病灶(R0)的比例相对较少. 为提高CRLM的手术切除率, 可通过新辅助治疗、介入治疗、二阶段肝切除等转化治疗使部分不可一期完整切除肝转移病灶的CRLM患者的肝转移灶变小或术后残余肝体积增大, 从而达到符合肝转移病灶整体切除(R0)的标准.

2 新辅助治疗与CRLM手术

新辅助治疗存在多种选择, 包括单独或联合使用放疗、化疗等, CRLM的新辅助治疗已被证明能够在治疗性手术之前有效地减少肝转移肿瘤负荷[18,19]. 目前欧洲肿瘤内科学会指南建议联合奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶方案(FOLFOX)或联合卡培他滨与奥沙利铂方案(XELOX)可作为潜在可切除CRLM的一线新辅助治疗方案, 而联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙及伊立替康方案(FOLFIRI)或联合5-氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康及奥沙利铂方案(FOLFOXIRI)等可作为其替代新辅助治疗方案[20]. 目前临床实践在此基础上衍生了各种方案, 增加了潜在可切除CRLM的转化效率. D'Angelica等[21]报道联合肝动脉灌注化疗和系统化疗可使CRLM患者的初始不可切除肝转移灶的完整切除率提高到47%, 将此类CRLM患者3年生存率提高至80%, 而未能转化为可切除肝转移灶的CRLM患者的3年存活率仅为26%. 经过新辅助治疗后, 部分CRLM患者的肝转移灶在影像学上可能会消失, 但其在病理学上并不一定消失, 这不仅影响了手术的切除率, 还提高了术后的复发率[22,23]; 因此, 在临床上应预防新辅助治疗后出现影像学上病灶消失的现象, 建议每2-3个新辅助治疗周期后重新评估肝转移灶的状态, 以便更早地做出手术决策, 提高手术切除率[24,25].

3 分阶段肝切除技术与CRLM

通过新辅助化疗可使肝转移病灶缩小,提高CRLM的手术切除率, 但仍有部分CRLM患者, 因肝转移灶切除术后残余肝脏过少而限制了手术的进行. 因此, 通过促进残余肝脏体积的生长, 也可以提高CRLM的切除率. 增加CRLM患者术后残余肝体积的主要方法包括传统的两步肝切除(two-stage hepatectomy, TSH)、联合肝脏离断和门静脉结扎的分阶段肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)等[16,26]. TSH在第一步可行门静脉栓塞(portal vein embolism, PVE)或门静脉结扎(portal vein ligation, PVL)等方法促进残余肝脏体积肥大, 4-8 wk内可使健侧肝体积增加27%-39%, 进而提高肝转移灶的切除率[27,28]. 广义的TSH, 在第一步可切除部分肝转移灶, 减轻肝脏的肿瘤负荷, 后可根据肝转移病灶及残余肝体积等情况而进行多步肝切除, 直到肝转移肿瘤被完全切除[27]. 显然, TSH存在两步肝切除间隔时间较长及残留肝转移病灶生长速度过快等风险, 可能导致相对肿瘤负荷增加, 使CRLM患者彻底失去手术机会. 近年发展起来的ALPPS也能在短时间内促进残余肝体积的生长、且能在物理上隔绝病灶的肝内播散, 从而提高肝转移灶的切除率[29]. Andreas等[30]在2012年首次报道了ALPPS技术, 经历了ALPPS第一步的25名肝肿瘤患者, 在平均9天里肝脏残余体积增加了74%, 降低了等待时间, 增加了二次手术切除率. 后ALPPS技术也逐渐用于CRLM患者. Hasselgren等[31]纳入100名CRLM患者, 将他们随机分到ALPPS组与TSH组, 发现ALPPS组患者的肿瘤切除率与术后完全缓解率分别为92%和77%, 而TSH组的肿瘤切除率及术后完全缓解率为80%和57%; ALPPS组与TSH组患者的中位生存期分别为46 mo与26 mo. 故ALPPS比TSH更好地降低了CRLM患者两次手术的等待时间, 并且提高了肿瘤切除率、术后完全缓解率及中位生存期. 随着ALPPS技术的成熟, ALPPS将为不可切除肝转移病灶的CRLM患者带来新的希望.

4 CRLM手术切缘与预后

对于CRLM患者, 在残余肝功能足够的前提下, R0切除会获得更好的存活率. Margonis等[32]纳入34项研究共11477例CRLM手术患者, 分析肝转移病灶R0切除后的边缘状态与患者生存关系, 结果显示>1 cm的肝转移灶切缘能够更好地改善无病生存时间, 且具有更高的3年、5年、10年总存活率. 另外, 在切缘<1 cm的CRLM患者中, CRLM手术切缘>1 mm比<1 mm具有更好的预后[32]. 这提示我们应在保证残余肝体积足够的前提下, 尽可能地达到相对宽的切缘. 当然, 手术切缘对于CRLM患者预后的影响可能被肿瘤的生物学行为改变. 对于RAS野生型CRLM患者, 因其对于系统治疗反应好, 肝转移灶R1切除与R0切除对比, 总生存率无显著性差异[33]. Georgios等[34]对332例CRLM患者进行生存分析也发现R0切除与R1切除的中位生存期亦无统计学差异, 考虑患者本身和肿瘤的因素对于CRLM患者预后的影响在一定程度上要超过切缘的影响. 随着CRLM患者综合治疗理念的进步, 越来越多的研究发现, 虽然肝转移灶R1切缘与CRLM患者较低的无病生存时间显著相关, 但并不影响其总存活率[35-37].

5 同时性结直肠癌肝转移与手术时机

CRLM存在同时性肝转移和异时性肝转移两大类[38]. 对于异时性肝转移, 可经过MDT讨论来决定先系统治疗还是手术等局部治疗. 对于同时性CRLM患者, 其手术时机根据原发灶与肝转移灶手术的先后可以分为分期手术、同期手术以及肝脏优先切除手术. 分期手术为CRLM传统的手术方式, 即先切除原发肿瘤, 术后可进行或不行系统性治疗, 待患者恢复后再切除肝转移[39]. 同期手术是指一期手术将原发病灶及肝转移病灶同时切除[40], 目前多应用于肝转移灶容易切除的CRLM患者[41]. 肝脏优先手术指先切除肝转移灶, 待患者恢复后再考虑行原发病灶的切除[42], 这种策略适用于具进展期的肝转移灶且原发肿瘤无症状的CRLM患者. 不少研究发现分期、同期和肝脏优先入路三种手术方式对于CRLM患者生存时间的影响并没有显著性差异[43,44]. 但是, 三种手术策略在短期之内的并发症却不尽相同. 在开腹手术中, 同期手术因为需要同时切除原发灶及转移灶, 手术创伤大, 术中术后并发症多, 患者难以耐受[45]. 随着腹腔镜微创技术的进步, 这种情况在逐步改善. 另外, 有研究发现CLRM患者术后的主要并发症发病率和死亡率与肝切除的程度和高危结肠术式相关, 而不是切除的时机[46].

6 CRLM腹腔镜技术与传统开放手术的比较

因为CRLM的多发性, 现阶段开放肝切除术仍然是CRLM主要的手术方式. 开放肝切除术的切口包括右肋下及剑突下“人”型切口等, 加上术中长时间对肋缘牵拉, 手术创伤大, 术后早期容易出现伤口疼痛, 腹压的升高还可能导致伤口破裂, 甚至有远期切口疝的风险[47,48]. 近年来, 腹腔镜肝切除术已经越来越多地应用于CRLM患者的肝转移灶切除[49]. 腹腔镜微创技术的应用, 可避免长切口相关并发症, 减轻术后疼痛, 缩短住院时间, 并能促进术后肝功能的恢复. 在腹腔镜经验丰富的医疗单位, 部分CRLM患者进行全腹腔镜同期切除原发结直肠肿瘤及肝转移灶也是安全可行的. 关于腹腔镜及开腹疗

效的比较, Xie等[50]纳入了32项非随机研究中的4697例CRLM患者, 其中腹腔镜下肝转移灶切除1809人, 开放性肝转移灶切除2888人, 发现腹腔镜肝切除手术时间相对更长, 但术中出血量和输血量更少, 总并发症发病率更低, 术后住院时间更短, 但在围手术期死亡率、疾病复发、3年或5年总体生存和无病生存等方面无明显差异. 因此在有条件的医疗单位, 选择合适的CRLM患者, 腹腔镜下肝转移灶切除似乎是开放手术的一种安全可行的替代方案.

7 肝移植术与CRLM

虽然手术是治愈CRLM患者的有效方法, 但可切除肝转移灶的比例低. 不可手术的CRLM患者经过全身系统性治疗后获得的中位生存期及5年生存率也相对较低[51]. 因此, 部分无法切除肝转移灶的CRLM患者, 曾被尝试行肝移植手术, 但早期研究中CRLM患者肝移植术后5年生存率仅12%左右[52], 故这种方式被长期搁置. 近年来, 有不少研究者重新开始对CRLM患者肝移植术进行研究, 认为在合理的患者选择后, 通过肝移植提高CRLM患者的生存率是可行的[53,54]. 所有具不可切除肝转移灶且无肝外肿瘤(可切除的肺转移除外)的CRLM患者都是潜在的移植对象[55]. 肝移植涉及供体、费用、术后护理等问题, 需要更多的研究来整体评估肝移植术对CRLM患者的治疗.

8 结论

CRLM患者分期晚, 手术是治愈CRLM的唯一方法. CRLM初始可切除率较低, 通过新辅助治疗、传统TSH、ALPPS等方法能够有效提高CRLM的手术切除率. 肝转移灶R0切除是提高CRLM患者术后生存率的重要因素, 但即使是R1切除, 对CRLM患者总生存率的提高也有显著性意义. 同时性肝转移病灶的三种手术方式对患者的无病生存率及总生存率的影响均无显著性差异, 需根据患者实际情况选择最佳方案. 在手术操作上, 腹腔镜与开放肝转移灶切除对CRLM患者总生存率的影响无显著性差异, 但是腹腔镜技术能够明显减少术后并发症. 肝移植在CRLM患者中的应用有待进一步研究.

9 参考文献

1 Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 22 [PMID: 31030667 DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6]

2 Pan Z, Peng J, Lin J, Chen G, Wu X, Lu Z, Deng Y, Zhao Y, Sui Q, Wan D. Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 29 [PMID: 29843800 DOI: 10.1186/s40880-018-0298-8]

3 Konopke R, Roth J, Volk A, Pistorius S, Folprecht G, Zöphel K, Schuetze C, Laniado M, Saeger HD, Kersting S. Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: 83-91 [PMID: 22457864]

4 House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, Brennan MF, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 744-752, 752-755 [PMID: 20421043 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040]

5 Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3465-3471 [PMID: 19470932 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1301]

6 Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Enzinger PC, Fichera A, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wu CS, Gregory KM, Freedman-Cass D. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 370-398 [PMID: 28275037 DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036]

7 Tzeng CW, Aloia TA. Colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 195-201; quiz p.201-2 [PMID: 23054896 DOI: 10.1007/s11605-012-2022-3]

8 Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593-4602 [PMID: 17925554 DOI: 10.1200/jco.2007.10.8126]

9 Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 477-486 [PMID: 22261895 DOI: 10.1002/bjs.8667]

10 Li S, Chen S, Wang B, Zhang L, Su Y, Zhang X. A Robust 6-lncRNA Prognostic Signature for Predicting the Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Metastasis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 56 [PMID: 32211413 DOI: 10.3389/fmed.2020.00056]

11 Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dölger E, Knebel P, Diener MK, Büchler MW, Ulrich A. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 491-497 [PMID: 28347640 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.02.440]

12 Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721-5727 [PMID: 19001325 DOI: 10.1200/jco.2008.17.7147]

13 Xu J, Fan J, Qin X, Cai J, Gu J, Wang S, Wang X, Zhang S, Zhang Z; China CRLM Guideline Group. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2018). *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145: 725-736 [PMID: 30542791 DOI: 10.1007/s00432-018-2795-1]

14 Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W Jr, Sofocleous CT,

Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 141-52; quiz 152 [PMID: 23411381 DOI: 10.6004/jnccn.2013.0022]

15 Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 1-42 [PMID: 31203527 DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z]

16 Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559 [PMID: 17429086 DOI: 10.1056/NEJMra065156]

17 Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg* 2014; 31: 255-268 [PMID: 25322678 DOI: 10.1159/000364836]

18 Khan K, Wale A, Brown G, Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12391-12406 [PMID: 25253940 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12391]

19 Zhou Y, Zhang HX, Zhang XS, Sun YF, He KB, Sang XQ, Zhu YM, Kuai ZX. Non-mono-exponential diffusion models for assessing early response of liver metastases to chemotherapy in colorectal Cancer. *Cancer Imaging* 2019; 19: 39 [PMID: 31217036 DOI: 10.1186/s40644-019-0228-2]

20 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422 [PMID: 27380959 DOI: 10.1093/annonc/mdw235]

21 D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353-360 [PMID: 24646562 DOI: 10.1097/sla.0000000000000614]

22 Robinson PJ. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol* 2009; 19: 1752-1762 [PMID: 19238392 DOI: 10.1007/s00330-009-1333-6]

23 Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013; 100: 1414-1420 [PMID: 24037559 DOI: 10.1002/bjs.9213]

24 Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945 [PMID: 16921046 DOI: 10.1200/jco.2006.05.8727]

25 Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1798-1805 [PMID: 27260846 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.005]

26 Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/sla.0000000000002511]

27 Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, Aloia T. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 525-536, viii [PMID: 17606192 DOI: 10.1016/j.soc.2007.04.016]

28 Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, Lodge JP. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015; 157: 690-698 [PMID: 25704417 DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.009]

29 Au KP, Chan ACY. Current status of associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy: Comparison with two-stage hepatectomy and strategies for better outcomes. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6373-6385 [PMID: 31798275 DOI: 10.3748/wjg.v25.i43.6373]

30 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]

31 Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Larsson AL, Rizell M, Björnsson B, Sandström P. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg* 2019 [PMID: 32049675 DOI: 10.1097/sla.0000000000003701]

32 Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois AE, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267: 1047-1055 [PMID: 29189379 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002552]

33 Xu D, Wang HW, Yan XL, Li J, Wang K, Xing BC. Sub-millimeter surgical margin is acceptable in patients with good tumor biology after liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 1551-1558 [PMID: 30879931 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.010]

34 Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Pawlik TM. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 699-707 [PMID: 25451734 DOI: 10.1007/s11605-014-2710-2]

35 Montalti R, Tomassini F, Laurent S, Smeets P, De Man M, Geboes K, Libbrecht LJ, Troisi RI. Impact of surgical margins on overall and recurrence-free survival in parenchymal-sparing laparoscopic liver resections of colorectal metastases. *Surg Endosc* 2015; 29: 2736-2747 [PMID: 25427420 DOI: 10.1007/s00464-014-3999-3]

36 Sasaki K, Margonis GA, Maitani K, Andreatos N, Wang J, Pikoulis E, He J, Wolfgang CL, Weiss M, Pawlik TM. The

Prognostic Impact of Determining Resection Margin Status for Multiple Colorectal Metastases According to the Margin of the Largest Lesion. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2438-2446 [PMID: 28695393 DOI: 10.1245/s10434-017-5904-5]
37 Pencovich N, Houli R, Lubezky N, Goykhman Y, Nakache R, Klausner JM, Nachmany I. R1 resection of colorectal liver metastasis - What is the cost of marginal resection? *J Surg Oncol* 2019; 119: 347-354 [PMID: 30548552 DOI: 10.1002/jso.25321]
38 Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2458-2464 [PMID: 18463927 DOI: 10.1245/s10434-008-9935-9]
39 van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 383-390 [PMID: 20101594 DOI: 10.1002/bjs.6947]
40 Fahy BN, Fischer CP. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 48-58 [PMID: 22811869 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.004]
41 Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Påhlman L; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729-741 [PMID: 26417845 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006]
42 Valadão M. Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Col Bras Cir* 2010; 37: 314-315 [PMID: 21180994 DOI: 10.1590/s0100-69912010000500001]
43 Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, Winter DC. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015; 111: 341-351 [PMID: 25363294 DOI: 10.1002/jso.23819]
44 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612 [PMID: 24652674 DOI: 10.1002/bjs.9449]
45 Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 119-130 [PMID: 23297723 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x]
46 Bogach J, Wang J, Griffiths C, Parpia S, Saskin R, Hallet J, Ruo L, Simunovic M, Serrano PE. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: A population-based cohort study. *Int J Surg* 2020; 74: 68-75 [PMID: 31843676 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.12.009]
47 Nilsson JH, Strandberg Holka P, Sturesson C. Incisional hernia after open resections for colorectal liver metastases - incidence and risk factors. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 436-441 [PMID: 27154807 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.02.001]
48 Heger P, Feißt M, Krisam J, Klose C, Dörr-Harim C, Tenckhoff S, Büchler MW, Diener MK, Mihaljevic AL. Hernia reduction following laparotomy using small stitch abdominal wall closure with and without mesh augmentation (the HULC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 738 [PMID: 31842966 DOI: 10.1186/s13063-019-3921-3]
49 Sheen AJ, Jamdar S, Siriwardena AK. Laparoscopic Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: The Current State of the Art. *Front Oncol* 2019; 9: 442 [PMID: 31214497 DOI: 10.3389/fonc.2019.00442]
50 Xie SM, Xiong JJ, Liu XT, Chen HY, Iglesia-García D, Altaf K, Bharucha S, Huang W, Nunes QM, Szatmary P, Liu XB. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 1012 [PMID: 28432295 DOI: 10.1038/s41598-017-00978-z]
51 Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, Peeters M, Findlay M, Weaver A, Mills J, Wilson C, Adams R, Francis A, Moschandreas J, Virdee PS, Dutton P, Love S, Gebski V, Gray A; FOXFIRE trial investigators; SIRFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1159-1171 [PMID: 28781171 DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30457-6]
52 Mühlbacher F, Huk I, Steininger R, Gnant M, Götzinger P, Wamser P, Banhegyi C, Piza F. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc* 1991; 23: 1567-1568 [PMID: 1989293]
53 Rosen CB, Nagorney DM, Alberts SR. Is There a Role for Liver Transplantation in the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer? *Ann Surg* 2020; 271: 219-220 [PMID: 31804393 DOI: 10.1097/sla.0000000000003713]
54 Bjørnelv GMW, Dueland S, Line PD, Joranger P, Fretland ÅA, Edwin B, Sørbye H, Aas E. Cost-effectiveness of liver transplantation in patients with colorectal metastases confined to the liver. *Br J Surg* 2019; 106: 132-141 [PMID: 30325494 DOI: 10.1002/bjs.10962]
55 Rauchfuß F, Nadalin S, Königsrainer A, Settmacher U. Living donor liver transplantation with two-stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver-the LIVER-T(W)O-HEAL study. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 11 [PMID: 30621712 DOI: 10.1186/s12957-018-1549-5]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 116-124

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.116

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

基础研究 BASIC RESEARCH

*CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究

李爱云, 吴玉秀, 郜 娜, 张建光, 孟 薇

李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 武警特色医学中心检验科 天津市 300162

孟薇, 天津市东丽区东丽医院检验科 天津市 300300

李爱云, 初级检验师, 主要从事临床检验工作.

作者贡献分布: 此论文由李爱云与孟薇设计; 研究由李爱云、吴玉秀、张建光及孟薇合作完成; 生物信息学数据分析李爱云与郜娜完成; 论文撰写由李爱云与孟薇完成.

通讯作者: 孟薇, 中级检验师, 300300, 天津市东丽区津塘公路外环线立交桥东侧, 天津市东丽区东丽医院. d494mmm@163.com

收稿日期: 2020-11-12
修回日期: 2020-11-30
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer

Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang, Wei Meng

Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang, Department of Clinical Laboratory, Medical Center of Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Wei Meng, Department of Clinical Laboratory, Dongli Hospital, Tianjin 300300, China

Corresponding author: Wei Meng, Laboratorian, Dongli Hospital, Dongli District, Tianjin 300300, China. d494mmm@163.com

Received: 2020-11-12
Revised: 2020-11-30
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in the digestive system with a poor prognosis. The 5-year survival rate of patients with advanced stage GC is low, and most patients have locally advanced or metastatic disease when initially diagnosed, and have therefore lost the opportunity of surgery. The exact molecular mechanism of GC is still unclear.

AIM

To investigate the expression, biological function, and potential molecular regulatory mechanism of *CMTM3* gene in GC by bioinformatics analysis and cellular experiments.

METHODS

The differential expression of *CMTM3* gene was analyzed in GEO and TCGA databases, and the relationship between *CMTM3* gene expression and the prognosis of GC patients was compared. The expression of *CMTM3* gene was compared between normal gastric epithelial cells (GES-1) and several GC cell lines (HGC-27, BGC-823, and MKN45). After transfection of exogenous small interfering RNA (sh-*CMTM3*-1) into MKN45 cells, cell proliferation and migration were evaluated by MTT assay and scratch test. The differentially expressed microRNA profiles in GC tissues and normal gastric tissues were screened from the GEO database, and the upstream target gene miR-125b-5p of *CMCT3* was predicted according to the microRNA online prediction software TargetScan. The expression levels of *CMTM3* and miR-125b-5p were detected by qPCR in 15 patients with GC at our hospital. Double luciferase reporter assay was performed to verify the relationship between miR-125b-5p and *CMTM3* targeted regulation. The proliferation and migration of MKN45 cells were evaluated by transfection of exogenous miR-125b-5p-mimic.

RESULTS

The expression of *CMTM3* mRNA in GC tissues was significantly higher than that in adjacent normal gastric

tissues ($P < 0.05$). The overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of GC patients with high expression of *CMTM3* gene were lower than those of patients with low expression of *CMTM3*. Exogenous small interfering RNA (sh-cmtm3-1) significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells ($P < 0.05$). After sh-*CMTM3*-1-mediated down-regulation of the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells, cell migration and proliferation were significantly reduced ($P < 0.05$). The upstream target gene miR-125b-5p of *CMTM3* was screened. The expression level of miR-125b-5p in normal gastric mucosa cell line GES-1 was significantly higher than that in GC cell lines ($P < 0.05$). The expression level of miR-125b-5p in GC tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). The expression level of *CMTM3* gene in GC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of *CMTM3* and miR-125b-5p in GC ($r_{pearson} = -0.58$, $P < 0.05$). In MKN45 cells, miR-125b-5p significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene ($P < 0.05$). Double luciferase reporter assay showed that miR-125b-5p gene can bind the 3′-untranslated region of *CMTM3* gene. After transfection of miR-125b-5p-mimic to down-regulate the expression of *CMTM3*, the proliferation and migration of GC MKN45 cells were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-125b-5p regulates the expression of *CMTM3* gene and affects the proliferation and migration of GC. *CMTM3* is expected to become a molecular marker and potential therapeutic target for GC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; miR-125b-5p; *CMTM3* gene; Prognosis; Biological function

Citation: Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W. Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 116-124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.116

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 预后较差. 晚期患者5年生存率低, 同时大部分患者发现时已发展为远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会. 然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰.

目的

在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制.

方法

首先在GEO和TCGA数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况, 并比较*CMTM3*基因高低表达与GC患者预后的关系. 在正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)中比较*CMTM3*基因的表达情况. 在MKN45细胞中转染外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)下调细胞中*CMTM3*基因表达后, 采用MTT实验和划痕实验, 评价下调前后细胞增殖和迁移能力有无改变. GEO数据库中筛选GC组织 *vs* 胃正常组织中差异表达的microRNA谱, 并根据microRNA在线预测软件Targetscan预测CMCT3上游靶基因*miR-125b-5P*. 选取我院收治的15例GC患者, 采用q-PCR方法检测癌组织和癌旁组织中*CMTM3*和*miR-125b-5P*表达水平. 双荧光素酶报告实验验证*miR-125b-5P*与*CMTM3*靶向调控关系. 转染外源性miR-125b-5P-mimic, 评价MKN45细胞增殖和迁移能力的变化.

结果

在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织($P<0.05$). *CMTM3*基因高表达GC患者总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(disease free survival, DFS)均低于低表达患者. 外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)可显著下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达($P<0.05$). sh-CMTM3-1下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低($P<0.05$). MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45 GC细胞增殖能力明显下降($P<0.05$). 筛选出*CMTM3*上游靶基因*miR-125b-5P*. *miR-125b-5P*在正常胃黏膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系($P<0.05$), GC患者癌组织中*miR-125b-5P*表达水平明显低于癌旁正常组织($P<0.05$). CMTM3基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$). GC组织中*CMTM3*与*miR-125b-5P*表达呈负相关($r_{Pearson} = -0.58$, $P<0.05$). MKN45细胞中, *miR-125b-5P*可显著下调*CMTM3*基因表达($P<0.05$). 双荧光素酶报告实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合. 转染miR-125b-5P-mimic下调*CMTM3*表达后GC MKN45细胞增殖能力和迁移能力明显减低($P<0.05$).

结论

*miR-125b-5P*靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; miR-125b-5P; *CMTM3*基因; 预后; 生物学功能

核心提要: *CMTM3*基因在胃癌(gastric cancer, GC)中高表达, 并与GC患者的预后有关. miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移. miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路在GC增殖和迁移中发挥重要作用, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

文献来源: 李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇. *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 116-124
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.116

0 引言

在全球范围内, 胃癌(gastric cancer, GC)在男性是第3大常见恶性肿瘤, 发病率仅次于肺癌、结直肠癌占所有肿瘤患者病例数的7%和死亡人数的9%[1]. 2018年, GC新发103万人, 造成78.3万人死亡. 20世纪30年代以前, 在世界大部分地区, 包括大多数西方发达国家, GC是最常见的死亡原因[2]. 然而, 近1个世纪以来, 世界上许多地区的GC发病率和死亡率都在下降. 其原因可能与食品保鲜方法的改进以及食用较少的腌制食品有关. 然而目前, GC在东亚尤其是我国和日本等国家仍为常见的恶性肿瘤[3-5].

GC整体预后较差, 晚期患者5年生存率低. 大部分患者发现时已发展远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会[6]. 然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰. 近年来随着分子生物学技术的不断进步及大数据分析的不断发展, GC研究尤其是相关信号通路在其表型中的相关性取得了长足的进步.

*CMTM*为趋化素样因子家族(CKLFS), 是一个新基因家族[7]. *CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关. 但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚. 在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系和组织标本: 正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)购自中国科学院上海生科院细胞资源中心. 选取我院手术治疗的15例GC患者, 术中留取患者癌组织和癌旁正常组织标本后立即置入液氮中迅速冷冻, 然后转移到-80 ℃冰箱中保存. 组织标本获取经我院医学伦理委员会及家属知情同意.

1.1.2 仪器与设备: 台式低速离心机(B160A型); 荧光定量PCR仪7500HT; 超低温冰箱; 无菌操作台 Steril CARD Ⅲ Advance; 台式微型离心机(Mierofuge18).

1.2 方法

1.2.1 生物信息分析: 在GEO(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)[8,9]和TCGA(https://portal.gdc.cancer.gov/)[10]数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况. *CMTM3*差异表达选取GEO数据库中2个芯片数据集GSE93415和GSE99415, 差异筛选条件为表达*CMTM3*表达上调或下调2倍及以上(Log2FC>1), 同时$P<0.05$. 采用microRNA靶基因在线预测软件Targetscan (http://www.targetscan.org/vert_72/)[11], 预测*CMTM3*上游靶基因.

1.2.2 实时荧光定量PCR: 根据说明书使用Trizol试剂(Invitrogen)从细胞中提取总RNA. 分别用PrimeScriPt RT试剂盒和SYBR Prime-ScriPt-RT-PCR试剂盒进行逆转录(RT)和qRT-PCR. miR125b-5P和CMTM3使GAPDH作为内参照物. 结果采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法进行计算. *CMTM3*引物序列为: F:5'-TCTTGCGTGTGAATCTCTTACC-3'; R:5'-CAGGATCCACATTGGTGTTACC-3'.

1.2.3 MTT实验: 培养分别于转染0、24、48、72 h后, 弃去各孔培养基, PBS清洗3次, 加入200 μL新鲜完全培养基, 并加入5 mg/mL MTT溶液20 μL, 继续将培养板置于37 ℃ 5%CO_2培养箱中培养4 h, 4 h后弃去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 置摇床上低速振荡10 min, 使结晶物充分溶解后, 在酶联免疫检测仪OD490 nm处测量各孔的吸光值, 上机时设置调零孔. 以时间梯度为横坐标(X轴), 吸光值为纵坐标(Y轴)绘制曲线图.

1.2.4 划痕实验: 取对数生长期的细胞, 用0.25%胰蛋白酶消化并吹打成单个细胞, 取六孔板, 将事先处理好的细胞以50%的细胞密度均匀铺与六孔板内, 置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 24 h后将小干扰至细胞, 并置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 细胞转染24 h后, 采用1000 μL枪头在贴壁细胞做垂直的划痕, 然后弃掉培养基并用1×PBS清洗2遍后加入培养基后置于37 ℃ 5%CO_2孵箱中培养. 分别在上述细胞划痕后0、24、48 h后采用倒置显微镜观察细胞迁移情况, 并随机记录3个视野下的细胞迁移距离.

1.2.5 双荧光素酶报告实验: 培养GC MKN45细胞, 将构建的miR-125b-5P mimics与PmiR-GLO-*CMTM3*-3'UTR共转染至MKN45细胞中, *CMTM3*基因的3'UTR区克隆至载体肾荧光素酶基因下游位点. 构建结合miR-125b-5P mimics与对照的野生型(WT)报告质粒及

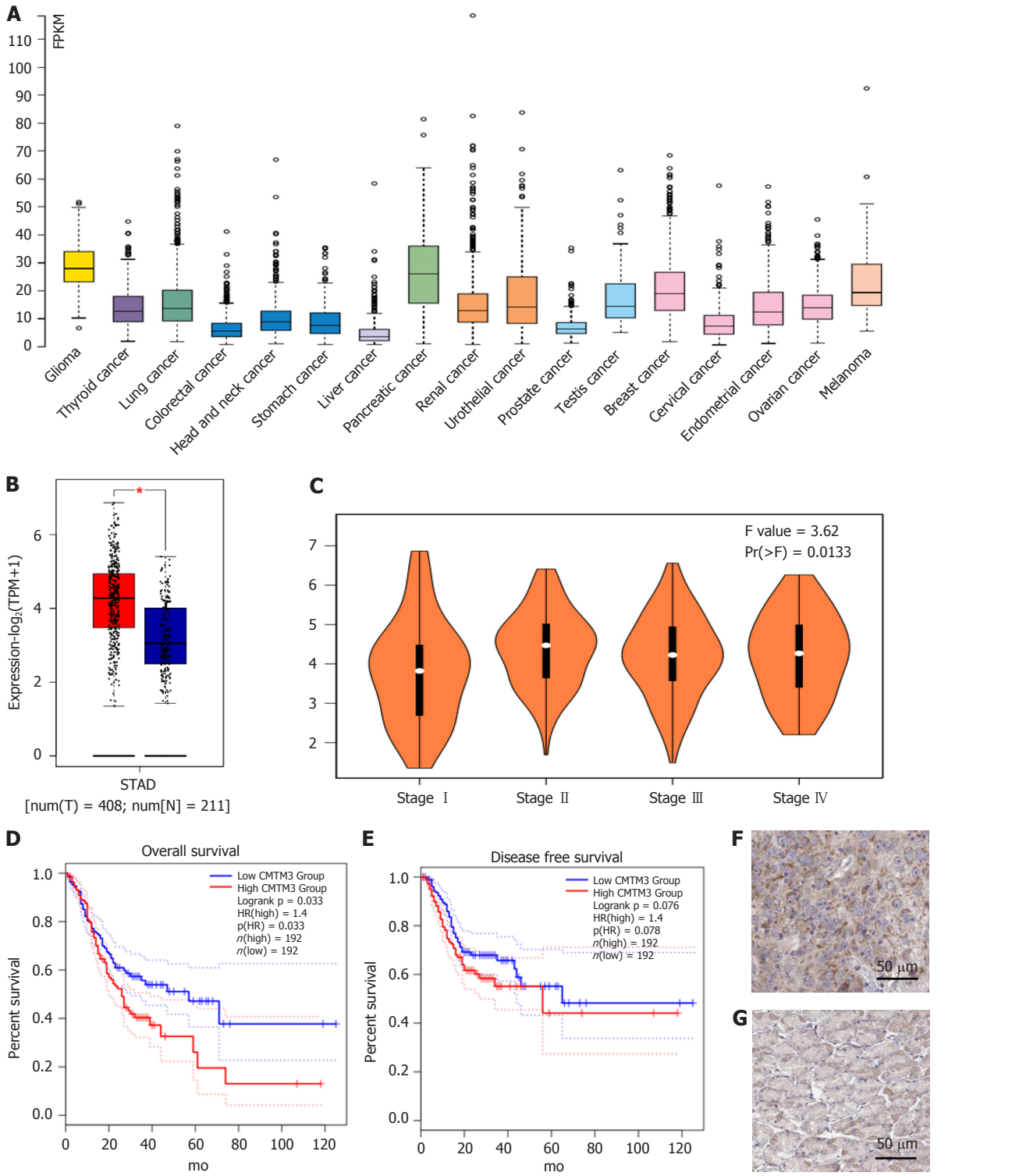


图 1 ***CMTM3*基因在多种肿瘤及胃癌中的表达及其与患者预后关系**. A: *CMTM3*在人体多种实体肿瘤中的表达情况(数据来源TCGA数据库); B: *CMTM3*在胃癌患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织, 数据来源TCGA数据库. T: 癌组织. N: 癌旁正常组织; C: 随着胃癌分期的增高, *CMTM3*表达水平增高; D: *CMTM3*高表达患者总生存降低; E: *CMTM3*高表达患者无疾病进展生存降低; F: 免疫组化显示胃癌组织中*CMTM3*高表达; G: 正常胃组织中*CMTM3*低表达.

突变型(MUT)报告质粒. 采用LiPofectamine 3000试剂盒说明, 转染构建好的质粒至MKN45细胞. 转染48 h后, 通过双荧光素酶报告检测系统进行检测.

统计学处理 相关统计分析采用R软件完成, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 计数资料采用相对数表示, 行χ^2检验, 双侧$P<0.05$为差别有统计学意义.

2 结果

2.1 CMTM3基因表达 TCGA数据库中, *CMTM3*基因

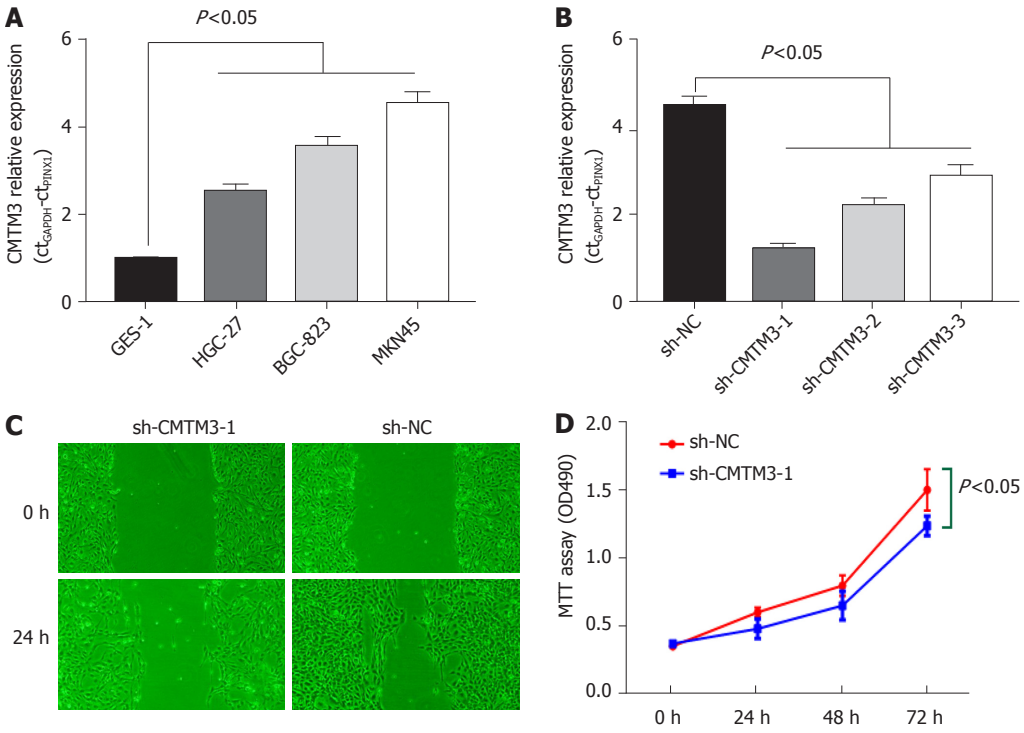


图 2　下调*CMTM3*表达后胃癌细胞的迁移和增殖能力减低. A: 不同胃癌细胞系中*CMTM3*表达水平比较; B: 针对*CMTM3*基因序列, 合成3个针对*CMTM3*的小干扰RNA, 转染细胞后判断其下调*CMTM3*基因mRNA表达情况; C: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞迁移能力减低; D: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞增殖能力减低.

mRNA在多种肿瘤及GC中的表达明显上调(图1A); 在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织(图1B). 同时, 随着GC患者分期的升高, *CMTM3*基因表达水平也增加(图1C). 预后分析数据来源于TCGA数据库, 高低表达组患者各192例, 随访时间130 mo, 根据*CMTM3*基因mRNA表达水平分为高和低表达组(*CMTM3*表达水平≥中位数为高表达, 反之为低表达), *CMTM3*基因高表达GC患者OS和DFS均低于低表达患者(图1D, E). 免疫组化显示, *CMTM3*基因编码蛋白主要表达于细胞浆和细胞膜, 在癌组织中高表达而在正常胃组织中低表达(图1F, G)

2.2 *CMTM3*基因生物学功能 *CMTM3*基因mRNA在不同GC细胞系中的表达水平明显高于正常胃上皮细胞(GES-1), 且有统计学差异($P<0.05$), MKN45GC细胞中*CMTM3*基因标的水平最高, 图2A. 外源性小干扰RNA(sh-CMTM3-1)可显著下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达($P<0.05$), 图2B. sh-*CMTM3*-1下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低($P<0.05$), 图2C. MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45GC细胞增殖能力明显下降($P<0.05$), 图2D.

2.3 CMTM3上游靶基因预测 GEO数据库中下载GC *vs* 正常胃黏膜差异表达芯片GSE93415和GSE99415, 筛选出差异表达micro12个(图3A, B). 同时采用miRNA靶基因下线预测软件, 筛选出与上述12个差异表达基因重合的microRNA 3个, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P(图3C, D). 其中miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在GC细胞中的表达最为明显($P<0.05$)(图3E).

2.4 miR-125b-5P和*CMTM3*表达相关性 miR-125b-5P在正常胃粘膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系($P<0.05$), 图4A. GC患者癌组织中miR-125b-5P表达水平明显低于癌旁正常组织($P<0.05$), 图4B. *CMTM3*基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织($P<0.05$), 图4C. GC组织中CMTM3与miR-125b-5P表达呈负相关($r_{Pearson}$ = -0.58, $P<0.05$). MKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调CMTM3基因表达($P<0.05$), 图4E. 荧光素报告酶实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合, 图4F.

2.5 miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制GC细胞增殖和迁移 在GCMKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调CMTM3表达($P<0.05$), 图5A. MTT实验, 下调CMTM3表达后GCMKN45细胞增殖能力明显减低($P<0.05$), 图5B. 划痕实验显示, miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后GCMKN45细胞迁移能力也明显下降($P<0.05$), 图5C.

3 讨论

GC是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 也是癌症相关死亡的重要原因, 在所有癌症死亡原因中排第三

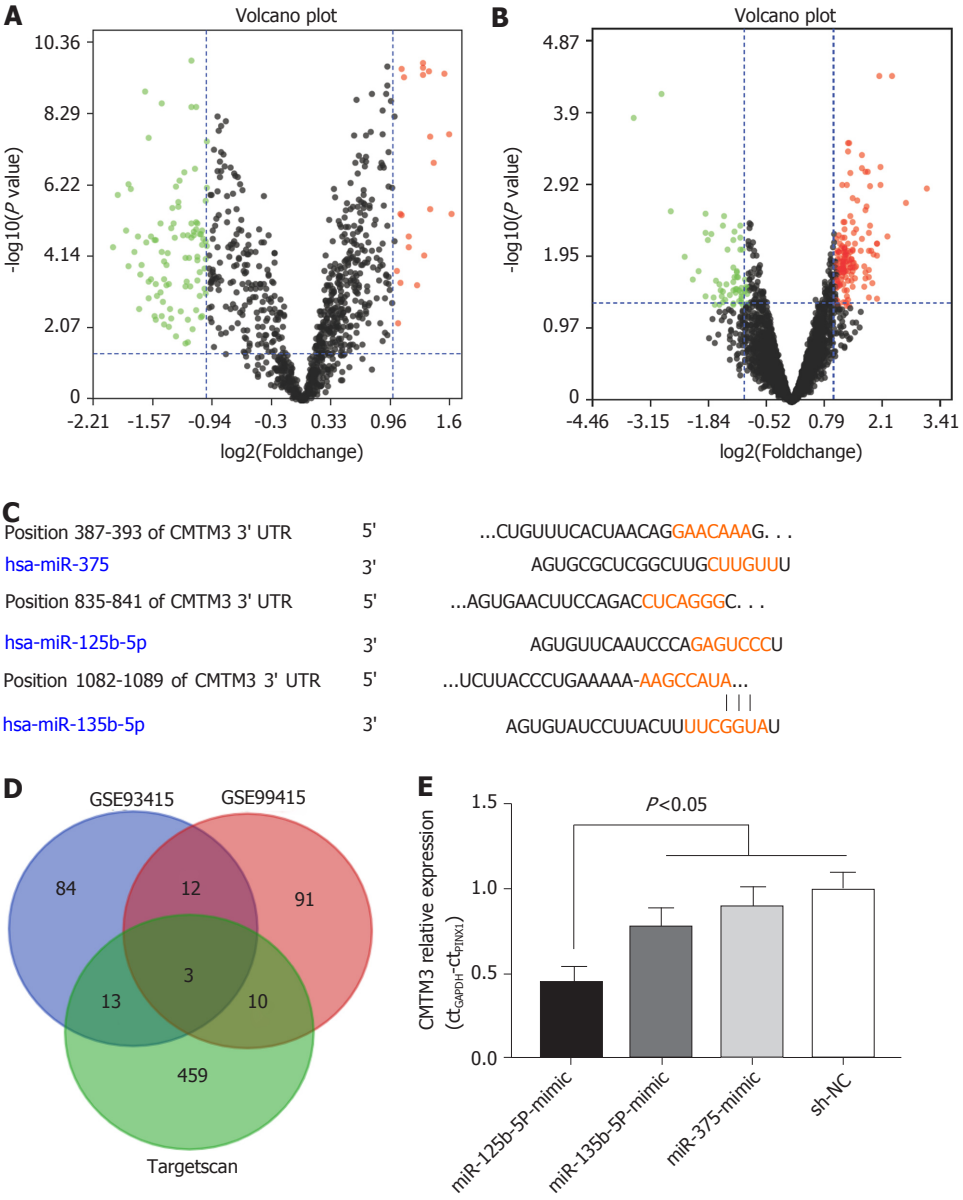


图 3 ***CMTM3*上游靶基因预测**. A: GSE93415胃癌差异表达microRNA火山图; B: GSE99415胃癌差异表达microRNA火山图; C: GSE93415、GSE99415数据集和Targetscan预测*CMTM3*上游靶基因的Venn图; D: 筛选出的3个共差异表达micrRNA, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P; E: miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在胃癌细胞中的表达最为显著.

位置[12]. 尽管患者接受了外科手术或放化疗, GC患者的预后仍不理想, 晚期患者远期生存率极低. 晚期GC患者化疗及放疗效果十分有限, 大多数患者仅能从放化疗中获益很少, 其主要原因为其肿瘤细胞增殖、侵袭的分子机制未能完全明晰[4,13,14]. 因此, 这里迫切需要更好地了解GC发生发展及增殖等生物学功能的分子机制及其相关信号通路.

*CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关[15,16]. 已有研究显示CMTM家族蛋白在肿瘤生长、转移和抗肿瘤免疫中发挥重要作用[17,18]. 依据既往文献报道, CMTM不同家族成员在不同的肿瘤中的生物学功能并不完全相同, 甚至在不同的肿瘤中呈现出相反的生物学功能[19]. 有文献报道, *CMTM3*在前列腺癌中表达水平较低, 进一步下调细胞*CMTM3*表达水平后, 其增长和侵袭能力增强, 提示*CMTM3*在前列腺癌中可能发挥了抑癌基因的作用[20]. 然而在本研究中, 我们通过生物信息学研究发现, *CMTM3*基因mRNA在大多数人体肿瘤组织中表达水平是上调的, 提示其在人实体肿瘤的发生与发展中可能发挥重要作用. 我们设计并合成了针对*CMTM3*的外源性小干扰RNA,转让GC细胞MKN45后, 细胞的增殖和迁移能力减低, 提示*CMTM3*在GC的增殖和迁移生物学功能方面具有重要作用. 进一步我们对相关GC差异表达micorRNA基因芯片数据进行了分析, 并

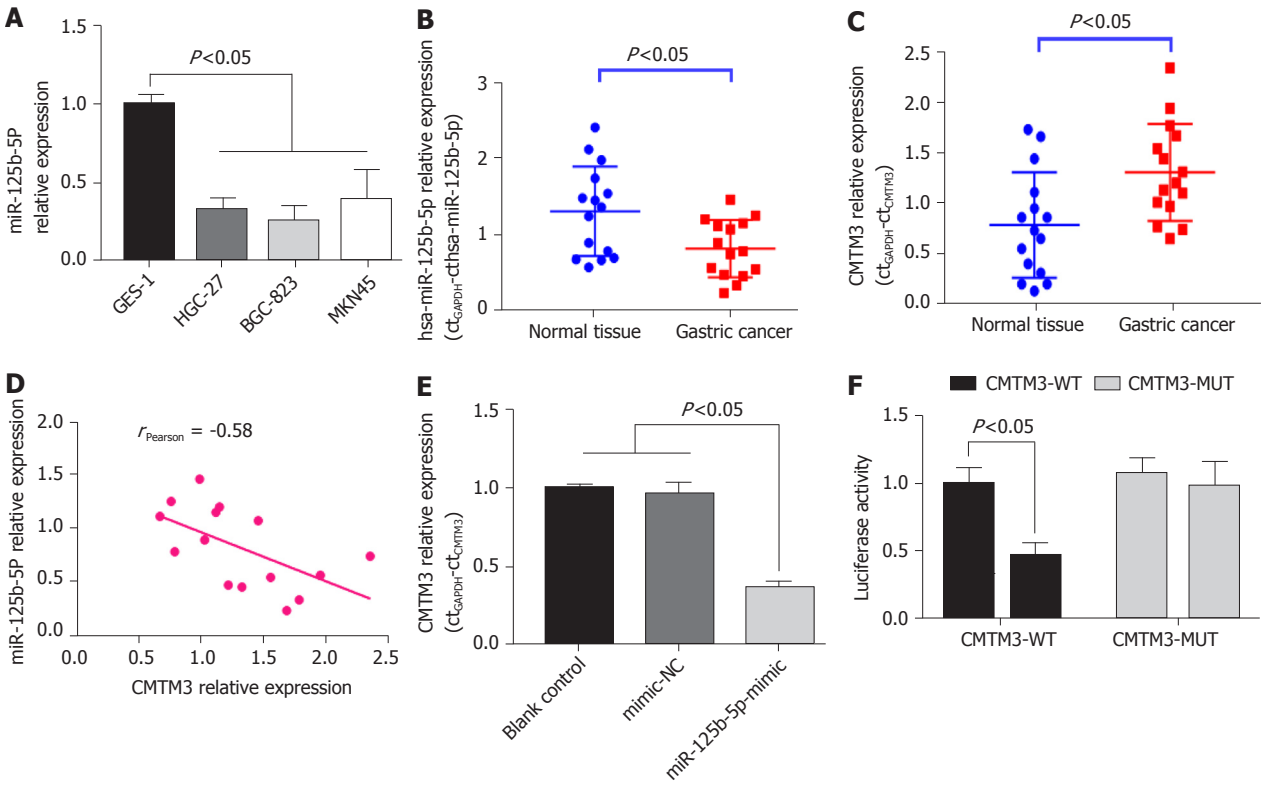


图 4　胃癌细胞系及胃癌组织、正常胃组织中*CMTM3*、miR-125b-5P相对表达水平及相关性. A: miR-125b-5P在各胃癌细胞系中的表达; B: miR-125b-5P在胃癌和正常胃组织中的表达; C: *CMTM3*胃癌和正常胃组织中的表达; D: miR-125b-5P和*CMTM3*在胃癌组织中表达呈负相关; E: miR-125b-5P可显著下调MKN45胃癌细胞中*CMTM3*表达水平; F: 荧光素报告酶实验显示*miR-125b-5P*基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合.

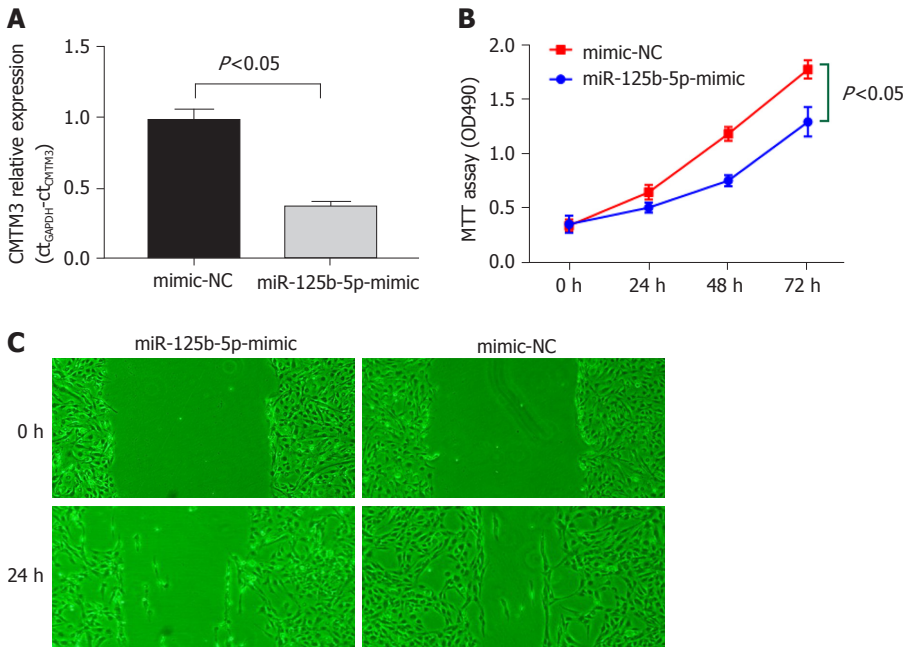


图 5　miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制胃癌细胞增殖和迁移. A: miR-125b-5P可显著下调MKN45细胞中*CMTM3*表达; B: MTT实验下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞增殖能力明显减低; C: 划痕实验显示miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞迁移能力明显下降.

结合microRNA靶基因在线预测软件证实了miR-125b-5P为*CMTM3*上游重要的靶基因, 并能够下调*CMTM3*在GC细胞中的表达, 并抑制细胞的增殖和迁移能力.

*CMTM3*基因在GC组织及GC细胞株中高表达, 并与GC患者的预后有关. 时miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移.

miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点. 然而, *CMTM3*在不同肿瘤中的高低表达有差异, 其大多数情况下作为抑癌基因发挥作用并在肿瘤组织中低表达. 但*CMTM3*在不同肿瘤中也呈现高表达, 可能作为癌基因发挥. 因此, 其确切分子机制并不完全清楚, 在不同的肿瘤中可能发挥不同的作用. 我们分析了TCGA数据库中的数据, 显示期在GC中均为高表达. 但由于*CMTM3*不同肿瘤组织中的表达水平存在差异, 该基因在其他肿瘤中的作用及生物学功能有待进一步研究.

4 结论

miR-125b-5P靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见消化系统恶性肿瘤, 然而其发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰. *CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关. 但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚.

实验动机

本研究目的在于采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制, 为后续靶向药物的研发提供新的潜在靶点.

实验目标

探寻*CMTM3*基因在GC细胞系及组织中的表达、及其对GC细胞增殖、迁移和穿膜能力的影响, 同时探讨其潜在的分子调控机制.

实验方法

生物信息法分析*CMTM3*基因的差异表达情况, 并比较*CMTM3*基因在上皮细胞和多个GC细胞系中表达情况. 在GC细胞中转染外源性小干扰下调细胞中*CMTM3*基因表达后评价细胞增殖和迁移能力. 预测*CMTM3*上游靶基因, 双荧光素酶报告实验验证miR-125b-5P与*CMTM3*靶向调控关系. 转染外源性miR-125b-5P-mimic, 评价GC细胞增殖和迁移能力的变化.

实验结果

GC组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织($P<0.05$), 并于预后有关. miR-125b-5p可显著下调GC细胞*CMTM3*表达, 并影响细胞的增殖和迁移能力($P<0.05$).

实验结论

miR-125b-5p靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

展望前景

miR-125b-5p靶向抑制*CMTM3*基因的表达, 并影响GC患者的预后, 有望成为GC靶向药物开发的新靶点及信号通路.

5 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
3 Ramazani Y, Mardani E, Najafi F, Moradinazar M, Amini M. Epidemiology of Gastric Cancer in North Africa and the Middle East from 1990 to 2017. *J Gastrointest Cancer* 2020 [PMID: 33051794 DOI: 10.1007/s12029-020-00533-6]
4 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21: [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
5 Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Biomed* 2018; 89: 82-87 [PMID: 30561423 DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7966]
6 Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter* 2018; 23 Suppl 1: e12518 [PMID: 30203589 DOI: 10.1111/hel.12518]
7 Wu J, Li L, Wu S, Xu B. CMTM family proteins 1-8: roles in cancer biological processes and potential clinical value. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 528-542 [PMID: 32944388 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0032]
8 Toro-Domínguez D, Martorell-Marugán J, López-Domínguez R, García-Moreno A, González-Rumayor V, Alarcón-Riquelme ME, Carmona-Sáez P. ImaGEO: integrative gene expression meta-analysis from GEO database. *Bioinformatics* 2019; 35: 880-882 [PMID: 30137226 DOI: 10.1093/bioinformatics/bty721]
9 Yao S, Liu T. Analysis of differential gene expression caused by cervical intraepithelial neoplasia based on GEO database. *Oncol Lett* 2018; 15: 8319-8324 [PMID: 29805564 DOI: 10.3892/ol.2018.8403]
10 Lan Q, Wang P, Tian S, Dong W. Mining TCGA database for genes of prognostic value in gastric cancer microenvironment. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 11120-11132 [PMID: 32818296 DOI: 10.1111/jcmm.15595]
11 Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective

microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife* 2015; 4: [PMID: 26267216 DOI: 10.7554/eLife.05005]
12 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
13 Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals - a tutorial of real-world data analysis. *J Intern Med* 2020 [PMID: 32656940 DOI: 10.1111/joim.13139]
14 Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2020; 126: 2225-2249 [PMID: 32162336 DOI: 10.1002/cncr.32802]
15 Chrifi I, Louzao-Martinez L, Brandt M, van Dijk CGM, Burgisser P, Zhu C, Kros JM, Duncker DJ, Cheng C. CMTM3 (CKLF-Like Marvel Transmembrane Domain 3) Mediates Angiogenesis by Regulating Cell Surface Availability of VE-Cadherin in Endothelial Adherens Junctions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1098-1114 [PMID: 28428220 DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308792]
16 Yuan W, Liu B, Wang X, Li T, Xue H, Mo X, Yang S, Ding S, Han W. CMTM3 decreases EGFR expression and EGF-mediated tumorigenicity by promoting Rab5 activity in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 386: 77-86 [PMID: 27867015 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.015]
17 Hu FZ, Yuan WQ, Wang XL, Qin CP, Sheng ZZ, DU YQ, Yin HQ, Xu T. [Knockdown of CMTM3 promotes migration and invasion of PC3 cell in vitro]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 48: 594-597 [PMID: 29263495 DOI: 10.3727/096504016X14732523471442]
18 Zhang H, Zhang J, Nan X, Li X, Qu J, Hong Y, Sun L, Chen Y, Li T. CMTM3 inhibits cell growth and migration and predicts favorable survival in oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 7849-7858 [PMID: 25946973 DOI: 10.1007/s13277-015-3504-1]
19 Delic S, Thuy A, Schulze M, Proescholdt MA, Dietrich P, Bosserhoff AK, Riemenschneider MJ. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 433-443 [PMID: 25931111 DOI: 10.1002/gcc.22255]
20 Hu F, Yuan W, Wang X, Sheng Z, Yuan Y, Qin C, He C, Xu T. CMTM3 is reduced in prostate cancer and inhibits migration, invasion and growth of LNCaP cells. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 632-639 [PMID: 25990505 DOI: 10.1007/s12094-015-1288-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 125-130

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.125

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义

达春丽, 刘 凯, 孙 伟

达春丽, 刘凯, 新疆医科大学附属肿瘤医院头颈放射治疗科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

孙伟, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外一科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

达春丽, 主治医师, 主要从事食管癌放化疗的基础与应用研究.

基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研No.XJWY-201828.

作者贡献分布: 此课题由达春丽设计, 数据统计和文章撰写, 研究过程和数据汇总和数据统计由达春丽和刘凯共同完成; 孙伟负责数据统计和文章修改及审核.

通讯作者: 孙伟, 主任医师, 830000, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科. sunw69@163.com

收稿日期: 2020-10-07
修回日期: 2020-11-25
接受日期: 2020-12-25
在线出版日期: 2021-02-08

Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma

Chun-Li Da, Kai Liu, Wei Sun

Chun-Li Da, Kai Liu, Intensive Care Unit, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Sun, Radiotherapy Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Uygur Autonomous Region Health Young Medical Science and Technology Talents Special Research, No. XJWY-201828.

Corresponding author: Wei Sun, Chief Physician, Xinjiang Radiotherapy Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, No.789 East Suzhou Street, Xinshi District, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. sunw69@163.com

Received: 2020-10-07
Revised: 2020-11-25
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Due to the lack of effective biomarkers for early diagnosis, detection of metastasis, recurrence, and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), the survival rate of this malignancy is low. The long non-coding RNA (lncRNA) HOTAIR is highly expressed in cancer tissues and is related to tumor occurrence and development, however, it has been rarely studied in serum.

AIM

To investigate the clinical significance of serum lncRNA HOTAIR in patients with ESCC.

METHODS

Serum samples from 48 healthy volunteers and 48 patients with ESCC and cancer tissues from the patients were collected to detect the expression of HOTAIR by RT-qPCR. Differences in lncRNA HOTAIR expression levels in serum of both healthy volunteers and patients with ESCC were analyzed by the rank-sum test. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum HOTAIR expression levels and clinicopathological factors in ESCC patients.

RESULTS

The expression level of lncRNA HOTAIR in the serum

of patients with ESCC was significantly higher than that of healthy volunteers (P = 0.0099). Using a cutoff value of 14.4670, the sensitivity and specificity of serum HOTAIR for diagnosis of ESCC were 0.7612 and 0.9091, respectively; the area under the ROC curve was 0.8618. Serum levels of HOTAIR in patients with ESCC were positively correlated with its expression levels in matched carcinoma tissues (r_S = 0.3920, P = 0.0124). Serum lncRNA HOTAIR expression level was significantly higher in patients with distant metastasis than in those without (P = 0.003). With the increase in TNM stage, the expression level of HOTAIR increased gradually, showing a hierarchical correlation (P = 0.011).

CONCLUSION

The serum lncRNA HOTAIR and its dynamic changes are expected to be used for early diagnosis, severity rassessment, and therapeutic effect and prognosis prediction in patients with ESCC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LncRNA; HOTAIR; Esophageal squamous carcinoma; Biomarker

Citation: Da CL, Liu K, Sun W. Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.125

摘要

背景

由于缺乏食管早期诊断、转移复发检测和预后判断的高效生物标志物, 导致食管鳞癌晚期确诊,生存率低. lncRNA HOTAIR在癌组织中一致高表达,并且与肿瘤的发生发展有关, 但其在血清中的研究较少.

目的

探讨lncRNA HOTAIR在健康志愿者和食管鳞癌血清中的表达差异及其临床意义.

方法

采用RT-qPCR分别检测48例健康志愿者血清、48例食管鳞癌初治患者血清及其配对癌组织中lncRNA HOTAIR表达水平. 秩和检验分析健康志愿者和食管鳞癌患者血清中HOTAIR表达水平及其差异性; 受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)对血清lncRNA HOTAIR诊断效能进行评价; 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中表达水平相关性采用Spearman分析.

结果

lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, P = 0.0099, ROC曲线下面积为0.8618, 敏感度为0.7612, 特异度为0.9091, 截断值为14.4670, 提示血清中lncRNA HOTAIR表达水平对食管鳞癌的诊断敏感度和特异度均较满意; 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中lncRNA HOTAIR的表达水平呈正相关(r_s = 0.3920, P = 0.0124); 其与食管鳞癌患者临床病理因素相关性的研究发现, 伴远处转移食管癌患者血清HOTAIR表达水平显著高于无转移者P = 0.003; 伴随TNM分期渐晚, lncRNA HOTAIR表达水平逐渐升高, 具有等级相关性, P = 0.011.

结论

血清lncRNA HOTAIR及其动态变化有望成为食管鳞癌患者早期诊断、判断病情严重程度, 预测治疗效果及预后生物学指标.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: lncRNA; HOTAIR; 食管鳞癌; 生物学指标

核心提要: lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中高表达, 与健康志愿者相比具有显著差异; 同时, 患者血清与其配对组织中lncRNA HOTAIR表达和不同病理分期具有显著相关性, 推断lncRNA HOTAIR可作为食管鳞癌患者诊断生物学标志物.

文献来源: 达春丽, 刘凯, 孙伟. lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 125-130
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/125.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.125

0 引言

食管癌是中国常见的高发恶性肿瘤之一, 其病理类型主要是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophagus adenous cancer, EAC), 其中ESCC占90%以上, 大多数食管鳞癌患者早期临床症状不明显, 在确诊时往往已是局部晚期, 或伴有淋巴结及远处转移, 缺乏有效的早期诊断和治疗手段, 五年生存率不超过30%[1]. 因此对食管鳞癌的早期或预后预测的研究尤为重要.

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNAs)是一类长度约为200个核苷酸[2], 且不表现任何蛋白编码潜能, 以RNA的形式在多种层面(表观遗传学、转录水平、转录后水平)上调控基因表达, 在个体发育及肿瘤发生、侵袭、转移及化疗抵抗过程中起着重要作用[3,4]. HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)因其在几乎所有癌症中均有显著且一致的上调表达, 成为引起研究者们广泛关注的长链非编码

RNA之一[5,6]. 在生理条件下, lncRNA HOTAIR是人体内重要的反式转录调控基因表达的lncRNA, 可作用于靶mRNA, 抑制HOX的转录或翻译[7], 近年来, 多项研究指出, lncRNA HOTAIR在口腔癌[8]、结直肠癌[9]、肺癌[10]等多种肿瘤组织中高表达, 并与肿瘤的发展过程密切相关, 推测其可作为肿瘤诊断、预后评估的生物标志物和肿瘤治疗的靶点. 近年来有研究发现, lncRNA HOTAIR不止存在于肿瘤组织, 其在乳腺癌[11]和宫颈癌[12]患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, 并且发现伴随术后体内肿瘤负荷下降, 其血清中lncRNA HOTAIR表达水平对癌症的预测及病情动态检测可能具有指导意义. 本课题组已有对lncRNA HOTAIR在食管鳞癌组织表达显著高于其配对癌旁组织的研究结果, 其可能在食管鳞癌发生过程中可能起到重要作用[13], 但未对HOTAIR在食管鳞癌血清中表达水平进行研究, 本文在前期研究基础上, 对食管鳞癌患者、健康志愿者外周血及食管鳞癌患者组织中lncRNA HOTAIR的表达差异进行研究对比分析, 以期更好地了解lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者诊断中潜在的应用价值, 为其作为食管鳞癌临床诊断分子生物学标志物提供可参考的临床数据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 收集我院胸外科及我科2018-05/2020-03间收治的首诊食管鳞癌患者; 所有患者无合并其它部位原发恶性肿瘤或其它严重疾病; 治疗前均完成影像学检查; 提取血液学标本前均未行任何抗肿瘤治疗; 均经手术或内窥镜取得病理组织, 并经两位以上高年资病理教授阅片病理确诊为食管鳞癌.

1.1.2 排除标准: 排除伴严重其它疾病以及合并其他肿瘤者. 收集到48例食管鳞癌患者中, 男性37例, 女性11例; 年龄为30-73岁, 中位年龄60岁; 收集患者临床病理资料、临床分期根据第8版TNM分期, 原发肿瘤分期(T1+T2)10例, (T3+T4)38例, 伴区域淋巴结转移28例, 无淋巴结转移20例; 伴远处转移(M)分期8例, 无远处转移40例; 肿瘤发生部位上段10例, 中下段38例; Ⅰ+Ⅱ期10例, Ⅲ期30例, Ⅳ期8例. 另外, 同时收集来我院见刊体检的健康志愿者血清标本48例, 所有健康志愿者既往体检, 取血前或取血时没有任何肿瘤病史, 也没有其它已知的严重疾病病史. 所有参与者外周血标本收集离心后用 1.5 mL离心管收集上清并做好标记, 后立即储存在-80 ℃冰箱备用. 组织学标本收集后立即暂存液氮罐后转入-80 ℃冰箱保存待测. 所有参与者(包括所有患者及健康志愿者), 均于提取标本前获知并签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审核通过.

1.1.3 试剂与设备: 血清RNA提取试剂盒(Qiagen217184), Trizol(美国 Invitrogen), 反转录试剂盒PrimeScript™ RT Master Mix和TB Green™ Premix Ex Taq™ Ⅱ 均购自Takara公司, 引物由上海生工合成, ABI7500 Fast实时荧光定量PCR仪(美国 Applied Biosystems).

1.2 方法 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测血清及组织中lncRNA HOTAIR表达水平. 提取血清及组织中总RNA并采用反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA, 按照TB Green Ⅱ试剂说明配制反应体系并进行PCR扩增, 25 μL反应体系: TB Green Ⅱ (2×) 12.5 μL, cDNA 2.0 μL, 正反向引物各1.0 μL, ddH_2O 7.0 μL. HOTAIR引物 F: 5'-GCCTTTCCCTGCTACTTGTG-3', R: 5'-GGCTGGACCTTTGCTTCTATG-3'; GAPDH引物 F: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3', R: 5'-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3'. PCR反应程序为: 预变性95 ℃ 1 min; 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 15 s, 72 ℃ 15 s, 共40个循环. lncRNA HOTAIR以GAPDH为内参基因, 所得数据Ct值采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$算法计算HOTAIR的相对表达量.

统计学处理 文中所有数据采用SPSS 17.0对数据进行统计分析, 因研究数不符合正态分布, 因此采用*M*(P25, P75)进行统计学描述, 两样本间比较采用Mann-Whiteney *U*秩和检验. 两组间比较也采用Mann-Whiteney *U*秩和检验; 三组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验. 血清lncRNA HOTAIR在食管癌患者中的诊断效能以受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线描述, 相关性采用Spearman相关分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HOTAIR 在食管鳞癌及健康志愿者血清中表达差异比较: lncRNA HOTAIR食管鳞癌患者血清中相对表达为1.947(0.738-19.892), 健康志愿者中为1.15(0.095-9.428), 其在食管鳞癌患者中的表达显著高于健康志愿者, 具有统计学意义$P=0.0099$, 图1. 提示血清中lncRNA HOTAIR表达水平升高可能与食管鳞癌的发生发展有关.

健康志愿者和食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平受试者工作曲线分析结果: ROC曲线下面积(area under the curves, AUC)为0.8618 (95%CI: 0.7831-0.9405, $P<0.01$), 敏感度为0.7612, 特异度为0.9091, 其截断值: 14.4670. 提示血清lncRNA HOTAIR表达水平对食管鳞癌的诊断敏感度和特异度均较满意, 见图2.

2.2 食管鳞癌患者血清与其配对癌组织中lncRNA HOTAIR表达相关性 48例食管鳞癌组织lncRNA HOTAIR表达水平[14.94(0.8080, 27.22)]与其配对血清中

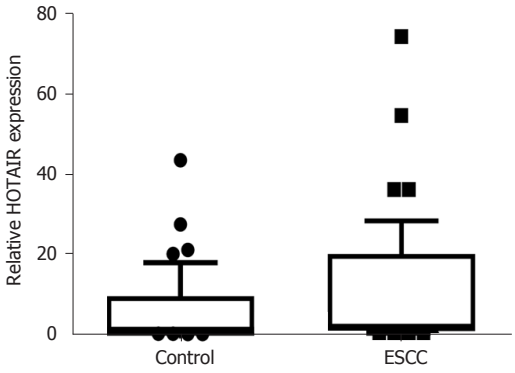


图 1　健康志愿者与食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达比较.

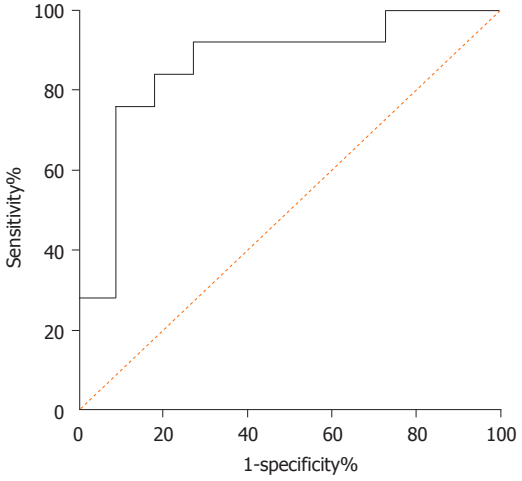


图 2　血清HOTAIR诊断食管鳞癌的受试者工作曲线分析.

lncRNA HOTAIR表达水平[1.447(0.7328, 14.70)]呈正相关, 相关系数r_s = 0.3920, P = 0.0124, 见图3.

2.3 食管癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平与临床病理因素间的关系　伴远处转移食管癌患者血清lncRNA HOTAIR表达水平显著高于无转移组[20.86(4.44, 25.94) *vs* 0.85(0.72, 14.00)], 差异有统计学意义, P = 0.0003; 随TNM分期逐渐变晚, 血清lncRNA HOTAIR表达水平[0.83(0.73, 12.84) *vs* 1.40(0.68, 15.47) *vs* 20.86(4.44, 25.94)]逐渐升高, lncRNA HOTAIR表达水平与患者TNM分期显著正相关, P = 0.011. 另外发现, HOTAIR表达水平与肿瘤浸润深度(P = 0.0797)、淋巴结转移(P = 0.0671)之间有正相关的趋势, 但尚未见统计学意义. 食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR的表达水平与患者性别、年龄、族别、肿瘤生长部位无显著相关性, 差异无统计学意义, 见表1.

3 讨论

在恶性肿瘤细胞中, 某些特定的lncRNA的表达水平会发生明显改变, 在肿瘤发生、发展中可能通过参与细胞

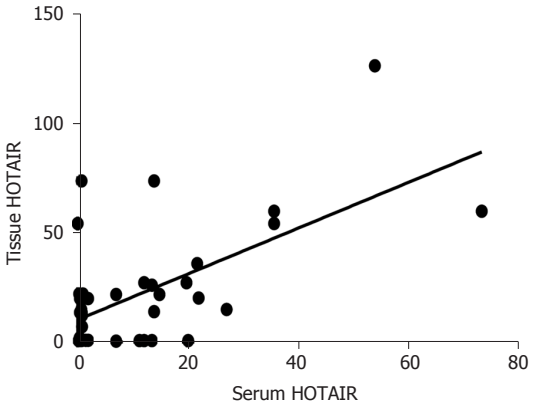


图 3　食管鳞癌组织与其配对血清中HOTAIR表达水平相关性.

增生、分化、改变细胞侵袭性、转移性而参与肿瘤发生、发展过程, 进而影响肿瘤患者的病情及后期放化疗效果[14,15].

越来越多的证据表明, lncRNA HOTAIR在多种肿瘤中表达升高, 其可能是癌症发生、发展中的一种致癌的驱动因素, 并可能成为预测患者对治疗反应性及预后的重要生物学指标[13,16,17]. 刘艳华等[18]通过qRT-PCR对乳腺癌与乳腺良性结节患者血清lncRNA HOTAIR的对比研究发现, 其在癌组织与其外周血中表达水平均显著高于良性结节患者, 认为lncRNA HOTAIR水平可作为乳腺癌早期诊断的潜在标记物. Wang等人[19]也通过qRT-PCR研究食管鳞癌患者与健康志愿者血清中HOTAIR表达水平, 发现食管鳞癌患者血清中lncRNA HOTAIR表达水平显著高于健康组, 且术后1 mo较术前患者血清中lncRNA HOTAIR显著降低, 认为血清lncRNA HOTAIR不但可作为癌症早期诊断的标记物, 而且可能成为动态监测病情变化的生物学标志. 但是, lncRNA作为循环肿瘤标志物在食管鳞癌的研究尚处于初级阶段. 鉴于本课题组前期的研究中已发现食管鳞癌患者癌组织中lncRNA HOTAIR表达显著高于配对癌旁组织[13], 本研究在以上研究结论基础上进一步通过qRT-PCR检测lncRNA HOTAIR在48例健康志愿者与48例食管鳞癌患者血清中表达水平的差异性, 分析其作为食管鳞癌诊断早期生物学指标的可能性, 研究结果发现, lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中表达水平显著高于健康志愿者, 进一步行ROC曲线下面积分析, 结果提示血清lncRNA HOTAIR对食管鳞癌的诊断敏感性和特异性均较满意, 结合既往的文献我们推测, 血清lncRNA HOTAIR有望成为食管鳞癌诊断的早期分子生物学指标.

基于本课题组前期研究结果发现, 食管鳞癌组织中lncRNA HOTAIR不仅有望成为食管鳞癌早期诊断的分子生物学指标, 其可能也参与食管鳞癌发生转移过程并

表 1　不同临床特征食管癌患者血清中lncRNA HOTAIR相对表达量的比较

	组别	例数	$2^{-\triangle\triangle Ct}$ M(P25, P75)	T/H	P值
性别				250.5	0.6856
	男性	37	1.95(0.75, 19.97)		
	女性	11	3.93(0.68, 20.38)		
年龄				247	0.8524
	>60岁	32	4.49(0.74, 18.65)		
	≤60岁	16	1.40(0.72, 20.13)		
组别				0.069	0.966
	维族	16	3.93(0.63, 18.65)		
	汉族	22	4.49(0.73, 20.38)		
	哈族	10	1.40(0.73, 24.13)		
T分期				120.5	0.0797
	T1+T2	10	0.77(0.60, 4.10)		
	T3+T4	38	9.59(0.75, 20.61)		
N分期				192	0.0671
	有	28	12.86(0.76, 22.05)		
	无	20	0.83(0.62,13.21)		
M分期				81	0.003
	有	8	20.86(4.44, 25.94)		
	无	40	0.85(0.72, 14.00)		
肿瘤部位				179.5	0.7995
	上段	10	4.49(0.73, 19.97)		
	中下段	38	1.45(0.74, 20.38)		
TNM分期				9.03	0.011
	Ⅰ+Ⅱ	10	0.83(0.73, 12.84)		
	Ⅲ	30	1.40(0.68, 15.47)		
	Ⅳ	8	20.86(4.44, 25.94)		

影响患者不良分期, 对102例接受放疗食管鳞癌患者组织lncRNA HOTAIR表达情况研究发现, 放疗有效组食管鳞癌组织中lncRNA HOTAIR表达水平显著低于放疗无效组[13], 体外实验进一步研究了不同细胞中lncRNA HOTAIR表达水平及其与食管鳞癌细胞放射敏感性关系, 结果发现, lncRNA HOTAIR表达水平与细胞放射抵抗性呈显著正相关[20], 然后以其中Eca109细胞为研究对象, 比较放射抵抗细胞Eca109R60/2与亲本细胞Eca109中HOTAIR表达情况, 结果显示, 高表达的HOTAIR可能以时间和剂量依赖的方式参与食管鳞癌细胞的放疗抵抗, 并可能是食管鳞癌细胞放疗敏感性的预测因子[21]. 本课题在既往研究基础上, 进一步研究lncRNA HOTAIR在患者血清中与其对应癌组织中表达水平的相关性, 结果发现, 血清中lncRNA HOTAIR表达水平与其对应癌组织表达水平呈显著正相关, 血清中lncRNA HOTAIR表达水平与患者脏器转移状态及TNM分期也呈显著正相关, 结合本课题组既往的研究成果, 我们推测, 动态监测血清中lncRNA HOTAIR水平可能反映肿瘤负荷的变化, 有望可以替代组织活检, 成为一种有效的, 微创的生物学指标来动态判断患者病情严重程度、预测治疗效果及预后.

4 结论

综上所述及本研究结果我们推测, 血清lncRNA HOTAIR有望成为未来食管鳞癌早期诊断、判断疾病严重程度、预测治疗效果及预后的有效生物学指标, 外周血肿瘤标记物因其操作方便和微创, 而表现出明显优势, 且一直是人们致力研究的方向, 因而具有良好的研究价值. 限于样本量有限及研究周期较短, 加之患者依从性、医疗开销等其他不可控因素未能结合临床预后的关系进行研究, 后续我们将继续加强随访人群及随访时间管理, 扩大样本量, 深入分析血清lnc RNA HOTAIR在食管鳞癌诊断及治疗中的应用价值.

文章亮点

实验背景

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的5年生存率较低, 且患者确诊时大多已为晚期, 寻找有效的生物标志物是早发现早治疗ESCC的有效方法. 与肿瘤的发生发展有关的LncRNA HOTAIR也与肿瘤的预后有关, lncRNA HOTAIR在ESCC中高表达和可检测性, 可能作为ESCC诊断和预后的潜在分子标志物.

实验动机

本研究旨在观察lncRNA HOTAIR 在ESCC患者及健康志愿者血清中的变化差异, 分析其在ESCC患者血清及其配对组织和病理分期的相关性, 初步探讨血清lncRNA HOTAIR作为肿瘤生物标志物在ESCC诊断中的价值.

实验目标

ESCC患者血清检测中显著高于健康志愿者, 患者血清lncRNA HOTAIR表达与其配对组织和病理分期具有相关性.

实验方法

采用RT-qPCR法检测健康志愿者血清和ESCC患者血清组织中的表达量; 采用pearson法分析血清和组织中lncRNA HOTAIR 表达的相关性, 观察血清lncRNA HOTAIR 表达与病理分期的相关性.

实验结果

LncRNA HOTAIR在ESCC患者血清中呈高表达, 显著高于健康志愿者; 与其配对组织中的表达具有相关性, 同时与病理分期具有相关性.

实验结论

lncRNA HOTAIR有望成为ESCC早期诊断、判断疾病严重程度、预测治疗效果及预后的有效生物学指标.

展望前景

LncRNA HOTAIR作为ESCC患者诊断预后标志物仍需要扩大研究样本量给出截断值、特异性和灵敏性清晰的定义.

5 参考文献

1 Alsop BR, Sharma P. Esophageal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 399-412 [PMID: 27546839 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.001]
2 Li JH, Liu S, Zhou H, Qu LH, Yang JH. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 92-97 [PMID: 24297251 DOI: 10.1093/nar/gkt1248]
3 Caley DP, Pink RC, Trujillano D, Carter DR. Long noncoding RNAs, chromatin, and development. *Scientific World Journal* 2010; 10: 90-102 [PMID: 20062956 DOI: 10.1100/tsw.2010.7]
4 Saxena A, Carninci P. Long non-coding RNA modifies chromatin: epigenetic silencing by long non-coding RNAs. *Bioessays* 2011; 33: 830-839 [PMID: 21915889 DOI: 10.1002/bies.201100084]
5 Chandra Gupta S, Nandan Tripathi Y. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *Int J Cancer* 2017; 140: 1955-1967 [PMID: 27925173 DOI: 10.1002/ijc.30546]
6 Li J, Wang J, Zhong Y, Guo R, Chu D, Qiu H, Yuan Z. HOTAIR: a key regulator in gynecologic cancers. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 65 [PMID: 28649178 DOI: 10.1186/s12935-017-0434-6]
7 Cai H, Yao J, An Y, Chen X, Chen W, Wu D, Luo B, Yang Y, Jiang Y, Sun D, He X. LncRNA HOTAIR acts a competing endogenous RNA to control the expression of notch3 via sponging miR-613 in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 32905-32917 [PMID: 28415631 DOI: 10.18632/oncotarget.16462]
8 蔡洁明, 杨伟明, 胡璇, 舒传继. 长链非编码RNA HOTAIR在口腔鳞癌组织中的表达及临床意义. 口腔颌面外科杂志 2018; 2: 71-74
9 刘振兴, 高翔, 张震, 魏建昌. 研究长链非编码RNA HOTAIR在结直肠癌中的表达、临床意义和预后效果. 临床医药文献电子杂志 2020; 7: 161-162
10 Li L, Wang Y, Song G, Zhang X, Gao S, Liu H. HOX cluster-embedded antisense long non-coding RNAs in lung cancer. *Cancer Lett* 2019; 450: 14-21 [PMID: 30807784 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.02.036]
11 Zhang KJ, Zhang Y, Luo ZL, Liu L, Yang J, Wu LC, Yu SS, Liu JB. [Long non-coding RNA HOTAIR in plasma as a potential biomarker for breast cancer diagnosis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2016; 36: 488-492 [PMID: 27113175]
12 周高英, 潘育翔, 张慧杰, 张淑兰. 宫颈癌血清中lncRNA H19和HOYAIR表达及其临床意义. 现代肿瘤医学 2017; 25: 3670-3674 [DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.22.031]
13 Da C, Zhan Y, Li Y, Tan Y, Li R, Wang R. The expression and significance of HOX transcript antisense RNA and epithelial-mesenchymal transition-related factors in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 15: 1853-1862 [PMID: 28260072 DOI: 10.3892/mmr.2017.6210]
14 Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers. *Front Genet* 2015; 6: 145 [PMID: 25954300 DOI: 10.3389/fgene.2015.00145]
15 徐小雯, 袁捷, 左志贵, 于志奇, 刘永明, 傅传刚. 与放疗抵抗相关的长链非编码RNA在不同放疗敏感性结直肠癌细胞株中的表达. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 1096-1100
16 郑转珍, 贡荣, 李国霞, 任方刚, 徐丽娟. 长链非编码RNA HOTAIR在急性髓系白血病患者外周血中的表达变化及意义. 山东医药 2018; 58: 25-28 [DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2018.05.007]
17 Singh D, Khan MA, Siddique HR. Emerging role of long non-coding RNAs in cancer chemoresistance: unravelling the multifaceted role and prospective therapeutic targeting. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 5569-5585 [PMID: 32601922 DOI: 10.1007/s11033-020-05609-x]
18 刘艳华, 孙三元, 鹿存涛. 长链非编码RNA在乳腺癌组织与外周血中的表达. 中华临床医师杂志 2016; 10: 1710-1713 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.12.012]
19 Wang W, He X, Zheng Z, Ma X, Hu X, Wu D, Wang M. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2017; 16: 75 [PMID: 28376832 DOI: 10.1186/s12943-017-0643-6]
20 达春丽, 王若峥, 李瑜, 李亚伟, 刘凯. 食管鳞癌细胞HOTAIR mRNA表达水平与放射敏感性之间关系. 中华放射和肿瘤杂志 2016; 25: 179-183
21 达春丽, 谭遥, 展翼翼, 李亚伟, 刘凯, 王若峥. X射线对食管鳞癌细胞HOTAIR, Snail及E-cadherin表达水平影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1227-1232 [DOI:10.11569/wcjd.v24.i8.1227]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 131-137

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.131

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响

黄龙武, 李 雷

黄龙武, 李雷, 湖州市第三人民医院内镜中心 浙江省湖州市 313000

黄龙武, 主治医师, 研究方向为消化内科学.

作者贡献分布: 此课题由黄龙武与李雷设计; 研究过程由黄龙武与李雷操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄龙武与李雷提供; 数据分析由黄龙武, 李雷完成; 本论文写作由黄龙武完成.

通讯作者: 黄龙武, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院内镜中心. huanglongwu007@163.com

收稿日期: 2020-10-26
修回日期: 2020-11-16
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway

Long-Wu Huang, Lei Li

Long-Wu Huang, Lei Li, Endoscopy Center, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Long-Wu Huang, Attending Physician, Endoscopy Center, Huzhou Third People's Hospital, No. 2088 Shaoxidong Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. huanglongwu007@163.com

Received: 2020-10-26
Revised: 2020-11-16
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Based on pharmacology and pharmacogenetics, the optimized dual therapy of proton pump inhibitors-amoxicillin has began to be used in clinical practice. A recent consensus report pointed out that probiotics also have a significant effect on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication. However, there are few clinical reports on the therapeutic effect and possible mechanism of the two treatments for *H. pylori*-related gastritis.

AIM

To evaluate the efficacy of Siliankang (bifidobacterium quadruple viable bacteria tablets) combined with esomeprazole sodium in the treatment of *H. pylori*-associated gastritis and its effect on the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway.

METHODS

The clinical data of 64 patients with *H. pylori*-related gastritis who were treated at our hospital from November 2018 to December 2019 were analyzed. The included subjects were randomly divided into either a treatment group (32 cases) or a control group (32 cases) using the random number table method. Both groups received optimized dual therapy after admission, that is, esomeprazole sodium enteric-coated tablets 20 mg + amoxicillin capsules 1000 mg, both bid. On this basis, the treatment group was additionally treated with Siliankang. Both groups were treated continuously for 14 d. The clinical efficacy, gastric mucosal changes, HP eradication rate, and drug-related adverse reactions were compared between the two groups. The NF-κB p50 and p65 proteins were quantified after pathological biopsy under gastroscopy before and after treatment. Quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to detect NF-κB p50 and p65 mRNA, and immunohistochemistry was used to detect the levels of interleukin (IL)-1β, IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)-α.

RESULTS

After treatment, NF-κB p50 and p65 mRNA and protein

showed a downward trend in both groups, and the decrease was significantly greater in the treatment group than in the control group (1.42 ± 0.33 *vs* 1.10 ± 0.24, 1.27 ± 0.26 *vs* 0.87 ± 0.17, 2.51 ± 0.52 *vs* 1.94 ± 0.28, and 2.33 ± 0.37 *vs* 1.77 ± 0.23, respectively; $P < 0.01$). IL-1β, IL-8, and TNF-α also showed a downward trend in both groups, and the decrease was significantly greater in the treatment group than in the control group (11.50 ± 3.40 *vs* 7.30 ± 2.16, 237.70 ± 27.72 *vs* 193.68 ± 19.88, and 19.30 ± 3.41 *vs* 10.87 ± 2.18, respectively; $P < 0.01$). The number of cases with gastric mucosal congestion, edema, erosion, and bleeding point improvement in the treatment group was significantly more than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (96.88% *vs* 78.13%, $P < 0.05$), and the *H. pylori* eradication rate was also significantly higher than that of the control group (93.75% *vs* 75.00%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Siliankang combined with optimized dual therapy can significantly alleviate the symptoms of *H. pylori*-related gastritis. The mechanism may be related to the inhibition of the activation of the NF-κB signaling pathway and the release of inflammatory factors.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Siliankang; Optimized dual therapy; *Helicobacter pylori*; Associated gastritis; Clinical efficacy; NF-κB signaling pathway

Citation: Huang LW, Li L. Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF-κB signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 131-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.131

摘要

背景

基于药理学和药物遗传学, 质子泵抑制剂-阿莫西林的优化二联疗法开始运用于临床. 近期共识报告指出益生菌对于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗亦有显著效果. 但目前临床关于两者治疗*H. pylori*相关性胃炎治疗效果及可能作用机制的研究鲜有报告, 值得进一步研究.

目的

思连康(双歧杆菌四联活菌片)联合艾司奥美拉唑钠治疗*H. pylori*相关性胃炎疗效及对核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)炎症信号通路的影响.

方法

选取2018-11/2019-12于我院接受治疗的64例*H. pylori*相关性胃炎患者临床资料, 按照随机数字表法将纳入对象分为治疗组(32例)与对照组(32例). 两组入院后均接受优化二联疗法, 即艾司奥美拉唑钠肠溶片20 mg+阿莫西林胶囊1000 mg, 均为bid, 在此基础上, 治疗组加用思连康进行治疗, 两组均连续治疗14 d. 比较两组临床疗效、胃黏膜改变情况、*H. pylori*根除率及药物相关不良反应情况, 同时于治疗前后通过胃镜下病理活检后采用蛋白质定量(BCA)法进行NF-κB P50、P65蛋白定量, 采用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测NF-κB P50、P65 mRNA, 采用免疫组化检测白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α水平.

结果

治疗后, 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(1.42±0.33 *vs* 1.10±0.24, 1.27±0.26 *vs* 0.87±0.17, 2.51±0.52 *vs* 1.94±0.28, 2.33±0.37 *vs* 1.77±0.23)($P<0.01$); 两组IL-1β、IL-8、TNF-α均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(11.50±3.40 *vs* 7.30±2.16, 237.70±27.72 *vs* 193.68±19.88, 19.30±3.41 *vs* 10.87±2.18)($P<0.01$); 此外, 治疗组胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于对照组($P<0.05$), 治疗组总有效率高于对照组(96.88% *vs* 78.13%, $P<0.05$), *H. pylori*根除率亦高于对照组(93.75% *vs* 75.00%, $P<0.05$).

结论

思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 思连康; 优化二联疗法; 幽门螺杆菌; 相关性胃炎; 临床疗效; NF-κB炎症信号通路

核心提要: 本文所研究的有别于现阶段临床常用在四联疗法基础上应用益生菌进行联合治疗, 而是提供一种新的方案, 即应用质子泵抑制剂和阿莫西林的二联疗法基础上, 加用益生菌治疗幽门螺杆菌相关性胃炎, 且获得了显著疗效, 值得临床推荐使用.

文献来源: 黄龙武, 李雷. 思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF-κB炎症信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 131-137
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/131.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.131

0 引言

慢性胃炎是由饮食、环境及自身免疫等多种致病因素引起的慢性胃黏膜炎性病变, 为常见病、多发病[1]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种S形、微需氧的革兰阴性菌, 根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[2]指出其是慢性活动性胃炎的主要致病菌之一, 同时2015年京都会议总结得出*H. pylori*感染对患者临床症状具有重要影响[3]. 但是, 并非所有患者经根除*H. pylori*后消化不良症状(主要指中上腹症状, 诸如上腹痛、上腹不适)均可得到改善, 研究发现仅有60%的患者对此完全应答[4]. 对于根除*H. pylori*的治疗, 铋剂四联方案作为经验性治疗的一线方案得到了普及和推广, 但随着抗生素耐药率逐年升高, 此方案势必出现疗效降低趋势, 再加之部分患者可能因消化不良症状而反复就诊, 造成资源浪费[5]. 因此, 寻找杀灭*H. pylori*的新型制剂或改变应对策略仍然是值得深入研究的重点. 在抗*H. pylori*治疗方案中, 阿莫西林一直是抗生素的首选, 而质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是所有抗*H. pylori*感染治疗方案中的必用药物, 因此于上世纪80年代末有学者首次提出PPI和阿莫西林的二联疗法, 且取得满意效果[6]. 艾司奥美拉唑是奥美拉唑的S异构体, 已获得临床路径及多个指南/共识的一致推荐, 在保护胃黏膜方面具有显著效应[7]. 近年来, 思连康被广泛应用在诸多胃肠疾病的辅助治疗中, 亦取得了显著临床疗效. 药理研究显示[8], 思连康中的有益菌可通过肠壁上的磷壁酸黏附并大量繁殖形成“菌膜”结构, 形成肠菌群生物屏障, 减少细菌和内毒素吸收, 增强肠黏膜抵抗力. 基于上述认识, 本课题组在结合前期研究基础上, 我们观察了思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎患者的治疗效果及可能机制, 以期判断其应用价值, 为临床提供一线资料.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-11/2019-12于我院接受治疗的*H. pylori*相关性胃炎患者64例临床资料, 所有受试者均符合2015年日本京都会议有关*H. pylori*相关性胃炎共识的诊断标准[3]. 纳入标准: (1)胃镜检查提示胃炎, 可伴糜烂、萎缩、肠化、异型增生; (2)就诊前4 wk内未服用过、抗生素、糖皮质激素、非甾体类抗炎药; (3)具有上腹不适症状(疼痛或饱胀不适), 持续时间为1 mo以上; (4)快速尿素酶试验或^{14}C-尿素呼气试验提示*H. pylori*阳性; (5)患者及其家属同意且签署知情同意书.

排除标准: (1)胃镜检查提示消化性溃疡、肿瘤等; (2)具有重叠综合征者, 如合并肠易激综合征或胃食管反流病等; (3)具有心、肝、肾等器质性疾病; (4)过敏体质或对本研究试验药物组成成分过敏者; (5)具有精神疾病, 不能决定自己意愿者. 按照随机数字表法将纳入对象分为治疗组(32例)与对照组(32例), 基线资料分布如下: 治疗组男18例, 女14例; 年龄23-70岁, 平均年龄46.40岁±5.23岁; 病程11.79 mo-8.38年, 平均病程3.17年±0.49年; 对照组男17例, 女15例; 年龄24-72岁, 平均年龄46.58岁±5.31岁; 病程9.28 mo-11.37年, 平均病程3.29年±0.60年. 两组研究对象基线资料组间无显著性差异, 具有可比性. 本研究由湖州市第三人民医院医学伦理委员会审核批准(批件号: 2020-076).

1.2 方法 所有受试者均予以共识首推的疗法, 即为艾司奥美拉唑钠肠溶片(重庆莱美药业股份有限公司; 国药准字: H20130095; 规格: 20 mg/片)20 mg, bid, 早、晚餐前30 min服用; 阿莫西林胶囊(白云山东泰商丘药业有限公司; 国药准字: H20003350; 规格: 0.25 g/粒)1000 mg, bid, 早、晚餐前30 min服用. 疗程为14 d.

在此基础上, 治疗组给予双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司; 国药准字: S20060010; 规格: 0.5 g/片)1500 mg, 3次/d, 双歧杆菌四联活菌片与抗生素服药时间间隔2-3 h. 疗程为14 d.

于治疗前后, 胃镜下取胃黏膜进行病理活检及免疫组化, 以检测IL-1β、IL-8、TNF-α, 同时采用荧光定量PCR法检测NF-κB P50、P65 mRNA, 并用BCA法进行NF-κB P50、P65蛋白定量.

1.3 观察指标 分别于治疗前后胃镜下取胃黏膜组织经碾磨、裂解、超声后离心取上清, 采用实时定量荧光PCR法检测NF-κB P50、P65 mRNA表达, 即应用Trizol提取上清中的总RNA, 在CFX96实时荧光定量PCR仪(美国伯乐BIO-RAD公司产品)上, 并参照试剂盒说明书逆转录为cDNA. 为消除加样误差, 每个标本设3个重复管, 以β-actin为内对照, 并用同一样品的cDNA和同样的PCR反应条件进行扩增, 计算所有标本NF-κB P50、P65 mRNA及β-actin 3个重复孔的平均Ct值. 以Primer软件设计引物, 目的基因mRNA相对表达水平为$2^{-\triangle\triangle Ct}$. △△Ct目的基因 = 每个标本的目的基因Ct值-此标本的内参基因Ct值, 引物序列见表1.

于治疗前后, 同上述方法制备上清, 用BCA试剂盒(英国Abcam公司产品)测定蛋白浓度, SDA-PAGE垂直电泳分离, 上样量为30 μg/孔, 转移蛋白质至PVDF膜, 10%脱脂奶粉(TTBS配制)的封闭液中, 4 ℃封闭过夜. 分别加入抗体稀释液为5%脱脂奶粉的NF-κB P50、P65单克隆抗体(英国Abcam公司产品)孵育, 室温孵育4 h, 用TTBS洗涤, 然后加入1:3000稀释的辣根过氧化物酶标记的抗鼠或抗兔的二抗室温孵育1 h, 用TTBS洗涤. 显色, 使用Gel-protein软件对条带进行半定量分析, 测出各

表 1 Real time-PCR引物序列及扩增产物长度

基因	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
NF-κB P50		
上游	AACCGCGAGAAGATG ACCCAGAT	140
下游	CAGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG	
NF-κB P65		
上游	ATGGGTTTACTGGAGTACCTTTC	153
下游	CTGTCTTCAATGCACTGGAATCTG	
β-actin		
上游	GATGCTCTGTACGGGAAGGTC	168
下游	TCCAGTTCCAGGCTGGTGT	

NF-κB P50: 核因子κB P50; NF-κB P65: 核因子κB P65; β-actin: β-肌动蛋白.

条带IOD值.

于治疗前后收集外周血2 mL后低速离心后留取清液, 使用酶联免疫吸附法对血清IL-1β、IL-8、TNF-α水平进行测量.

由专职医师操作, 采用上海维世康医用电子有限公司生产的ESE-360型胃镜, 分别于治疗前和治疗结束后1 mo, 观察所有受试者胃黏膜充血、水肿、糜烂、出血点情况.

根据胃镜检查结果及14C呼气试验结果进行疗效判定[9], 具体分为: 以14C呼气试验转阴, 胃镜下示黏膜恢复正常者为治愈; 以14C呼气试验转阴, 胃镜下病变黏膜范围较前减少2/3者为显效; 以14C呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围较前减少1/2者为有效; 以, 14C呼气试验阳性, 胃镜下病变黏膜范围未较前缓解1/2者为无效. 治愈、显效、有效三者合计为有效, 据此计算有效率.

记录两组患者治疗期间所出现的药物相关不良反应, 并于治疗结束后1 mo采用YH04AS型*H. pylori*检测仪(购自安徽养和医疗器械设备有限公司)进行14C尿素呼气实验, 以评估*H. pylori*根除情况, 根除率 = *H. pylori*转阴例数/总人数×100%.

统计学处理 利用SPSS 20.0软件分析, 计量资料经正态性检验符合正态性分布, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD. 进行两两比较时采用Dunnet-*t*检验, 组间各指标比较采用单因素方差分析. 计数资料采用率(%)表示, 应用χ^2检验分析, P<0.05提示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白表达比较 治疗前两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白比较均无统计学意义(1.95±0.46 *vs* 1.98±0.49, 1.70±0.40 *vs* 1.66±0.38, 3.28±0.70 *vs* 3.35±0.68, 2.96±0.64 *vs* 3.03±0.59); 治疗后, 两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(1.42±0.33 *vs* 1.10±0.24, 1.27±0.26 *vs* 0.87±0.17, 2.51±0.52 *vs* 1.94±0.28, 2.33±0.37 *vs* 1.77±0.23)(P<0.01), 见图1.

2.2 两组炎症反应指标比较 治疗前, 两组IL-1β、IL-8、TNF-α比较均无统计学意义(19.29±4.40 *vs* 19.71±4.18, 356.41±39.61 *vs* 354.52±39.70, 30.62±4.40 *vs* 29.88±4.49); 治疗后, 两组IL-1β、IL-8、TNF-α均呈下降趋势, 同时治疗组较对照组更低(11.50±3.40 *vs* 7.30±2.16, 237.70±27.72 *vs* 193.68±19.88, 19.30±3.41 *vs* 10.87±2.18)(P<0.01), 见图2.

2.3 两组胃镜下黏膜情况比较 治疗组胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血点好转例数均明显多于对照组, 组间比较具有统计学意义(P<0.05), 见图3.

2.4 两组临床疗效比较 治疗组治愈、显效、有效、无效分别为8例、10例、13例、1例, 其治疗总有效率为96.88%, 而对照组分别为4例、9例、12例、7例, 治疗总有效率为78.13%, 治疗组显著高于对照组(χ^2 = 5.14, P = 0.02), 见图4.

2.5 两组*H. pylori*根除率比较 治疗组*H. pylori*根除率高于对照组(93.75% *vs* 75.00%), 差异有统计学意义(χ^2 = 4.27, P = 0.04).

2.6 两组不良反应比较 64受试者全部完成试验, 且所有患者未曾出现严重不良反应.

3 讨论

第五次全国幽门螺杆菌感染共识亦提出将*H. pylori*相关性胃炎作为一种独立的疾病, 建议*H. pylori*感染者即便无消化不良症状亦应根除*H. pylori*[10]. 目前临床中多采用含铋剂的四联杀菌方法, 其在中国的根除率可达85%-94%[11]. 但这种方案临床疗效仍不尽如人意, 铋剂、四环素、呋喃唑酮等药物在某些地区不可获得, 且四联疗法中需口服两种广谱抗生素, 在推荐用于根除治疗的6种抗菌药物中, 部分患者存在不同程度的双重、三重、甚至四重耐药, 再加之我国*H. pylori*感染人口基数量大, *H. pylori*菌株的变异及抗生素滥用等因素的影响, 传统治疗*H. pylori*方法受到挑战[12]. 因此, 寻求安全、高效的抗*H. pylori*方案已成为国内外学者研究的热点.

在既往研究报道中, 二联疗法的临床价值可能被低估, 现阶段除了美国胃肠病学院(ACG)2017年临床指南[13]中提到二联疗法可以用于首次标准三联疗法根除*H. pylori*失败的补救治疗, 其他共识如中国*H. pylori*共识[14]、

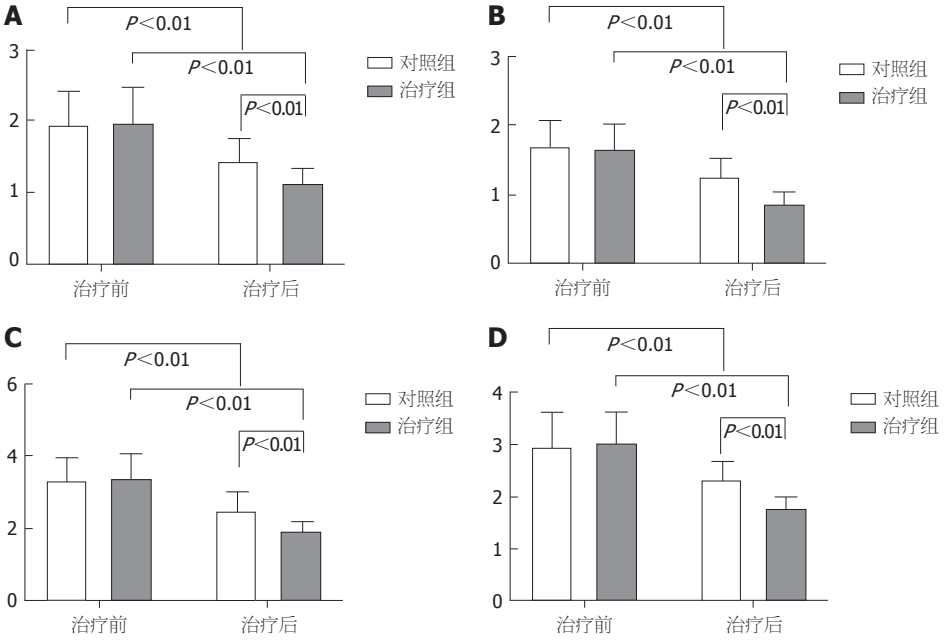


图 1　两组NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白表达比较. A: 两组NF-κB P50 mRNA水平的比较; B: 两组NF-κB P50蛋白水平的比较; C: 两组NF-κB P65 mRNA水平的比较; D: 两组NF-κB P65蛋白水平的比较. NF-κB P50: 核因子κB P50; NF-κB P65: 核因子κB P65.

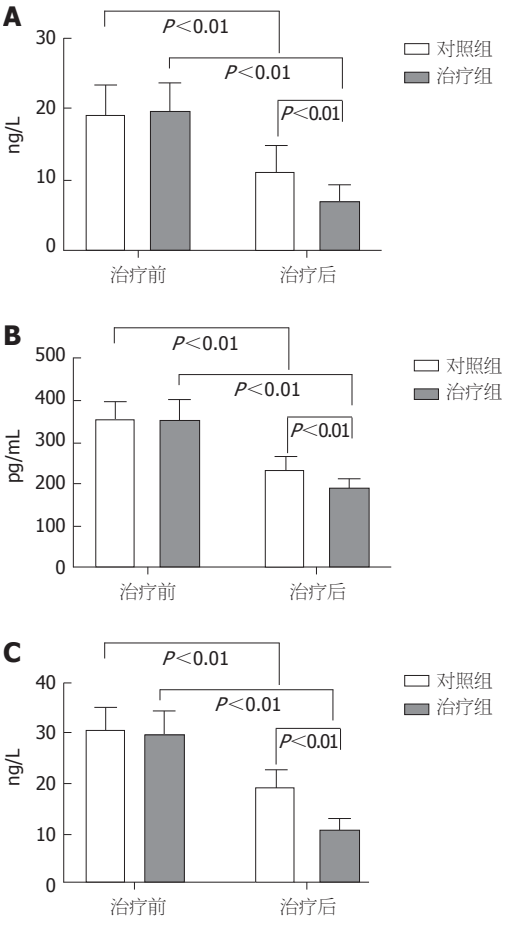


图 2　两组炎症反应指标比较. A: 两组IL-1β水平的比较; B: 两组IL-8水平的比较; C: 两组TNF-α水平的比较. IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-8: 白细胞介素-8; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

多伦多共识[15], 均未提及二联疗法. 韦丽秋等[16]进行一项单中心、开放、随机对照的非劣效性研究, 发现基于药理学和药物遗传学的优化的PPI-阿莫西林二联疗法不仅与含铋剂的四联杀菌方法疗效相当, 依从性好, 安全性好且不良反应更少. 近年来益生菌在辅助抗*H. pylori*治疗中的作用也日益受到临床关注, 其中思连康是一种对宿主有益的口服四联活菌制剂, 制剂中的双歧杆菌、乳酸菌等能与肠黏膜上皮表面特异性受体结合, 拮抗致病菌的生长, 恢复胃内微生物生态平衡, 有利于有害菌、毒素等物质排出体外[17]. 目前有关思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的相关研究临床涉及较少, 为了给后续同类患者的诊疗奠定实践基础, 本文在下文中进一步从治疗效果及可能作用机制展开论述.

本课题组经过临床观察发现: 治疗组较对照组在*H. pylori*改善根除率及胃镜下黏膜情况等方面均具有优势, 且前者在整体治疗效果方面更具有优势, 笔者分析原因可能是思连康能够通过免疫调节及信号通路调节等多条途径改善*H. pylori*相关性胃炎, 但仍需进一步扩大样本量进行验证. 近年来诸多研究学者从不同角度分析了*H. pylori*相关性胃炎的发病机制, 多数认为NF-κB信号通路的激活在该病的发生发展中起到重要作用[18,19]. 魏茜等[20]就对*H. pylori*感染后NF-κB具体活化及调控机制进行了阐明, 其结果显示*H. pylori*感染相关胃粘膜癌变早期NF-κB信号通路异常活化, 可能参与了胃黏膜癌变过程. 陈新怡等[21]的研究亦表明, NF-κB信号通路与药物

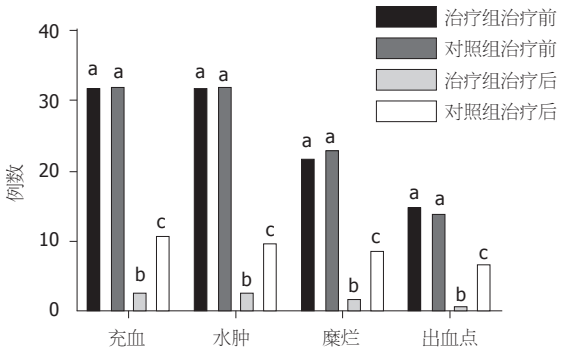


图 3　两组胃镜下黏膜情况比较. 不同字母间比较具有统计学意义, $P<0.05$.

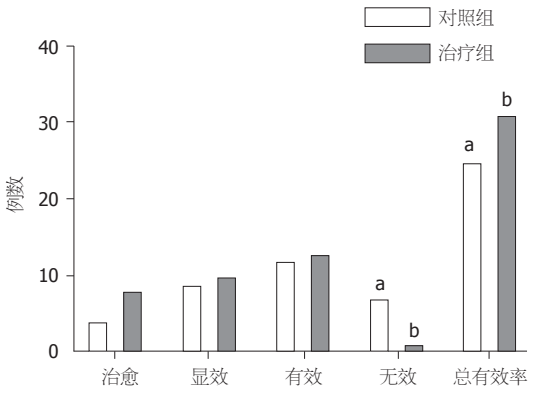


图 4　两组临床疗效比较. 不同字母间比较具有统计学意义, $P<0.05$.

治疗*H. pylori*相关性消化疾病密切相关. 据相关研究表明[22], NF-κB介导的信号通路是应激和炎症反应的调节中枢, 不仅可维持机体内环境的稳定, 又可介导病原特异性应答, 其家族成员包括c-Rel、RelB、P65、P50、P52. 正常生理条件下, NF-κB在细胞浆中以P50/P65二聚体形式存在, 这一异源二聚体亦是其发挥生物学功能的主要形式, 可与其抑制蛋白IκB结合, 滞留于细胞浆中且无转录活性[23]. 当病毒或细菌等外界刺激因素作用于细胞后, 局部组织内炎症介质含量增多, 可导致NF-κB的激活, 而源于炎症反应激活的NF-κB可使得炎症持续和放大, 从而引起*H. pylori*胃炎, 同时二者又可反馈激活IκB激酶复合物IKKs, 后者可磷酸化IκB氨基末端的2个丝氨酸残基(Ser32、Ser36), IκB蛋白从三聚体解离下来, 使P50及P65暴露, 继而NF-κB被释放并转移至细胞核内与目的基因结合, 启动TNF-α、IL-8、IL-1β、Bcl-2等靶基因转录[24]. Feige等[25]通过*H. pylori*感染胃上皮细胞发现NF-κB下游炎症相关因子如TNF-α、IL-8、IL-1β水平随病情进展不断升高, 形成“瀑布样效应”, 加重胃黏膜组织损伤, 进一步表明NF-κB信号通路参与*H. pylori*感染过程. 本研究通过进一步研究发现, 思连康联合优化二联疗法能够显著抑制NF-κB信号通路的活化且下调其下游炎症因子的表达, 这可能也是该方案改善*H. pylori*相关性胃炎患者临床症状的重要因素之一. 分析原因可能为思连康可使益生菌在肠道内定植、生长及繁殖, 以维持肠道正常结构及生理功能, 进一步增加巨噬细胞的活性、杀伤性细胞及T细胞的数量, 从而显著改善机体免疫机制失衡以及促炎因子/抗炎因子失衡.

4 结论

综上所述, 思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关. 但是, 本研究也有一定的局限性, 如医院条件有限使得样本量不够充足, 未对观察指标进行动态观察, 这些都可能是结果的潜在影响因素, 因此, 我们下一步的工作方向是大力提升实验室检测能力, 扩大样本量行分层分析, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持.

文章亮点

实验背景

当前, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的治疗, 面临着耐药率高、根除率低的困境, 14 d的铋剂四联疗法作为经验治疗的首选方案, 仍存在药物相关的副作用较多、方案较复杂、服药依从性差、药物成本较高等局限性, 因此探索一种根除率高、副作用较小、依从性较好的治疗*H. pylori*相关性胃炎的方案成为临床急需解决的问题.

实验动机

本研究为临床治疗*H. pylori*相关性胃炎提供一种新的方案, 即在质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和阿莫西林的二联疗法基础上, 加用益生菌进行治疗, 同时研究结果也为临床探讨这一方案的治疗效果以及其可能作用机制提供了重要数据参考.

实验目标

探究思连康联合优化二联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的治疗效果及对NF-κB炎症信号通路的影响.

实验方法

前瞻性的选取符合入选标准*H. pylori*相关性胃炎患者, 并采用随机数字表法分为两组, 比较两组临床疗效、胃黏膜改变情况、*H. pylori*根除率及药物相关不良反应情况, 同时测定两组治疗前后的IL-1β、IL-8、TNF-α以及NF-κB P50、P65 mRNA和蛋白水平.

实验结果

思连康联合优化二联疗法治疗可显著缓解*H. pylori*相关性胃炎症状, 疗效显著, 其机制可能与抑制NF-κB炎症信号通路的活化及炎性因子释放有关.

实验结论

结合前人经验, 艾司奥美拉唑+阿莫西林可作为根除*H. pylori*的经验性治疗的一线方案, 本研究提出在此优化二联疗法基础上加用思连康治疗*H. pylori*相关性胃炎, 不仅证实了此方案治疗效果确切高效, 且分析了其可能作用机制, 治疗*H. pylori*相关性胃炎提供了新的策略, 部分解决了目前一线治疗方案的不足, 尽可能避免了继发性耐药.

展望前景

我们下一步的工作方向可能分为几个方面: (1)确定二联疗法联合益生菌中每种药物的最佳剂量、给药频率以及疗程, 以达到最大疗效, 制定最优方案; (2)优化二联疗法中PPI的选择, 可以根据患者的*CYP2C19*基因或其他基因的不同基因型, 而个体化定制; (3)可以使用新型制酸剂沃诺拉赞, 在二联疗法中替代传统PPI用于治疗*H. pylori*; (4)进行多中心研究, 扩大样本量, 减少偏倚.

5 参考文献

1 赵宇阳, 李慧, 张艳. 胃及口腔幽门螺杆菌感染与慢性胃炎的相关性分析. 中国实验诊断学 2018; 22:507-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.03.045]
2 刘文忠. "第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告"解读. 胃肠病学 2017; 22: 321-324
3 刘文忠. "幽门螺杆菌胃炎京都全球共识"解读. 胃肠病学 2015; 10: 449-456
4 杜艳茹, 章蒙, 任玉青, 狄紫蕊, 任雪童, 王彦刚. 胃康安对幽门螺杆菌相关性胃炎患者血清胃泌素-17及胃蛋白酶原的影响. 中医杂志 2019; 60: 1051-1055 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.12.013]
5 Zhou L, Zhang J, Song Z, He L, Li Y, Qian J, Bai P, Xue Y, Wang Y, Lin S. Tailored versus Triple plus Bismuth or Concomitant Therapy as Initial Helicobacter pylori Treatment: A Randomized Trial. *Helicobacter* 2016; 21: 91-99 [PMID: 26104022 DOI: 10.1111/hel.12242]
6 Unge P, Gad A, Gnarpe H, Olsson J. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 167: 49-54 [PMID: 2617169 DOI: 10.3109/00365528909091311]
7 朱林文思, 薛锦慧, 熊华, 房静远. 注射用艾司奥美拉唑钠对大鼠胃酸分泌作用的影响. 中国新药杂志 2018; 27: 72-75
8 余国林. 双歧杆菌四联活菌片在首次根除幽门螺杆菌失败胃溃疡患者中的应用. 中国微生态学杂志2019; 31: 70-73 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.04.047]
9 李霞. 布拉酵母菌散荆花胃康胶丸联合标准四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性胃炎及十二指肠溃疡疗效观察. 中国药物与临床 2018; 18: 102-103 [DOI: 10.11655/zgywylc2018.04.047]
10 吕农华, 谢川. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告的背景与亮点. 上海医学 2017; 40: 717-719
11 Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153 [PMID: 20525969 DOI: 10.1136/gut.2009.192757]
12 Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, Wu JY, Leow AHR, Goh KL, Das R, Lu H, Lin JT, Tu YK, Yamaoka Y, Wu MS; Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 707-715 [PMID: 28781119 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30219-4]
13 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
14 Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, Chen Y, Wang JB, Du YQ, Lu NH; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori and Peptic Ulcer. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2018; 23: e12475 [PMID: 29512258 DOI: 10.1111/hel.12475]
15 Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for Helicobacter pylori infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]
16 韦丽秋, 辛洪杰, 白杨, 曹凤华. 改良二联七天疗法在根治幽门螺杆菌感染初治患者中的疗效研究. 现代消化及介入诊疗 2019; 24: 1218-1223 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.002]
17 赵雪莲, 王西阁, 宋丽丽, 梁宇, 李四保, 臧文涛. 微生态制剂对急性淋巴细胞白血病患儿化疗所致免疫抑制及胃肠功能紊乱的影响. 广东医学 2019; 40: 1462-1466 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20186603]
18 吴琼, 莫非, 孙朝琴, 罗昭逊, 张姝, 张梦薇, 江明礼. 头花蓼调控H.pylori相关性胃炎信号通路的作用机制. 医学研究生学报 2018; 31: 578-583 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.06.004]
19 孙波, 周方, 李小芹. 幽门螺旋杆菌感染患儿胃黏膜组织中miR-146a表达及与TLR4/NF-κB信号通路的相关性. 重庆医学 2018; 47: 4234-4237 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.33.009]
20 魏茜, 余树林, 黄宜峰. 胃癌组织中P53、IL-1β、NF-κB的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析. 中国中西医结合消化杂志 2019; 54: 915-920
21 陈新怡, 宋厚盼, 陈小娟, 曾梅艳, 杨焘, 林也, 刘恒铭, 冯瑶. 黄芩-黄连药对治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的核心基因与关键microRNA筛选研究. 天然产物研究与开发2020; 9: 1456-1469 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.9.002]
22 贺娜, 胡辉歌, 麻婧, 钱美睿, 曹莹, 吴开春. TLR4/NF-κB信号通路分子在胃癌中的表达及其与胃癌临床病理特征的相关性. 胃肠病学 2018; 23: 88-91
23 沈书旭. 幽门螺杆菌通过NF-κB信号通路调控胃上皮细胞自噬及凋亡的机制研究. 安徽医药 2018; 22: 1058-1063 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.014]
24 谭林, 王骞, 屈伟明, 艾琼嘉, 陈维顺, 黄美园. 胃癌组织中幽门螺杆菌感染和p-p65, EMT相关蛋白的表达及临床意义. 现代消化及介入诊疗2019; 98: 1245-1251 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.007]
25 Feige MH, Vieth M, Sokolova O, Täger C, Naumann M. Helicobacter pylori induces direct activation of the lymphotoxin beta receptor and non-canonical nuclear factor-kappa B signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2018; 1865: 545-550 [PMID: 29329668 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2018.01.006]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 138-145

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.138

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析

楼婷婷

楼婷婷, 义乌市中心医院, 浙江省义乌市 322000

楼婷婷, 护师, 主要从事肝胆胰脾术后护理方向的研究.

作者贡献分布: 课题设计、文献搜集、数据分析和文章起草、文章修改均由楼婷婷完成.

通讯作者: 楼婷婷, 护师, 322000, 浙江省金华市义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院. loutigntingtou@163.com

收稿日期: 2020-11-24
修回日期: 2020-12-09
接受日期: 2020-12-25
在线出版日期: 2021-02-08

Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation

Ting-Ting Lou

Ting-Ting Lou, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ting-Ting Lou, Primary Nurse, Yiwu City Central Hospital, No. 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. loutigntingtou@163.com

Received: 2020-11-24
Revised: 2020-12-09
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Based on the domestic and foreign research on the application of quality control circle (QCC) in interventional therapy of liver cancerapy, we conducted a meta-analysis on its effects to provide nursing workers with evidence on its applications in nursing work.

AIM

To systematically evaluate the effects of QCC in the nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation by using evidence-based medicine.

METHODS

China HowNet, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library, and EMBASE were searched to retrieve the relevant literature on QCC activity intervention for patients with liver cancer undergoing interventional surgery from June 2010 to June 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was selected, the data were extracted, and the literature quality was evaluated. Revman 5.3 software was used for meta-analysis.

RESULTS

A total of 60 articles were retrieved in this study, and eight were finally included after screening. The results of meta-analysis showed that QCC activity intervention could significantly improve patient satisfaction (odds ratio [OR] = 6.57, 95% confidence interval [CI]: (4.04-10.68, $P < 0.00001$) and awareness of health knowledge among patients (OR = 5.73, 95%CI: 3.74-9.83, $P < 0.00001$), and decrease postoperative anorexia (OR = 0.37, 95%CI: 0.21-0.68, $P = 0.001$), fever (OR = 0.42, 95%CI: 0.26-0.67, $P = 0.0003$), abdominal pain (OR = 0.36, 95%CI: 0.21-0.62, $P = 0.0003$), and nausea and vomiting (OR = 0.37, 95%CI: 0.221-0.61, $P < 0.0001$).

CONCLUSION

For patients with liver cancer after interventional surgery, QCC activity intervention could improve patientg satisfaction and awareness of health knowledge and reduce the surgical complications.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Intervention; Quality control circle; Application effect; Meta-analysis

Citation: Lou TT. Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 138-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.138

摘要

背景

本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

目的

运用循证医学方法系统评价品管圈在肝癌介入手术患者护理中的应用效果.

方法

检索从2010-06/2020-06国内外有关肝癌介入手术患者运用品管圈的相关文献. 主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、维普、万方, 国外数据库: PubMed、The Cochrane Library、Embase. 按照纳入和排除标准选取文献、文献中数据提取、文献质量评价后运用Revman 5.3软件进行Meta比较分析.

结果

本研究共检索出60篇文献, 经过筛选后共选出8篇文献, Meta分析结果表明: 运用品管圈能够提高患者满意度[OR: 6.57, 95%CI(4.04 ,10.68), *P*<0.00001]、患者健康教育知晓情况[OR: 5.73, 95%CI(3.74 ,9.83), *P*<0.00001]、降低术后食欲减退[OR: 0.37, 95%CI(0.21 ,0.68), *P* = 0.001]、发热[OR: 0.42, 95%CI(0.26 ,0.67), *P* = 0.0003]、腹部疼痛[OR: 0.36, 95%CI(0.21 ,0.62), *P* = 0.0003]、恶心呕吐[OR: 0.37, 95%CI(0.221 ,0.61), *P*<0.0001], 以上差异均有统计学意义.

结论

对于肝癌介入术后的患者, 运用品管圈可提高患者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 介入; 品管圈; 应用效果; Meta分析

核心提要: 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

文献来源: 楼婷婷. 品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 138-145
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/138.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.138

0 引言

肝癌是消化内科, 肝胆外科,肿瘤科最为常见的疾病之一, 在全世界所有住院患者中, 并且由于人们饮食生活习惯的改变, 肝癌的发病率呈逐年递增的趋势[1]. 目前针对肝癌的治疗主要以手术治疗为主, 随着医学技术的飞速发展, 肝癌介入治疗已经广泛运用于肝癌治疗中[2]. 对于肝癌介入术的患者, 疾病恢复期是一个重要的环节, 然而较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应[3], 这样极大的影响患者的预后, 因此, 对于肝癌介入手术的患者, 辅助以良好的护理干预措施就显得尤为重要, 但目前常规护理措施效果一般, 备受质疑.

品管圈是指由工作环境, 工作性质相似或者互补的医护工作者自建团体, 共同协商解决护理工作中出现的问题, 进而提高护理质量. 目前已有研究发现[4], 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 检索国内外公开数据库: 中国知网、万方数据库、维普数据库、Pubmed、Embase、The Cochrane Library. 检索时间为2010-06/2020-06. 检索词主要为: “Liver cancer”、“Malignant tumor of liver”、“Quality control circle”、“QCC”、“PDCA”、“Interventional therapy”和“肝癌”、“肝恶性肿

瘤”、“品管圈”、“戴明环”、“介入治疗”. 检索员至少为2人, 检索语种主要为英文和中文. 对于检索策略则运用主题词和自由词相结合的方法, 经反复预检后确定关键词, 逐一检索各数据库. 并对已纳入文献及相关综述的参考文献进行手工检索.

纳入标准: 2010-06/2020-06国内外关于比较肝癌介入手术患者运用品管圈活动干预及常规护理干预的效果的文献.

排除标准: (1)研究类型为综述、会议记录、个案报道、经验总结等文献; (2)重复发表、信息不全、数据不可靠或通过各种方法无法获得全文的文献; (3)非中英文文献.

1.2 方法 干预方法: 各文献中运用品管圈干预的患者为试验组; 常规护理未进行品管圈干预的患者为对照组, 且各文献中两组患者在一般资料方面如: 年龄、性别、基础疾病、疾病本身严重程度等方面差异无统计学意义, 试验组和对照组具有可比性. 干预组中具体干预方法为: (1)组建品管圈, 确定圈名和品管圈主题. 对于科室所有护理人员进行品管圈知识考核培训, 考核合格者进入品管圈, 采用头脑风暴法, 集思广益, 确定品管圈主题及圈名; (2)拟定计划: 圈员定期组织内部会议, 各个圈员通过上网搜集相关文献等方法, 详尽了解品管圈的注意事项及肝癌介入术后常见的并发症. 采用批判性思维的方法制定详尽的护理方案; (3)现状调查、要因分析、设定目标值: 对于肝癌介入术后患者常见的并发症及护理要点及存在的问题进行详尽的调查, 并分析以上情况产生的原因, 将其归类到人、物、法三个层面, 利用鱼骨图, 根据80/20原则明确要因. 最后根据品管圈小组成员护理能力和经验, 结合肝癌介入患者护理需求、愿望与价值, 进行优化筛选比对后, 设定目标值; (4)改进措施: 通过结合护理人员护理能力及患者的实际需求并查询相关资料最终制定出相关问题的整改措施.

结局指标: 护理满意度情况, 健康教育知晓情况, 术后并发症情况: 食欲减退情况、发热情况、腹部疼痛情况、恶心呕吐情况.

1.3 相关文献评价 以Cochrane系统评价手册为文献评价标准, 由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对, 对于结论不一致的文献, 通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论. 随机对照试验评价标准主要包括6个方面并采用牛津评分系统(Jadad评分): (1)实验类型; (2)对于失访患者的描述情况; (3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)随机分配方法; (5)分配方案隐藏. 非随机对照试验评价标准主要包括以下12个方面并采用MINORS 评分: (1)是否明确研究目的及方向; (2)纳入的患者是否具有连贯性; (3)是否按照预期的结果进行数据收集; (4)研究的指标是否能够反映研究的目的; (5)对于研究指标的评价是否客观; (6)随访的时间是否充足; (7)随访率是否大于95%; (8)是否对于样本量进行估算; (9)对照组的选择是否恰当; (10)对照组是否同步; (11)组与组之间基线是否可比; (12)所运用统计学分析是否恰当.

统计学处理 用RevMan 5.3进行Meta分析, 主要用I^2来评价异质性大小. 当I^2＜50%, P＞0.1时, 则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在, 此时Meta分析采用固定效应模型. 然而当I^2≥50%, P≤0.1时, 则提示异质性较高, 此时Meta分析采用随机效应模型, 最终运用漏斗图进行偏倚评价.

2 结果

2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况 按照以上关键词搜索各个数据库, 得出总文献60篇, 将所有的重复文献, 会议记录, 系统评价及综述剔除后得到文献20篇, 再通过文章标题、摘要及全文后最终得到8篇文献[5-12]. 实验组共479例研究对象, 对照组共468例研究对象, 2篇文献实验方法为随机对照实验, 其余6篇为非随机对照实验. 具体搜索过程详见流程图1, 各文献基本情况详见表1.

2.2 Meta分析情况 护理满意度情况: 共纳入8篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.25, I^2 = 2%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 6.57, 95%CI(4.04, 10.68), P<0.00001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图2.

健康教育知晓情况: 共纳入5篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.98, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 5.73, 95%CI(3.74, 9.83), P<0.00001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图3.

术后食欲减退情况: 共纳入3篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.83, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.37, 95%CI(0.21, 0.68), P = 0.001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图4.

术后发热情况: 共纳入4篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.81, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.42, 95%CI(0.26, 0.67), P = 0.0003, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图5.

术后腹部疼痛情况: 共纳入3篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.59, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR:

表 1 文献基本情况

纳入研究	品管圈周期(mo)	样本量(品管圈组例数/非品管圈组例数)	分组方法	结局指标	质量评价	文献来源
兰建芸[5]等2014	36	84/84	非随机对照试验	健康教育达标率, 护理工作满意度	MINORS 14分	中国
韩方方[6]等2017	12	38/38	非随机对照试验	健康知识达标率, 护理工作满意度	MINORS 15分	中国
张延藏[7]等2019	12	63/62	非随机对照试验	并发症发生率, 健康教育达标率, 护理满意度	MINORS 13分	中国
王修[8]等2019	12	40/40	非随机对照试验	术后并发症, 护理工作满意度	MINORS 12分	中国
秦怀杰[9]等2018	11	68/68	非随机对照试验	术后并发症, 护理工作满意度, 无形成果	MINORS 11分	中国
叶妙佳[10]等2017	36	110/100	非随机对照试验	护理工作满意度, 健康教育达标率	MINORS 13分	中国
彭芳[11]等2018	10	37/37	随机对照试验	护理工作满意度, 健康知识掌握情况	Jadad 2分	中国
温晓娟[12]等2020	24	39/39	随机对照试验	患者满意度, 疾病知识了解程度, 术后并发症	Jadad 2分	中国

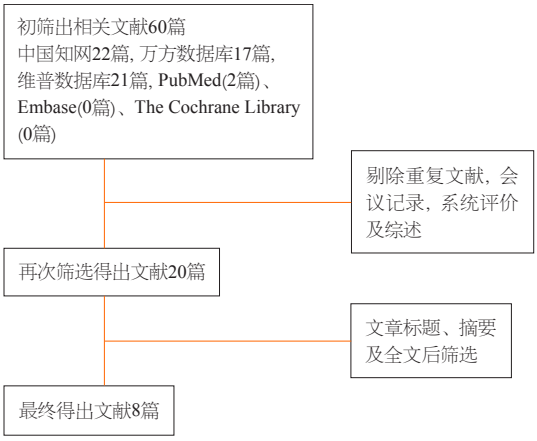


图 1 文献检索流程图.

0.36, 95%CI(0.21, 0.62), P = 0.0003, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图6.

术后恶心呕吐情况: 共纳入4篇文献, 对实验组和对照组组间异质性检测得出P = 0.79, I^2 = 0%, 不存在异质性, 则用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示OR: 0.37, 95%CI(0.221, 0.61), P<0.0001, 两组差异有统计学意义(P<0.05). 具体详见图7.

2.3 发表偏倚评价 各个研究漏斗图提示: 散点基本对称并且呈倒漏斗状分布, 故漏斗图提示无发表偏倚. 具体详见图8.

3 讨论

肝癌介入治疗作为一种新兴的肝癌治疗方式, 目前已广泛运用于临床工作中, 肝癌介入通过局部动脉栓塞, 可将肿瘤细胞杀死, 具有创伤小, 可重复性等特点, 但较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应[3]. 本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究的基础上, 对于其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

3.1本研究的Meta分析结果 本研究共纳入8篇文献, 实验组共479例研究对象, 对照组共468例研究对象. 实验组患者从护理满意度情况、健康教育知晓情况、手术并发症情况均好于对照组, 以上均有统计学差异(P<0.05).

3.2 品管圈可提高患者护理满意度 患者通常护理满意度较低的原因主要有: (1)对于肝癌有一种恐惧的心理, 这样以来很多患者都存在抑郁焦虑的情绪, 严重影响治疗效果, 进而降低护理满意度; (2)护理日常工作非常繁琐, 护理人员无法耐心和患者沟通, 这样容易引起患者不满情绪. 品管圈作为一种较为先进的持续护理质量改进理念, 通过先进的护理管理理念, 积极调动圈员, 一线护理人员, 甚至是一线医师的积极性, 更深一步的发现问题, 积极进行相关讨论并有效的解决问题, 主要措施包括: (1)心理护理: 护理人员无时不刻注重与患者沟通, 了解患者心理问题并进行讨论制定相应的心理护理方案, 给与患者鼓励, 提高患者信心; (2)健康宣教: 制定详尽的健康宣教手册, 让患者更加容易了解疾病相关知识, 更好的配合治疗; (3)自我护理: 护理人员正确指导患者进行自我护理, 及时发现不适之处, 同时及时与护理人员沟通. 这样通过以上方法能够应用品管圈活动能够实现护患的有效沟通, 进一步增强患者的信任感, 提高护理满意度[13-15].

3.3 品管圈可提高患者健康教育知晓情况 品管圈理念强调圈员全体动员, 全体合作, 大幅度调动圈员工作积极性, 让圈员能够主动的参与进来, 进而享受更高的主动权, 管理权等. 积极开展品管圈能够提高护理人员主动解决问题的积极性, 提高护理执行力, 并且能主动的对于护理的问题进行参与, 这样通过开展圈内讨论活动, 集思广益, 能让圈员有较大的成就感, 激发工作

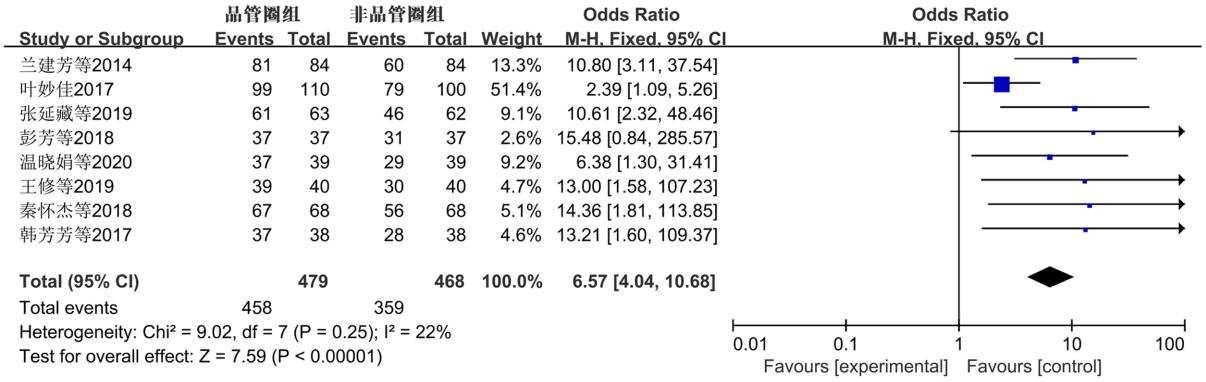


图 2 护理满意度情况. 品管圈组护理满意度情况好于非品管圈组$P<0.05$.

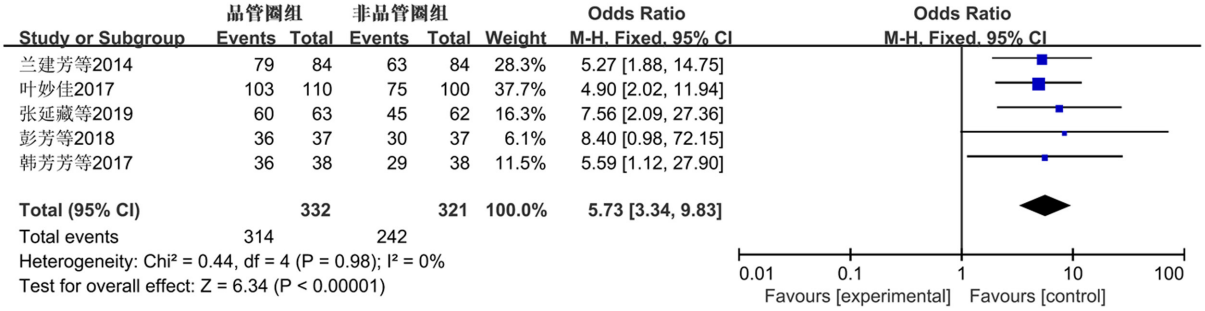


图 3 护理满意度情况 健康教育知晓情况. 品管圈组健康教育知晓情况好于非品管圈组$P<0.05$.

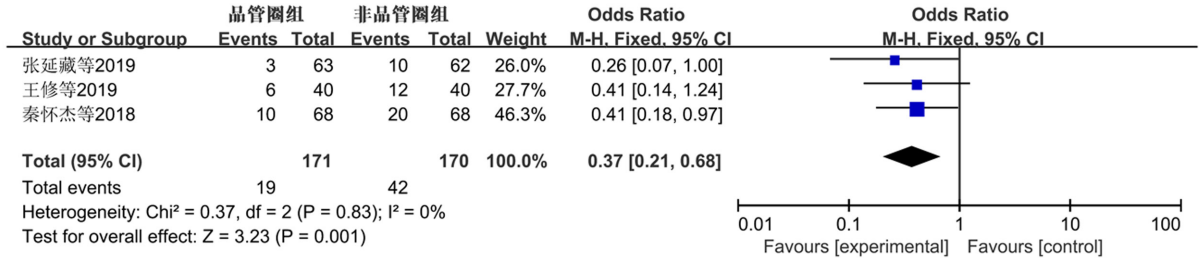


图 4 食欲减退情况. 品管圈组食欲减退情况好于非品管圈组$P<0.05$.

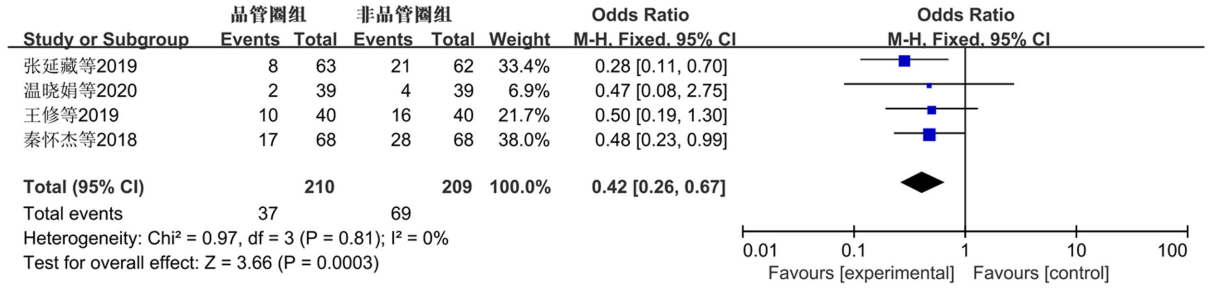


图 5 发热情况. 品管圈组发热情况好于非品管圈组$P<0.05$.

热情, 高质量的完成护理任务. 护理人员通过品管圈可明确患者健康教育知晓率低的原因并制定相应的解决措施, 这样能明显提高患者健康教育知晓率. 在品管圈中, 各个圈员通过鱼骨图的方法, 仔细分析患者健康教育知晓率低的原因, 主要包括以下3点: (1)对于肝癌的相关知识较为缺乏; (2)治疗费用高, 治疗效果不佳; (3)病房条件有限, 环境差, 无法正常休息等. 圈员通过圈内讨论, 以批判性思维的方案, 集思广益制定相应的措

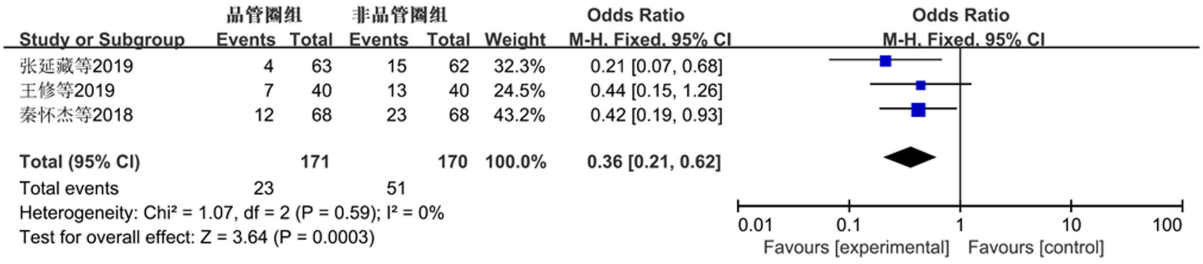


图 6　腹部疼痛情况. 品管圈组腹部疼痛情况好于非品管圈组P<0.05.

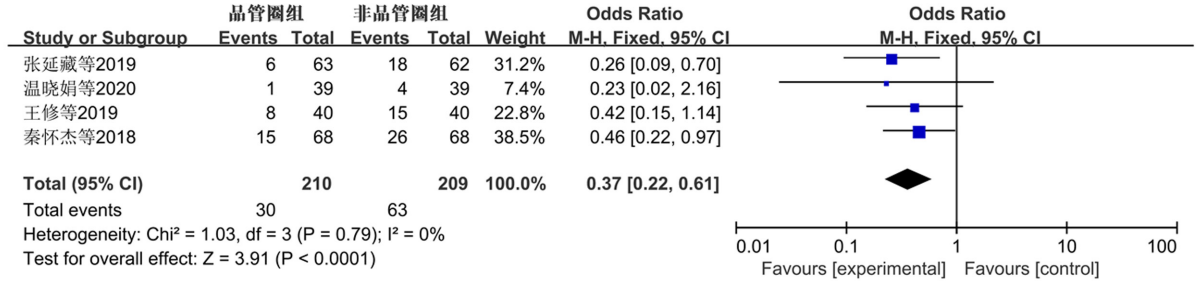


图 7　恶心呕吐情况. 品管圈组恶心呕吐情况好于非品管圈组P<0.05.

施, 主要包括: (1)从患者入院开始护理人员需要详尽的向患者介绍医院环境, 科室制度, 主治医生及主管护士情况, 并且积极鼓励患者将自己想法表达出来; (2)对于住院的详细流程, 手术费用, 护理费用, 住院时间等进行详细的介绍, 积极与患者家属沟通, 让患者家属鼓励患者; (3)指导患者服用药物时间方式等, 告知患者药物不良反应, 并在患者出院后告知联系方式, 如何在家中护理, 定期电话随访并告知复查时间等; (4)指导患者合理饮食, 根据患者自身情况补充相应的热卡, 氨基酸, 脂肪等, 确保患者有足够的热量提供; (5)正确指导患者运动, 根据患者实际情况, 对患者进行有氧运动指导, 这样可以增强抵抗力, 改善生活规律[16,17]. 这样通过详尽的原因分析及解决措施能明显改善患者健康教育知晓率.

3.4 品管圈降低手术并发症　肝癌介入本身是一种侵入性操作, 加之患者本身的心理因素, 故术后出现并发症也是较为常见的. 因此在治疗肝癌本身的同时, 辅助以高质量的护理也是十分必要的, 常规的护理模式可能存在单一, 效果差等缺点, 将品管圈运用于肝癌介入手术护理中, 能够有效的解决护理中存在的问题, 同时能够保证护理质量的高效性和持续性. (1)术后发热: 肝癌介入患者术后出现发热的原因通常是因为肿瘤坏死物质吸收导致, 体温＜38.5 ℃时鼓励患者多饮水, 每日饮水量大于等于3000 mL, 暂不用药物治疗; 体温≥38.5 ℃需用抗生素、退热药物并辅助以物理降温的方法; (2)恶心呕吐: 在传统护理的基础上, 术中术后适当予以止吐药物减少患者胃肠道反应, 同时辅助以心理干预、暗示疗法等措施调节患者情绪, 减轻患者恶心呕吐情况; (3)腹部疼痛: 手术反应、术后制动灯原因均为腹部疼痛的常见原因, 对于腹痛的患者, 需要加强鼓励, 耐心告知患者注意事项, 辅助以音乐疗法、放松锻炼等. 对于疼痛无法耐受的患者可适当辅助以止痛药物治疗; (4)食欲不振: 术前3 d鼓励患者加强营养可以增加患者对于手术的耐受力, 肝癌介入术后无需禁食24 h, 尽早开通肠内营养, 以高热量、高蛋白饮食为主, 少食多餐, 同时辅助以促进胃肠蠕动药物治疗[18-20]. 通过分析问题产生的原因, 制定相应的方案, 进而降低并发症的发生.

3.5 本研究的优势及劣势、对未来的展望　本研究的优势在于, 对于纳入的文献Meta森林图显示, 结果异质性较低. 漏斗图无明显偏倚.

本研究的不足之处在于, 研究者搜索国外数据库未检索出符合标准的文献, 此次文献纳入的较多中文文献, 且纳入文献的样本量均较少, 且发表的杂志一般. 此次研究本作者采用主题词及自由词联合检索方式, 但由于主题词及自由词表述多样, 可能无法对于各个表述进行文献检索, 故可能存在主题词及自由词漏选导致研究文献数目少的情况, 且无法对每一篇文献进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验以及荟萃分析的出现.

4 结论

综上所述, 对于肝癌介入术后的患者, 品管圈可提高患

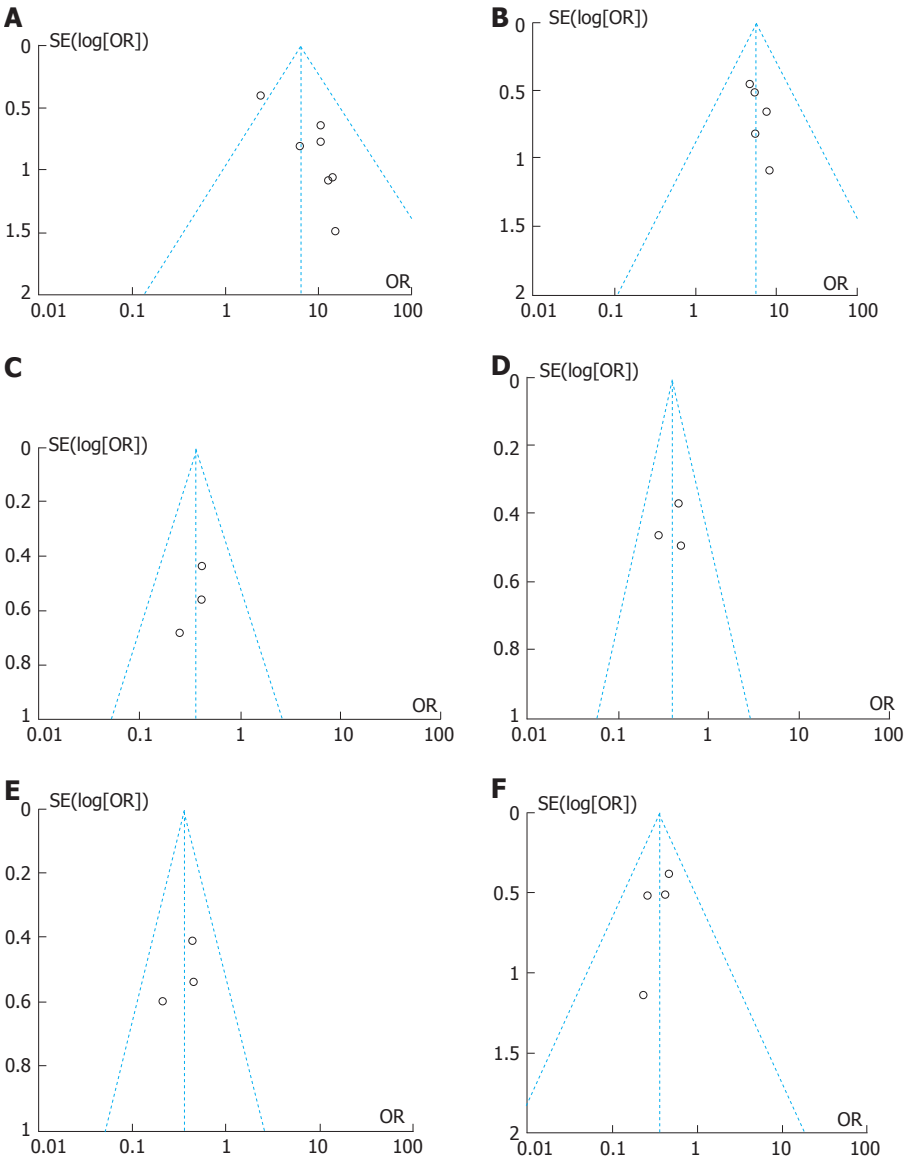


图 8　各研究漏斗图. A: 护理满意度情况漏斗图; B: 健康教育知晓情况漏斗图; C: 食欲减退情况漏斗图; D: 发热情况漏斗图; E: 腹部疼痛情况漏斗图; F: 恶心呕吐情况漏斗图.

者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

文章亮点

实验背景

肝癌是消化内科, 肝胆外科, 肿瘤科最为常见的疾病之一, 在全世界所有住院患者中, 由于人们饮食生活习惯的改变, 肝癌的发病率呈逐年递增的趋势. 目前针对肝癌的治疗主要以手术治疗为主, 随着医学技术的飞速发展, 肝癌介入治疗已经广泛运用于肝癌治疗中. 对于肝癌介入术的患者, 疾病恢复期是一个重要的环节, 然而较多患者在治疗期间因为疾病本身、手术等原因, 较容易出现抑郁、焦虑等不良情绪, 同时也容易出现各种不良反应, 这极大的影响患者的预后, 因此, 对于肝癌介入手术的患者, 辅助以良好的护理干预措施就显得尤为重要, 但目前常规护理措施效果一般, 备受质疑.

实验动机

目前已有研究发现, 品管圈作为一种新型护理质量控制的理念, 应用于肝癌介入术后有效改善患者预后. 但由于各个研究中进行干预措施的具体方法和步骤差异较大, 评价指标之间差异较大且已发表研究中样本量太少, 导致研究缺乏全面性.

实验目标

本研究结合国内外关于品管圈应用于肝癌介入术的研究, 对其应用效果进行Meta分析, 进而为广大护理工作

者在护理工作中提供循证医学相关的依据.

实验方法

检索从2010-06/2020-06国内外有关肝癌介入手术患者运用品管圈的相关文献. 主要数据库包括: 国内数据库: 中国知网、维普、万方, 国外数据库: PubMed、The Cochrane Library、Embase. 按照纳入和排除标准选取文献、文献中数据提取、文献质量评价后运用Revman 5.3软件进行Meta比较分析.

实验结果

本研究共检索出60篇文献, 经过筛选后共选出8篇文献, Meta分析结果表明: 运用品管圈能够提高患者满意度[OR: 6.57, 95%CI(4.04 ,10.68), P<0.00001]、患者健康教育知晓情况[OR: 5.73, 95%CI(3.74, 9.83), P<0.00001]、降低术后食欲减退[OR: 0.37, 95%CI(0.21, 0.68), P = 0.001]、发热[OR: 0.42, 95%CI(0.26, 0.67), P = 0.0003]、腹部疼痛[OR: 0.36, 95%CI(0.21, 0.62), P = 0.0003]、恶心呕吐[OR: 0.37, 95%CI(0.221, 0.61), P<0.0001], 以上差异均有统计学意义.

实验结论

对于肝癌介入术后的患者, 运用品管圈可提高患者护理满意度、患者健康教育知晓情况、降低手术并发症.

展望前景

希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随访时间长、随机的对照实验以及荟萃分析的出现.

5 参考文献

1 de Oliveria Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Glob Infect Dis* 2009; 1: 33-37 [PMID: 20300384 DOI: 10.4103/0974-777X.52979]

2 Hou W, Zhu X. Extra vascular interventional treatment of liver cancer, present and future. *Drug Discov Ther* 2015; 9: 335-341 [PMID: 26632542 DOI: 10.5582/ddt.2015.01049]

3 Zhou YX, LU CY, Pan B, MU XF, Liu LX. The Progress of Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Cancer. *Progress in Modern Biomedicine* 2015

4 王文娟. 品管圈活动在肝癌介入术患者护理中的应用效果. 中国保健营养 2020; 30: 196

5 兰建芸, 周云英, 杜宁. 品管圈活动在肝癌介入患者护理中的应用效果. 中国当代医药 2014; 31: 116-117

6 韩方方. 品管圈活动在肝癌介入患者护理中的应用体会. 人人健康 2017; 12: 162-162

7 张延藏, 段旭华, 周纪妹. 品管圈护理在接受介入治疗的肝癌患者中的应用. 河南医学研究 2019; 28: 4413-4414

8 王修, 李玉权, 林鹤. 探讨品管圈在降低肝癌介入术后并发症患者中的应用效果. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 283-284

9 秦怀杰, 苏淑华. 品管圈在降低肝癌介入患者术后并发症中的应用效果. 护理实践与研究 2018; 15: 67-69

10 叶妙桂. 品管圈在肝癌介入术患者护理中的应用效果观察. 中国医药指南2017; 25: 252-253

11 彭芳, 江光文. 品管圈在肝癌介入术患者护理中的应用效果观察. 中国继续医学教育 2018; 10: 167-169

12 温晓娟, 朱志梅. 品管圈活动在肝癌介入术治疗患者中的应用. 中国当代医药 2020; 27: 80-82

13 Hussain Z, Quigley EM. Gastrointestinal issues in the assessment and management of the obese patient. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2007; 3: 559-569 [PMID: 21960865]

14 Chen H, Liao W, Wang T, Xia J, Cui F, Chen Z, Xing T, Huang Y, Feng X, Xiang P. [Application of Quality Control Circle in Reducing Incidence of Leakage in Digestive Endoscopy]. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi* 2018; 42: 384-387 [PMID: 30358359 DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2018.05.021]

15 Yan YZ, Yang HZ, Zhao JX, Xia R. A Quality Control Circle Process to Reduce Blood Culture Contamination Rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40: 119-120 [PMID: 30449290 DOI: 10.1017/ice.2018.271]

16 Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6113-6122 [PMID: 24876733 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6113.]

17 Cianchi F, Staderini F, Badii B. Single-incision laparoscopic colorectal surgery for cancer: state of art. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6073-6080 [PMID: 24876729 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6073.]

18 Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol* 2018; 19: e305-e316 [PMID: 29893262 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30348-6.]

19 Chen P, Yuan T, Sun Q, Jiang L, Jiang H, Zhu Z, Tao Z, Wang H, Xu A. Role of quality control circle in sustained improvement of hand hygiene compliance: an observational study in a stomatology hospital in Shandong, China. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 54 [PMID: 27980731 DOI: 10.1186/s13756-016-0160-1.]

20 潘月波, 乔世丹. 品管圈管理在肿瘤患者疼痛护理中的运用. 中国医院管理 2017; 37: 67-68

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 146-151

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.146

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

文献综述 REVIEW

饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展

刘 畅, 吴 慧, 范 恒

刘畅, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430030

吴慧, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

刘畅, 主要从事消化疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81774093.

作者贡献分布: 本文综述由刘畅与吴慧完成; 范恒负责校审.

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-11-20
修回日期: 2020-12-05
接受日期: 2020-12-21
在线出版日期: 2021-02-08

Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota

Chang Liu, Hui Wu, Heng Fan

Chang Liu, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hui Wu, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No.81774093.

Corresponding author: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Road, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-11-20
Revised: 2020-12-05
Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-02-08

Abstract

The pathogenesis of ulcerative colitis is closely related to the complex interaction between heredity, environment, and intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis is not only the cause of ulcerative colitis, but also the pathological result of ulcerative colitis. Dietary therapies have been found to modulate the microbiota to alter the effects of environmental factors on ulcerative colitis. Dietary pattern is related to the pathogenesis, development, and prognosis of ulcerative colitis, and the role of diet in ulcerative colitis has attracted more and more attention. This article reviews the mechanisms by which dietary therapy treats ulcerative colitis with regard to regulating the brain-gut functional axis, regulating the immune function, and protecting the intestinal mucosal barrier by modulating intestinal microbiota.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Dietary therapy; Ulcerative colitis

Citation: Liu C, Wu H, Fan H. Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 146-151
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/146.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.146

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病与遗传、环境和肠道微生物群之间的复杂相互作用密切相关. 肠道菌群失调既是溃疡性结肠炎的发病原因, 又是溃疡性结肠炎的病理结果. 研究发现, 饮食疗法能调节微生物群以改变环境因素对溃疡性结肠炎的影响. 饮

食方式与溃疡性结肠炎的发病、发展及预后整个过程均有关, 在溃疡性结肠炎中的影响也愈渐受到广泛关注. 本文就饮食疗法能通过肠道菌群调节脑-肠功能轴、调节免疫功能、保护肠黏膜屏障来治疗溃疡性结肠炎的机制作一综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 饮食疗法; 溃疡性结肠炎

核心提要: 饮食疗法不仅可以给溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者提供营养支持, 还能通过调节肠道菌群以调节脑-肠功能轴、保护肠黏膜、调节免疫功能来治疗UC. 饮食疗法因其副作用小, 价格低, 可以长期用于辅助治疗UC, 从而减少对药物的依赖性.

文献来源: 刘畅, 吴慧, 范恒. 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 146-151

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/146.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.146

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为一种非特异性炎症性疾病, 以腹痛、腹泻、大便夹有黏液脓血为主症, 属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种. UC的发病率逐年升高, 已演变成一种全球性疾病. 其中, 欧美人群UC发病率高于亚洲人群, 这与西方人低纤维、高蛋白的饮食习惯有关, 且长期患有溃疡性结肠炎人群发生结肠癌类疾病风险更高[1]. 研究已经证明UC发病与多种因素有关, 如饮食、情绪、免疫失调、肠道菌群失调、遗传因素[2-5]. 临床多以氨基水杨酸和糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂来治疗该病, 但易产生依赖性且副作用大. 近年来, 益生菌[6,7]、饮食疗法[8]和粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)[9]等干预措施兴起, 用来治疗UC, 临床疗效显著, 副作用小, 其作用的关键机制就在于调节肠道菌群. UC患者经常询问医生需要注意什么饮食禁忌, 往往只得到清淡饮食的回答, 多是由于医师忽视了饮食调养的重要性, 也缺乏相关的营养学专科知识. 而实际上, 饮食疗法可以通过改善肠道菌群来保护肠道健康, 并且可以用于长期缓解肠道炎症, 可与药物配合治疗UC.

1 饮食疗法的分类

饮食疗法, 又称食疗, 即利用食物来影响机体各方面的功能. 《本草纲目》中讲“药食同源”. 由于UC的治疗方法在不同程度上都对药物有一定的依赖性, 因此长期应用有一定的副作用且费用高昂. 而饮食作为人类摄取营养的必须途径, 不会产生毒副作用, 是可以长期用于调理疾病的. 临床发现改变饮食可以改善UC患者肠道症状, 减轻局部炎症反应, 同时也增强了自身的营养.

UC的饮食疗法目前主要分为排除饮食(elimination diet, ED)和食用膳食补充剂[10]. 排除饮食是指去除UC患者日常饮食中某些可能诱发或加重消化道症状的食物, 包括特定碳水化合物饮食(specific carbohydrates diet, SCD)、植物性饮食(plant based diet, PBD)、低发酵的低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食(low fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols, low FODMAPs)、全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN), 部分肠外营养(partial parenteral nutruition, PPN)等.

研究最多的一种排除饮食是SCD, 它是一种严格的饮食, 这种饮食包括未加工的肉类、禽类、鸡蛋、鱼类、水果、蔬菜、所有脂肪和油、甜味剂(仅蜂蜜和自制的发酵酸奶)[11]. 另一种被研究的较多的是半素食饮食(semi-vegetarian diet, SVD), SVD作为PBD的一种, 也就是乳蛋素食, 即每周吃一次鱼, 每两周吃一次肉, 这对UC患者症状起到明显的改善作用[12]. 其次, 低FODMAPs饮食, 即限制摄入难吸收的短链碳水化合物的饮食方式, 也常被用于治疗UC.

2 饮食疗法在溃疡性结肠中的作用

2.1 营养支持 饮食疗法作为一种膳食规划方法, 最直接的作用就是补充人体所需的营养. UC患者因为UC本身的症状如反复便血、腹泻等导致体内营养流失, 又可能因腹痛、恶心等导致食欲下降. 因此, 营养不良也是UC常见的并发症. 而与此同时, UC患者又因为饮食的限制, 不敢随意补充蛋白含量过高或脂肪过高的膳食. 因此, 有必要推广饮食疗法以指导患者正确合理地补充营养.

长期则应在营养师的监督下进行, 通过营养风险筛查(nutritional risk screening, NRS)进行详细的营养评估和干预, 以避免微量营养素缺乏或营养不良的风险[13]. 营养状况受损和肠道炎症相互影响可能形成恶性循环. 此外, 营养不良会影响微生物群的组成和活动, 因此也可能影响疾病的病程. UC患者应多食用水果和蔬菜, 并提供抗炎化合物, 如维生素(vitamin, Vit)B3、VitB6、VitE、VitC、胡萝卜素以及锌和镁等[14]. 高消费肉类或鱼类被怀疑是UC的危险因素, 但鸡蛋或乳制品却不会明显诱发UC[15]. 因此, 适度的动物蛋白是允许的, 但更建议还是从豆类中提取植物蛋白. 临床有必要制定相关饮食指南, 类似糖尿病膳食指导糖尿病患者一样, 使UC患者可以长期调理自身的营养及肠道健康状况.

2.2 调节肠道菌群的组成及代谢功能 饮食疗法, 不仅能供给人体所必需的营养素, 而且能够调整肠道菌群. 许

多患者因不良饮食习惯使得肠道菌群失调, 导致UC复发. 高纤维饮食能保护肠黏膜.

一项关于饮食对微生物组影响的对照研究表明, 与低脂/高纤维饮食相比, 膳食脂肪的增加和膳食纤维的减少显著改变了肠道微生物群的组成[16]. 相比之下, 高蛋白质和高脂肪会通过饮食诱导肠道微生物群的改变, 导致类杆菌的增多, 增加肠道通透性, 还会加重结肠炎[17]. 西方饮食的结构中, 纤维摄入量的下降导致能够发酵膳食纤维的微生物数量随之下降. 如研究发现[18-20], 低纤维饮食会使肠道中拟杆菌、普氏菌、以及双歧杆菌减少; 高碳水化合物、低脂肪饮食导致粪便双歧杆菌、拟杆菌数量显著增加; 而高碳水化合物和低血糖饮食则会促进普拉梭菌粪杆菌的生长. 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)作为肠道菌群发酵膳食纤维的产物, 能通过改变基因表达、细胞分化、趋化、增殖和凋亡来调节上皮细胞或免疫细胞的功能[21]. SCFAs的合成量, 尤其是在结肠中的合成量, 已被作为微生物群健康的间接测量指标. 而高脂饮食却增加了SCFAs的排泄, 降低肠道菌群的多样性[22].

因此, 食物可能会明显地调节微生物－肠道轴, 在调节微生物群组成和功能方面起着关键作用, 甚至可能影响表观遗传的变化. 如限制饮食中的蛋氨酸可以改善高脂喂养小鼠的肠道菌群, 降低肠道通透性和炎症反应[23]. 牛乳低聚糖能降低膳食诱导的肥胖小鼠肠道通透性, 改善炎症和微生物异常[24]. 可溶性膳食纤维的补充, 使得益生菌相对丰度的增加, 能改善肠道炎症反应和减轻肠黏膜损伤[25].

2.3 减轻炎症反应 临床和实验室都发现了SCD饮食能有效减轻UC患者的炎症反应, 这在儿童和成人UC患者中都有报道[26,27], 还被证明导致微生物组成的显著变化. 一些患者在SCD试验期结束时至少可以停用一种抗IBD药物. Cox等[28]研究发现, 低FODMAPs饮食组UC患者与正常饮食组的UC患者相比, 4 wk后, 前者肠道症状明显缓解, 炎症严重程度评分大大下降, 短期来说, 可以帮助控制炎症. 患者应在最初的4-6 wk严格遵守低FODMAPs饮食[29]. Vidal-Lletjós等[30]发现在动物模型中, 适度高蛋白剂量可调节黏膜愈合, 非常高蛋白饮食则显示了对这一过程的有害作用. 因此, 总体而言, 特定碳水、适度高蛋白、高纤维等饮食习惯适用于治疗UC, 具有强烈的抗炎特性, 并显示出改善疾病症状的可能.

而膳食补充剂也对UC有着较好的效果, 如服用维生素D和姜黄素可以减轻UC患者的肠道炎症症状[31,32]. 另外, 饮食中的鱼油或亚麻油, 已经用于抗炎治疗. Scaioli等[33]报道多不饱和脂肪酸可能具有抗炎活性, 能够减少炎症介质含量, 抑制UC的免疫反应和炎症过程.

2.4 影响UC的发病和预后 UC的流行病学研究发现摄入过多脂肪或不饱和脂肪酸、高蔗糖等可能会损伤结肠黏膜而增加患病率, 而摄入低脂、高纤维的人患UC的风险会减少[34]. 饮食中的某些含硫化合物也会对结肠细胞产生一定的直接毒性作用, 比如西方饮食(总体上较高的卡路里摄入量, 尤其是动物蛋白质、糖、精制碳水化合物和超加工食品)可能通过抑制丁酸盐的氧化而对结肠细胞产生负面影响, 与UC发病呈正相关. 另外, 低脂、高纤维饮食能够促进肠道自身愈合[35]. 因此通过饮食疗法则可以在一定程度上保护肠黏膜、调节肠道菌群而减少UC的发病和复发几率.

3 饮食疗法调节肠道菌群在UC中的作用机制

肠道菌群是人体肠道的正常微生物, 能合成多种人体生长发育必需的物质. 肠道菌群分为有益菌(如双歧杆菌、乳杆菌、普氏菌)、条件致病菌(如肠球菌、肠杆菌)、病原菌(如变形杆菌、金黄色葡萄球菌)三种. UC活动期患者肠道菌群明显不同于健康人, 厌氧菌(如双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌)明显减少, 需氧菌(如肠球菌、链球菌)总数升高[36,37]. 与健康个体相比, 溃疡性结肠炎患者的粪便微生物群中拟杆菌门和厚壁菌门的比例也显著降低. 因此, 一些优势共生体成员(如Ⅳ型梭状芽孢杆菌)的丰度减少, 以及有害细菌(如硫酸盐还原菌和大肠杆菌)的增加是UC发病的机制之一[38]. 而饮食疗法可以调节肠道菌群, 增加有益菌的数量和丰度, 从而达到治疗UC的目的.

3.1 介导脑－肠功能轴 临床发现, UC患者的生活质量不佳, 且压力和抑郁会增加复发几率. 心理应激可能通过改变脑－肠轴功能影响溃疡性结肠炎发病[39,40]. 许多UC患者伴随着抑郁状态, 严重影响生活质量, 而经抗抑郁治疗后, 患者的抑郁系数明显下降且肠道炎症显著减轻. 通过调节UC小鼠的抑郁状态, 也发现肠道菌群的丰度增加. 一方面, 情绪会影响胃肠道动力; 另一方面, 肠道菌群的变化反过来导致细菌产生各种物质, 刺激肠神经系统和迷走神经传入, 并促进HPA轴的额外激活[41].

富含益生菌的饮食对肠道和大脑之间的双向联系非常重要[42]. 肠道和大脑之间的相互作用通过各种细菌的代谢物如SCFAs和它们穿越血脑屏障的能力以及具有神经活性的特性, 增加肠道通透性[43]. 而饮食疗法通过改变肠道菌群, 能参与调节肠－脑轴, 对UC患者的心理状态和肠道炎症反应起到积极的治疗作用[44,45].

3.2 调节免疫作用 UC的发展最终可归结于免疫异常, 肠道炎症主要是由巨噬细胞导致的. 促炎因子主要有白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-22等, 抑炎因子有IL-10、IL-2、转化生长因子-β(transforming growth factor beta,

TGF-β)等. UC活动期, 促炎因子明显升高[46]. 肠道菌群显示出重要的代谢和免疫功能, 除了参与胆汁代谢, 还分解产生SCFAs, 促进免疫调节. 如乳酸能刺激共生肠道细菌的生长, 提高SCFAs水平(特别是丁酸盐), 丁酸盐浓度的增加对炎症反应和伤口愈合时间有正向影响[47]. 研究证明饮食中的丁酸盐通过抑制JAK2/STAT3通路、改善菌群的代谢紊乱, 从而降低炎症因子、减轻炎症反应; 还能抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)活动, 通过自噬途径的激活抑制NF-κB的作用[48,49].

因此, 细菌代谢物介导共生菌群和免疫系统之间的沟通, 影响促炎和抗炎机制之间的平衡. 饮食一方面本身即可以释放抑炎因子, 如ω-3多不饱和脂肪酸(深海鱼类内脏中富含该脂肪酸), 还能下调炎症因子、抑制巨噬细胞中NF-κB活化, 降低调节性T细胞增殖水平[50]. 另一方面可以调节肠道菌群, 使其产生丰富的SCFAs, 以调节先天和适应性免疫应答.

3.3 保护肠黏膜屏障 肠黏膜是保护大肠受损的第一道屏障, 肠黏膜障碍在UC发病机制中占有重要地位. 肠黏膜屏障分为免疫、机械、生物、化学屏障等4个部分. 肠黏膜屏障不是静态的屏障, 而是与肠道微生物群和机体细胞发生强烈的相互作用. 而稳定的微生物群和黏液层对于防止病原菌引起宿主感染是必不可少的.

肠道微生物群通过影响肠道免疫系统, 如调节Th17/Treg平衡等, 从而阻止病原微生物定植于肠上皮细胞[51], 保护免疫屏障. 机械屏障(即肠道表面覆盖的黏液层)主要由肠道上皮细胞和紧密连接复合体构成. 紧密连接复合体, 它由密封蛋白(Claudins)、紧密连接咬合蛋白(Occludins)、闭锁小带(zonula occludens-1, ZO-1)和连接粘附分子组成. 如双歧杆菌可以增加ZO-1、Occludins的表达[52], 口服鼠李糖乳杆菌和普拉梭菌通过增加小鼠结肠上皮细胞Occludins和E－钙黏蛋白(E-cadherin)的水平[53], 能恢复上皮通透性的缺陷. 肠道菌群作为微生物群体, 也可以直接保护生物屏障, 对维持上皮通透性和完整性有深远的影响. 另外, 肠道菌群分解产生的SCFAs作为上皮细胞和杯状细胞增殖的直接能量来源, 也能促进肠黏膜屏障的修复. 此外, 许多研究证明饮食不仅可以调节肠道菌群, 还对化学屏障、机械屏障有不同程度的影响[54,55]. 膳食添加化合物, 如谷氨酰胺也可降低肠道通透性, 改善肠道屏障功能.

4 结论

饮食疗法在维持肠道健康方面发挥着重要的作用, 贯穿UC的发病、发展及预后的全过程. 它不仅可以给UC患者提供营养支持, 还能通过微生物群影响肠道黏膜屏障. 更重要是能通过调节肠道菌群的配置、产生丰富的SCFAs, 以调节免疫功能和微生物-脑-肠轴功能, 改善UC患者的情绪及肠道状态. 肠道菌群与宿主免疫系统相互作用, 抑制病理生物的扩张, 促进饮食底物的消化, 同时与宿主免疫系统保持联系和调节. 富含纤维的饮食有利于能够分解纤维素和木聚糖水解的细菌生存, 可以保护宿主免受炎症和非感染性结肠疾病的伤害[56]. 因此, 经饮食疗法调节后的肠道菌群的稳态对UC症状具有明显的缓解作用. 不同类型的功能膳食成分, 如膳食纤维、益生菌和多不饱和脂肪酸等都对肠道健康有着积极的影响. 因此, 根据肠道菌群的特性, 我们可以通过饮食、服用益生菌、粪菌移植来恢复肠道菌群的平衡. 所以, UC患者推荐采用高纤维、低精糖或加工食品的平衡植物性饮食. 总之, 有必要将饮食疗法作为治疗UC的重要手段之一.

然而, 饮食疗法直接作用于UC的机制尚不明确, 所以在饮食疗法广泛用于UC患者之前, 需要进行大型临床试验、高质量的饮食干预研究来确定治疗成功的膳食成分, 并且结合营养学专家意见, 以促进为UC患者制定循证饮食指南.

5 参考文献

1 Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y. Association of Dietary Fatty Acid Intake With the Development of Ulcerative Colitis: A Multicenter Case-Control Study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2020; izaa140 [PMID: 32507894 DOI: 10.1093/ibd/izaa140]

2 Reddavide R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, Nouvenne A, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F, Leandro G. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed* 2018; 89: 60-75 [PMID: 30561397 DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7952]

3 Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 778-788 [PMID: 19130619 DOI: 10.1002/ibd.20848]

4 Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 30: 1-10 [PMID: 30063466 DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0036]

5 Wang J, Zeng J, Wang H, Ye S, Bi Y, Zhou Y, Li K, Zhou Y. Genetic polymorphisms of RAGE and risk of ulcerative colitis in a Chinese population. *Immunol Lett* 2016; 170: 88-94 [PMID: 26349055 DOI: 10.1016/j.imlet.2015.09.003]

6 Liu Z, Liu F, Wang W, Sun C, Gao D, Ma J, Hussain MA, Xu C, Jiang Z, Hou J. Study of the alleviation effects of a combination of Lactobacillus rhamnosus and inulin on mice with colitis. *Food Funct* 2020; 11: 3823-3837 [PMID: 32329478 DOI: 10.1039/c9fo02992c]

7 Kuhn T, Koch M, Fuhrmann G. Probiomimetics-Novel Lactobacillus-Mimicking Microparticles Show Anti-Inflammatory and Barrier-Protecting Effects in Gastrointestinal Models. *Small* 2020; 16: e2003158 [PMID: 32885611 DOI: 10.1002/smll.202003158]

8 Arya VS, Kanthlal SK, Linda G. The role of dietary polyphenols in inflammatory bowel disease: A possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of immune and inflammatory reactions. *J Food Biochem* 2020; 44: e13369 [PMID: 32885438 DOI: 10.1111/jfbc.13369]

9 Sood A, Singh A, Mahajan R, Midha V, Kaur K, Singh D, Bansal N, Dharni K. Clinical Predictors of response to Faecal

Microbiota Transplantation in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2020 [PMID: 32772093 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa163]
10 王哲, 梁琰, 崔欣, 徐振上, 王婷. 肠道菌群及饮食对IBD的影响. 齐鲁工业大学学报2020; 34: 13-20 [DOI: 10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2020.04.003]
11 HAAS SV, HAAS MP. The treatment of celiac disease with the specific carbohydrate diet; report on 191 additional cases. *Am J Gastroenterol* 1955; 23: 344-360 [PMID: 14361377]
12 Chiba M, Nakane K, Takayama Y, Sugawara K, Ohno H, Ishii H, Tsuda S, Tsuji T, Komatsu M, Sugawara T. Development and Application of a Plant-Based Diet Scoring System for Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Perm J* 2016; 20: 16-019 [PMID: 27768566 DOI: 10.7812/TPP/16-019]
13 Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients* 2019; 11: [PMID: 31035465 DOI: 10.3390/nu11050947]
14 Mentella MC, Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. Nutrients 2020; 12: [PMID: 32235316 DOI: 10.3390/nu12040944]
15 Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195-2201 [PMID: 20461067 DOI: 10.1038/ajg.2010.192]
16 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
17 Tanaka S, Nemoto Y, Takei Y, Morikawa R, Oshima S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Stutte S, Watanabe M. High-fat diet-derived free fatty acids impair the intestinal immune system and increase sensitivity to intestinal epithelial damage. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522: 971-977 [PMID: 31810607 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.158]
18 Kovatcheva-Datchary P, Shoaie S, Lee S, Wahlström A, Nookaew I, Hallen A, Perkins R, Nielsen J, Bäckhed F. Simplified Intestinal Microbiota to Study Microbe-Diet-Host Interactions in a Mouse Model. *Cell Rep* 2019; 26: 3772-3783.e6 [PMID: 30917328 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.090]
19 Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529: 212-215 [PMID: 26762459 DOI: 10.1038/nature16504]
20 Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 216-223 [PMID: 22410962 DOI: 10.1038/ijo.2012.33]
21 Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients* 2019; 11: [PMID: 31262022 DOI: 10.3390/nu11071498]
22 Proctor C, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet, gut microbiota and cognition. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 1-17 [PMID: 27709426 DOI: 10.1007/s11011-016-9917-8]
23 Yang Y, Zhang Y, Xu Y, Luo T, Ge Y, Jiang Y, Shi Y, Sun J, Le G. Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice. *Food Funct* 2019; 10: 5952-5968 [PMID: 31475718 DOI: 10.1039/c9fo00766k]
24 Boudry G, Hamilton MK, Chichlowski M, Wickramasinghe S, Barile D, Kalanetra KM, Mills DA, Raybould HE. Bovine milk oligosaccharides decrease gut permeability and improve inflammation and microbial dysbiosis in diet-induced obese mice. *J Dairy Sci* 2017; 100: 2471-2481 [PMID: 28131576 DOI: 10.3168/jds.2016-11890]
25 Wang H, He C, Liu Y, Zhao H, Long L, Gai X, Zhao H. Soluble dietary fiber protects intestinal mucosal barrier by improving intestinal flora in a murine model of sepsis. *Biomed Pharmacother* 2020; 129: 110343 [PMID: 32593968 DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110343]
26 Suskind DL, Wahbeh G, Cohen SA, Damman CJ, Klein J, Braly K, Shaffer M, Lee D. Patients Perceive Clinical Benefit with the Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3255-3260 [PMID: 27638834 DOI: 10.1007/s10620-016-4307-y]
27 Khandalavala BN, Nirmalraj MC. Resolution of Severe Ulcerative Colitis with the Specific Carbohydrate Diet. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 291-295 [PMID: 26351419 DOI: 10.1159/000438745]
28 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, Ibraim SB, Roume H, Levenez F, Pons N, Maziers N, Lomer MC, Ehrlich SD, Irving PM, Whelan K. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2020; 158: 176-188.e7 [PMID: 31586453 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.024]
29 Duff W, Haskey N, Potter G, Alcorn J, Hunter P, Fowler S. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3055-3070 [PMID: 30065553 DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3055]
30 Vidal-Lletjós S, Andriamihaja M, Blais A, Grauso M, Lepage P, Davila AM, Viel R, Gaudichon C, Leclerc M, Blachier F, Lan A. Dietary Protein Intake Level Modulates Mucosal Healing and Mucosa-Adherent Microbiota in Mouse Model of Colitis. *Nutrients* 2019; 11: 514 [PMID: 30823387 DOI: 10.3390/nu11030514]
31 Parian A, Limketkai BN. Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 180-188 [PMID: 26561079 DOI: 10.2174/1381612822666151112145033]
32 Rossi RE, Whyand T, Murray CD, Hamilton MI, Conte D, Caplin ME. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1357-1364 [PMID: 27769076 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000728]
33 Scaioli E, Liverani E, Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2619 [PMID: 29206211 DOI: 10.3390/ijms18122619]
34 Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020; 49: 643-654 [PMID: 33121686 DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005]
35 Fritsch J, Garces L, Quintero MA, Pignac-Kobinger J, Santander AM, Fernández I, Ban YJ, Kwon D, Phillips MC, Knight K, Mao Q, Santaolalla R, Chen XS, Maruthamuthu M, Solis N, Damas OM, Kerman DH, Deshpande AR, Lewis JE, Chen C, Abreu MT. Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32445952 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.026]
36 黄明静. 溃疡性结肠炎活动期患者结肠镜活检肠道菌群分布及与其相关白细胞介素水平变化的关联性. 黑龙江医学2020; 44: 914-916 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.07.019]
37 Zhang YL, Cai LT, Qi JY, Lin YZ, Dai YC, Jiao N, Chen YL, Zheng L, Wang BB, Zhu LX, Tang ZP, Zhu RX. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3242-3255 [PMID: 31333315 DOI: 10.3748/wjg.v25.

i25.3242]
38 Verbeke KA, Boesmans L, Boets E. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? *Proc Nutr Soc* 2014; 73: 490-497 [PMID: 24969143 DOI: 10.1017/S0029665114000639]
39 王浩, 王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展. 中国实验方剂学杂志2020; 26: 193-200 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201877]
40 高丽波, 黄生辉, 唐珂, 金华, 张静霞. 微生物—肠—脑轴与抑郁症中医药研究进展. 微生物学通报2020; 47: 2582-2596 [DOI: 10.13344/j.microbiol.china.200150]
41 Makris AP, Karianaki M, Tsamis KI, Paschou SA. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones (Athens)* 2020; [PMID: 32827123 DOI: 10.1007/s42000-020-00236-4]
42 Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes* 2020; 11: 717-732 [PMID: 33191776 DOI: 10.3920/BM2020.0063]
43 Dubois T, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Zdanowicz N. From Family Surroundings to Intestinal Flora, A Literature Review Concerning Epigenetic Processes in Psychiatric Disorders. *Psychiatr Danub* 2020; 32: 158-163 [PMID: 32890382]
44 Jia W, Zhen J, Liu A, Yuan J, Wu X, Zhao P, Zhao L, Li X, Liu Q, Huang G, Xu A. Long-Term Vegan Meditation Improved Human Gut Microbiota. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 9517897 [PMID: 32714427 DOI: 10.1155/2020/9517897]
45 Arakawa K, Ishigami T, Nakai-Sugiyama M, Chen L, Doi H, Kino T, Minegishi S, Saigoh-Teranaka S, Sasaki-Nakashima R, Hibi K, Kimura K, Tamura K. Lubiprostone as a potential therapeutic agent to improve intestinal permeability and prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2019; 14: e0218096 [PMID: 31206525 DOI: 10.1371/journal.pone.0218096]
46 刘华龙, 周嘉嘉, 吴仙蓉. 细胞因子对溃疡性结肠炎活动性的评价. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 929-931 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.06.011]
47 Ghyselinck J, Verstrepen L, Moens F, Van den Abbeele P, Said J, Smith B, Bjarnason I, Basit AW, Gaisford S. A 4-strain probiotic supplement influences gut microbiota composition and gut wall function in patients with ulcerative colitis. *Int J Pharm* 2020; 587: 119648 [PMID: 32679260 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119648]
48 Zhang F, Wang W, Niu J, Yang G, Luo J, Lan D, Wu J, Li M, Sun Y, Wang K, Miao Y. Heat-shock transcription factor 2 promotes sodium butyrate-induced autophagy by inhibiting mTOR in ulcerative colitis. *Exp Cell Res* 2020; 388: 111820 [PMID: 31923427 DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111820]
49 Zha Z, Lv Y, Tang H, Li T, Miao Y, Cheng J, Wang G, Tan Y, Zhu Y, Xing X, Ding K, Wang Y, Yin H. An orally administered butyrate-releasing xylan derivative reduces inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *Int J Biol Macromol* 2020; 156: 1217-1233 [PMID: 31759015 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.159]
50 刘贵儒, 明兰, 朱维娜, 施文陆, 赵敏, 李睿瑛, 陆金良, 张苏闽. 饮食疗法、口服益生菌联合艾迪莎气药灌肠对溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志2015; 23: 4750-4755 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i29.4750]
51 Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5: e1373208 [PMID: 28956703 DOI: 10.1080/21688370.2017.1373208]
52 Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, Walter J. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome* 2018; 6: 121 [PMID: 29954454 DOI: 10.1186/s40168-018-0494-4]
53 Laval L, Martin R, Natividad JN, Chain F, Miquel S, Desclée de Maredsous C, Capronnier S, Sokol H, Verdu EF, van Hylckama Vlieg JE, Bermúdez-Humarán LG, Smokvina T, Langella P. Lactobacillus rhamnosus CNCM I-3690 and the commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii A2-165 exhibit similar protective effects to induced barrier hyper-permeability in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 1-9 [PMID: 25517879 DOI: 10.4161/19490976.2014.990784]
54 Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020; 69: 2232-2243 [PMID: 32917747 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260]
55 Chen Z, Lin S, Jiang Y, Liu L, Jiang J, Chen S, Tong Y, Wang P. Effects of Bread Yeast Cell Wall Beta-Glucans on Mice with Loperamide-Induced Constipation. *J Med Food* 2019; 22: 1009-1021 [PMID: 31536448 DOI: 10.1089/jmf.2019.4407]
56 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffer PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): 152-158

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i3.152

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

病例报告 CASE REPORT

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例

柴 琳, 王 玥, 范阜东, 王东进

柴琳, 王东进, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医学院研究生院南京鼓楼医院 江苏省南京市 210008

柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进, 南京大学医学院附属鼓楼医院胸心外科 江苏省南京市 210008

柴琳, 硕士在读, 研究方向为心血管外科基础和临床.

基金项目: 江苏省十三五科教强卫工程医学重点学科–心胸外科学, No.ZDXKA2016019.

作者贡献分布: 此病例报告由王东进、柴琳设计; 研究操作过程由王玥、范阜东参与; 本论文写作由柴琳完成.

通讯作者: 王东进, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院胸心外科. wangdongjin@njglyy.com

收稿日期: 2020–11–16
修回日期: 2020–12–12
接受日期: 2020–12–25
在线出版日期: 2021–02–08

Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: a case report

Lin Chai, Yue Wang, Fu-Dong Fan, Dong-Jin Wang

Lin Chai, Dong-Jin Wang, Nanjing Drum Tower Hospital, Graduate School of Peking Union Medical College, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Lin Chai, Yue Wang, Fu-Dong Fan, Dong-Jin Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: The Project of Invigorating Health Care through Science, Technology and Education, Jiangsu Provincial Key Medical Discipline, No. ZDXKA2016019.

Corresponding author: Dong-Jin Wang, Chief of Surgery, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, No.321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. wangdongjin@njglyy.com

Received: 2020-11-16
Revised: 2020-12-12
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-08

Abstract

BACKGROUND

Patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome (mesMPS) have a high mortality rate. Therefore, the analysis of the timing of open aortic repair and intestinal operation is of great significance for the timely selection of clinical treatment.

CASE SUMMARY

The chief complaints of the patient were sudden chest and back bursting pain for 15 h. Emergency "ascending aorta replacement + total arch replacement (island flap anastomosis) + descending aorta stent implantation + coronary artery bypass grafting + autologous vascular access" was performed. The patient's postoperative occult blood test was positive. His blood stool was visible to the naked eye on the 11th day after the open aortic repair. He had abdomen tenderness on the 12th postoperative day. He had abdominal pain and was diagnosed by CT with intestinal obstruction on the 13th postoperative day. Then, he underwent an emergency laparotomy for right hemicolectomy + partial resection of small intestine + cholecystectomy + ileostomy. He was discharged with diagnoses of aortic dissection (type A), coronary dissection, multiple perforations of the colon, congenital ectopic small bowel glands, and acute attack of chronic cholecystitis. More than a year later, he underwent "intestinal adhesion lysis + ileostomy closure + incisional hernia repair". The patient recovered well at the 1-year follow-up.

CONCLUSION

We have reported a case of acute type A aortic dissection

with mesenteric malperfusion syndrome. In the early stage of mesenteric hypoperfusion syndrome, specific laboratory examination indexes and clinical manifestations are lacking, and mesenteric multidetector CT angiography is a first-line examination method for mesenteric malperfusion. Through the detailed analysis of the patient's condition and the review of the relevant literature, we hope to have a deeper understanding of this condition and provide evidence supporting the formulation of clinical treatment plan.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome; Mesenteric malperfusion; Case report

Citation: Chai L, Wang Y, Fan FD, Wang DJ. Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(3): 152-158
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.152

摘要

背景

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)死亡率高, 早期没有特异的临床表现, 容易漏诊. 一旦出现非特异可疑症状, 需及时复查主动脉CTA或腹部CT, 尽早诊治.

病例简介

本例病人以“突发胸背部撕裂样疼痛15小时”为主诉急诊转入我院. 急诊行“升主动脉置换+全弓置换(岛状吻合)+降主动脉支架植入术+冠状动脉旁路移植术+自体血管取用术”. 术后大便隐血阳性; 术后第11天, 可见肉眼血便; 术后第12天有腹部压痛; 术后第13天, 有腹痛, 并检查CT为肠梗阻. 遂当日剖腹探查行: 右半结肠切除术+小肠占位切除术+胆囊切除术+回肠造口术. 出院诊断为: (1)主动脉夹层(A型); (2)冠脉夹层; (3)急性弥漫性腹膜炎; (4)结肠多发穿孔; (5)小肠先天性腺体异位(可能性大); (6)慢性胆囊炎急性发作. 术后一年余行“肠粘连松解术+回肠造口闭合术+切口疝修补术”, 之后一年随访恢复佳.

结论

本例病人高度提示并发肠系膜灌注不良综合征的表现包含: 2支以上的肠道供血血管夹层累及(图1, 图2是术前的; 图3是术后的); 乳酸高; 并发急性肾衰; 大便隐血阳性; 术后11 d大便红色稀糊状; 术后12 d腹部压痛; 术后13 d诉腹痛, 急查腹部平扫CT示肠梗阻. 本例病人肠系膜灌注不良综合征的早期临床表现缺乏特异性, 直至后期出现透壁性肠坏死引起腹膜炎, 动力性肠梗阻. CTA是肠系膜灌注不良一线的检查手段, A型主动脉夹层的诊治中所行全主动脉CTA包含肠道供血血管的影像. 对于肠道供血血管中2条或2条以上夹层受累的情况下, 应高度怀疑并发肠系膜灌注不良综合征, 有非特异临床表现时, 就要提高警惕尽早复查CTA看肠道供血血管闭塞情况或复查腹部CT看是否存在透壁性肠坏死的迹象, 及时干预以改善病人预后.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性A型主动脉夹层并发mesMPS; 肠系膜灌注不良; 病例报告

核心提要: 肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现. 夹层并发mesMPS死亡率高. 应提高警惕尽早诊断夹层并发mesMPS, 及时干预, 改善预后.

文献来源: 柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进. 急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 152-158
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/152.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i3.152

0 引言

急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征(mesenteric malperfusion syndrome, mesMPS)在所有灌注异常综合征中死亡率最高, 而早期不易诊断, 因此对它的诊断需仔细基于病史和临床表现, 始于高度怀疑.

1 病例简介

入院情况: 患者男性, 36岁, 体重85 kg, 因突发胸背部撕裂样疼痛15 h, 于2018-06-22, 05: 34入我院. 现病史: 患者15 h前在活动中突发胸背部撕裂样疼痛, 休息后缓解不明显, 伴面部大汗, 神志清, 嗜睡, 无晕厥. 查CTA示“A型主动脉夹层”, 发病到入院无发热, 无腹痛, 无双下肢疼痛, 食欲欠佳, 小便正常, 大便未解. 既往无特殊病史. 体格检查: 体温36.0 ℃, 脉搏76次/分, 呼吸18次/分, 血压148/66 mmHg, 体重指数26.23 Kg/m^2. 神清, 嗜睡. 入院时心肺查体未有明显异常. 腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双侧桡动脉、股动脉, 足背动脉搏动可及. 辅助检查(入院后半小时): cTnT 0.717 μg/L, CKMB 197 U/L, 肌酸激酶1298 U/L, BNP202 pg/mL, 尿素5.15 mmol/L, 肌酐75.3 μmol/L. 主动脉CTA(外院): 主动脉夹层, 自升主动脉至两侧髂总动脉呈双腔改变, 假腔内密度欠均匀, 腹腔干发自假腔(图1示), 近段未见显

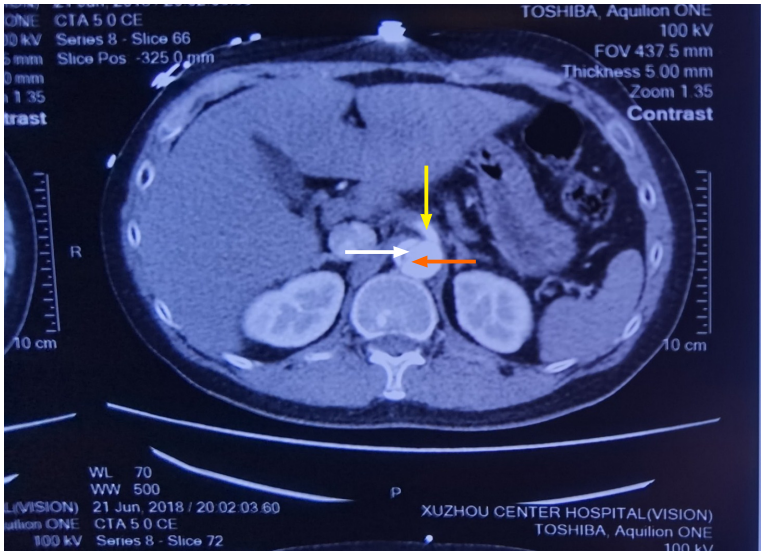


图 1　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术前腹腔干(黄色箭头)假腔(橙色箭头)供血, 真腔(白色箭头)被压瘪.

影, 右侧头臂干、左侧颈总、锁骨下动脉、肠系膜上动脉发自真假腔(图2示), 肠系膜上动脉部分未见显影, 肠系膜下动脉发自假腔(参考术后图3, 术前外院主动脉CTA胶片, 未打印肠系膜下动脉开口处断层图像, 参考夹层术后主动脉CTA图片可知肠系膜下动脉开口于假腔), 两侧肾动脉均发自真腔. 术前诊断: 急性A型主动脉夹层. 本病例报告研究得到病人的知情同意, 并签署了知情同意书.

2 最终诊断

(1)主动脉夹层(A型); (2)冠脉夹层; (3)急性弥漫性腹膜炎; (4)结肠多发穿孔; (5)小肠先天性腺体异位(可能性大); (6)慢性胆囊炎急性发作.

3 治疗

入院三个半小时后急诊行“主动脉根部加固成形+升主动脉置换+全弓置换(岛状吻合)+降主动脉支架植入术+冠状动脉搭桥术+自体血管取用术”. 体外循环前尿量200 mL. 体外循环开始后10 min血气乳酸5.9 mmol/L. 术中探查见: 破口位于主动脉弓部小弯侧, 夹层累及右冠状动脉. 术中搭桥1根: 升主动脉→大隐静脉→右冠. 距窦管交界2 cm处横行切断升主动脉, 取合适大小形状涤纶补片衬入主动脉窦部撕开的外膜与内膜之间, 相应管腔内垫入环形涤纶补片, 4-0滑线连续缝合行三明治样主动脉根部加固成形, 鼻咽温降至20 ℃时选择性脑灌, 流量8 mL/kg/min, 降主动脉植入28#微创支架, 取直径28 mm Gelweave人工血管, 主动脉弓行岛状吻合, 保留主动脉弓三分支血管. 心脏自动复跳. 转机时间226 min, 深停时间35 min, 阻断时间185 min. 停机前乳酸15.8 mmol/L. 术中输血3695 mL. 体外循环过程中尿量400 mL. 术后第一天未醒, 躁动; 大便黄色, 隐血阳性(+). 术后第二天未醒, 躁动; 大便850 mL, 色黄, 腹软, 未及包块. 术后第2天应用CRRT至术后第66天. 术后第三天未醒, 躁动, 行腰椎穿刺置管术; 大便650 mL. 术后第四天, 未醒, 仍有躁动, 下肢仍未见明显活动; 大便450 mL. 术后第五天, 醒, 有应答, 双上肢肌力可; 大便约500 mL. 术后第六天, 神清, 双下肢肌力较前恢复. 术后第七天神清, 拔除气管插管; 大便黄色, 量: 1400 mL, 大便隐血阳性(+). 术后第八天双下肢肌力较前稍恢复; 大便1150 mL. 术后第九天, 右下肢肌力0级, 左下肢肌力Ⅰ级; 大便350 mL. 术后第十天, 双下肢肌力Ⅰ级, 大便100 mL. 术后第十一天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便200 mL, 色红, 稀糊样. 术后第十二天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便200 mL, 色红, 稀糊样, 腹部有压痛, 有反跳痛. 术后第十三天, 双下肢肌力Ⅰ级; 大便50 mL, 色红, 稀糊样, 诉右侧腹痛, 有压痛有反跳痛. 当日查全腹部平扫示: “主动脉夹层术后”观, 降主动脉支架外至胸腹主动脉L3椎体上缘水平附壁血肿形成, 心影增大. 结肠肝曲即升结肠壁增厚并腔内密度不均匀增高, 其上方小肠梗阻; 直肠即乙状结肠腔内密度增高. 胆囊内密度不均匀, 胆汁淤积可能. 当天行剖腹探查术, 术中探查见: 腹盆腔多量粪渣样积液, 大网膜包裹回盲部及升结肠, 胆囊与周围网膜组织严重粘连, 分离粘连见胆囊肿胀, 胆囊壁内见大量散在坏疽样坏死, 吸尽积液, 升结肠可及多发穿孔, 最大穿孔直径约3 cm×2 cm, 穿孔附近肠壁呈坏死样改变, 遂决定行“右半结肠切除术+小肠部分切除术+胆囊切除术+回肠造口术”. 术后即留取血、痰, 导管头细菌和真菌培养和药敏检测. 术后经验性应用万古霉素+头孢地嗪. 术后五天血、痰, 导管头细菌和

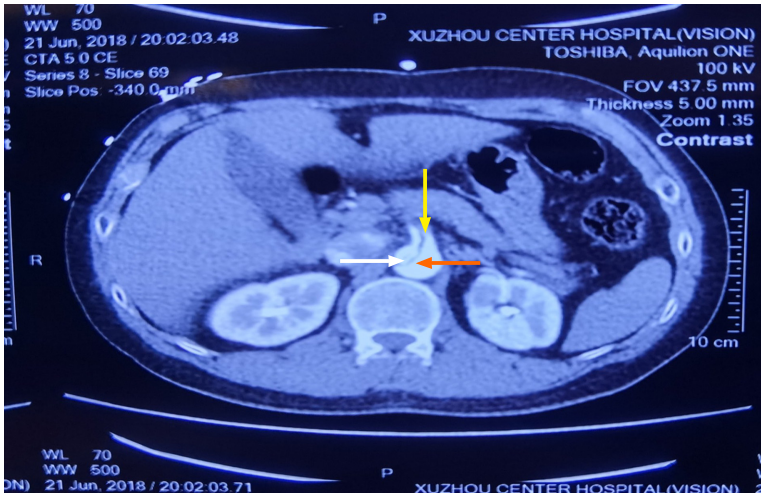


图 2　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术前肠系膜上动脉(黄色箭头)真(白色箭头)假(橙色箭头)腔共同供血, 假(橙色箭头)腔呈鸟嘴状环绕真腔呈现鸟嘴征.

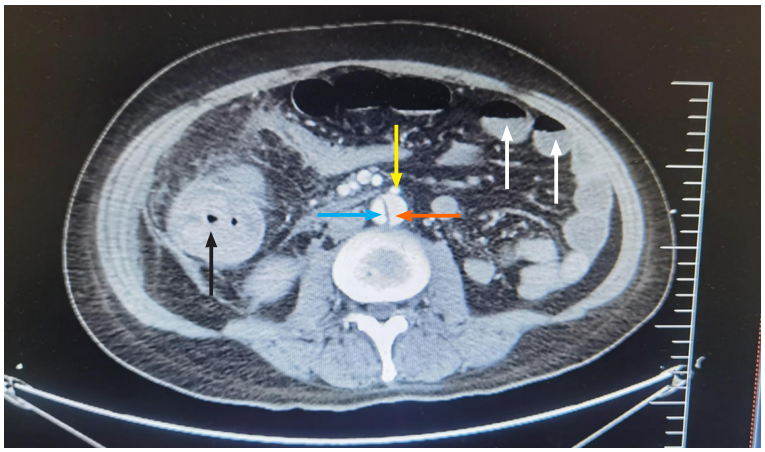


图 3　急性A型主动脉夹层主动脉置换手术后第十三天的肠梗阻液气平(白色箭头), 呈现鸟嘴征的假腔(橙色箭头), 真腔(蓝色箭头), 肠系膜下动脉(黄色箭头), 肿胀的肠壁(黑色箭头).

真菌培养回示为阴沟肠杆菌溶解亚种. 升级抗生素为万古霉素+泰能抗感染. 术后2 d留取腹水培养, 术后1 wk腹水分泌物细菌和真菌培养结果为摩氏摩根菌塞氏亚种. 术后10 d腹水细菌和真菌培养结果为摩氏摩根菌塞氏亚种+肺炎克雷伯菌. 改替加环素+舒普深. 术后26 d复查痰培养结果为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯(泛耐药)及酵母样真菌. 从术后26 d至术后76 d出院予伏立康唑抗真菌感染治疗, 这期间血侵袭性G试验波动在180 pg/mL至722 pg/mL. 术后一年余行“肠粘连松解术+回肠造口闭合术+切口疝修补术”术后应用奥硝唑5 d, 头孢米诺钠2 wk治愈出院.

4 结果和随访

患者夹层术后一年电话随访下地活动自如, 并来我院行造口回纳术. 患者造口回纳术后1年电话随访, 患者情况良好.

5 讨论

5.1 肠系膜灌注不良及mesMPS的概念及诊断 急性A型主动脉夹层是14 d内出现症状的累及升主动脉和/或主动脉弓的主动脉夹层. 国际主动脉夹层登记报道急性A型主动脉夹层并发mesMPS的发病率为3.8%(68/1809), 死亡率为63.2%(43/68), 甚至更高[1]. 肠系膜灌注不良是肠道血供不足, 脏器是缺血的但没有坏死. mesMPS不同于肠系膜灌注不良. mesMPS是肠道已经因缺血而发生坏死及功能障碍, 早期的肠系膜灌注不良的缺血性损伤可以逆转, 而mesMPS可认为是肠系膜灌注不良的晚期并发症. 肠系膜灌注不良和mesMPS都属于急性肠系膜缺血性肠病(acute mesenteric ischemia, AMI), 肠缺血有急, 慢性之分. 本文着重探讨急性A型主动脉夹层引起的急性肠缺血. 病人诊断有急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良依靠影像学证据, 表现为腹腔干、肠系膜上动脉, 肠系膜下动脉的血流灌注减少, 伴或不伴乳酸酸

中毒、疼痛, 腹部膨胀. 而mesMPS早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现. 对于急性A型主动脉夹层并发mesMPS, 40%的病人没有出现腹痛[1]. 临床工作中一般出现严重的感染性休克的表现如心动过速、呼吸急促、低血压和体温升高或腹腔穿刺发现血性腹水以及出现腹膜炎及全身情况恶化后才意识到已进展成为肠坏死, 此时积极手术, 在术中得到证实发生肠坏死, 患者预后也较差[2]. 随着辅助检查水平不断提高, 腹部CTA, 磁共振成像(MRI)和多普勒血流仪等检查, 使得肠系膜灌注不良和mesMPS的早期诊断变得可行. 腹部计算机断层扫描血管造影(CTA)是肠系膜灌注不良和mesMPS的一线检查手段.

5.2 肠缺血尤其急性A型主动脉夹层并发肠缺血的好发情况 由于所有的肠系膜动脉通过侧枝相通, 肠道的缺血通常发生于三个主要的肠系膜供血动脉中有两个(通常是肠系膜上动脉和腹腔干)存在严重的狭窄和闭塞. 肠道血管没有完全闭塞而有严重狭窄在有低血压和低心排的情况下也可发生肠缺血[3]. 热缺血时肠管可耐受12 h内的75%的血流量减少[4], 但肠道血供完全闭塞6 h即导致不可逆的肠粘膜缺血, 细胞能量损失和白细胞浸润, 并伴有氧自由基的形成[5]. 肠道肌肉和神经的梗死导致动力型肠梗阻和肠管扩张, 最终导致透壁肠梗死继而肠穿孔, 腹膜炎和死亡, 然而感染性休克和多器官功能障碍可能在穿孔前导致病人死亡[3]. 主动脉置换会通过真腔的开放获得脏器的再灌注, 从而解决例如肠系膜上动脉主干动力型闭塞的问题, 却不能解决肠系膜上动脉分支真/假腔血栓形成引起的静力型闭塞问题[6]. 对于急性A型主动脉夹层引起的血流动力学改变导致肠系膜动脉分支血供不良, CTA可能低估其严重性, 尤其在夹层片延申累及肠系膜动脉分支的情况下肠系膜主干动脉通过修复或开窗恢复真腔供血数天后肠系膜分支的灌注可能会更差[7].

5.3 分析本病例的治疗经验和教训 病人以急性A型主动脉夹层急诊入院, 存在的情况有: (1)CTA示: 腹腔干发自假腔, 肠系膜上动脉发自真假腔, 肠系膜下动脉发自假腔, 供应肠道血供的三大血管均被夹层累及, 一方面可存在动力型供血受损, 另一方面夹层撕到肠道血供的三大血管的分支开口, 有可能加剧导致分支中形成血栓而引起静力型供血受损; (2)体外循环转机时乳酸5.9 mmol/L, 停机时乳酸升高到15.8 mmol/L提示机体仍可能有氧供不足的地方; (3)并发急性肾衰; (4)从术后第一天大便隐血呈阳性. 通过以上情况可高度怀疑本例病人夹层术前和夹层术后早期就存在肠系膜灌注不良, 由于入院时尚缺乏诊断mesMPS的依据, 所以不支持入院后早于急诊夹层手术而介入优先解决mesMPS的问题, 主动脉夹层破裂的风险是首要致命的, 故急诊行夹层手术. 夹层手术可以恢复大动脉主干真腔供血.如果病人夹层所累及的腹腔干、肠系膜上动脉, 肠系膜下动脉的分支中形成了血栓而引起静力型供血受损(static ischemia), 那么肠系膜的血供并不能在主动脉修复手术后得到解决. 对于分支型的夹层并且有静力型闭塞, 也许需要初期就通过分支支架或建立旁路使得血流再通. 对于本例病人, 供应肠道血供的三大血管均被夹层累及, 其最终并发mesMPS的可能性大. 病人夹层手术后第一天大便隐血阳性, 术后第十一天出现大便红色稀糊状, 术后第十二天腹部有压痛, 术后第十三天才诉腹痛. 病人mesMPS特异的临床表现出现较晚. 然而病人三大肠道供血血管夹层受累, 其一旦出现可疑肠缺血症状, 应当尤为重视. 而急性A型夹层手术后病人有呼吸机人工通气的状态, 不方便转运行CTA检查. 病人可能有术后苏醒延迟, 谵妄的情况, 不利于及时表述腹部不适的症状, 所以夹层术后更难以早期诊断并发mesMPS. 故急性A型主动脉夹层累及肠道血供需更加始终警惕mesMPS的发生.

5.4 介入优先处理mesMPS的急性A型主动脉夹层的情况 对于急性A型主动脉夹层术前并发mesMPS(除外主动脉破裂、心包填塞, 严重的主动脉瓣反流等急诊先行主动脉置换)的病人, Bo Yong MD和Ms Norton等[6]认为可介入手术优先通过开窗/释放支架处理肠系膜血供的问题, 介入手术观察病人腹部情况的变化和全身状态(如血清乳酸值等)以判断肠道的缺血损伤是否可逆以决定是否行坏死肠道切除术, 其后再延迟主动脉的开放置换手术, 这种介入先行解决mesMPS的治疗方式对挽救病人生命可改善结局. 每个未经治疗的mesMPS的病人都会死亡. 因此及时治疗mesMPS至关重要.

5.5 肠缺血的早期血清学标志和临床表现以及急性肠系膜缺血性疾病肠管生机活性的实验室判断 大鼠实验中肠缺血早期标志物有血清D-二聚体升高[8]. D-二聚体升高作为患者早期肠缺血的标志物敏感性较高, 但特异性较低[9]. 故D-二聚体成为患者肠缺血早期标志物备受怀疑. 白细胞计数增高有利于提示肠缺血的诊断, 然而发生夹层以及手术本身也会使白细胞计数增高, 故白细胞计数增高没有特异性. 腹胀和胃肠道出血大约是25%肠缺血病人的主要症状, 初期腹泻进展为后期便秘也是肠缺血病人的常见临床特征[10]. 在过去的几十年中, 有几种最有前途的生物标记物: 肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、α-谷胱甘肽-S转移酶(α-GST)、L、D-乳酸、瓜氨酸、缺血修饰白蛋白、降钙素原(PCT), 它们可能是早期诊断肠缺血的最佳候选标记物[11], 可用于急性肠系膜缺血性疾病肠管生机活性的判断[12,13]. 然而

I-FABP尚且也不能区分可逆性肠粘膜缺血和不可逆性肠透壁性坏死. α-GST具有诊断早期急性肠缺血的潜在价值. 但是在伴有多器官功能衰竭的非特异性低血压患者中, α-GST也升高. D-乳酸具有良好的灵敏性, 但特异性较低. 因此D-乳酸不能作为一个标记[14]. 对于L-乳酸, 如果肝功能良好, 有能力清除大量的L-乳酸, 那么肠缺血早期并不表现出血浆L-乳酸的升高, 因此L-乳酸也不能作为早期肠缺血的标志[15]. 总之, 临床评估和实验室检查往往没有帮助, 影像学在急性肠缺血的诊断中起着重要的作用[3]. 如今, 对于检查肠系膜的血供, CTA已取代血管造影术成为诊断肠系膜缺血的金标准, 其敏感性和特异性分别为0.96和0.94[14]. 腹部CTA和腹部平扫CT常联合使用于临床. 肠损伤的诊断性CT描述特征包括腹腔游离腹水, 肠壁增厚, 肠系膜静脉中存在空气, 肠系膜静脉血栓形成等[2].

5.6 mesMPS的特点和肠坏死的独立危险因素以及肠坏死的影像学迹象 在mesMPS发生前或发生早期做出诊断, 及时外科干预可减少肠道的损伤, 改善预后. 并发mesMPS的急性A型主动脉夹层与没有并发mesMPS的急性A型主动脉夹层相比, 特点为: 年龄更大, 原发破口更多起始于根部, 更有可能有腹痛、腿疼、昏迷、缺血性脊髓损伤、急性肾衰、肢体缺血, 以及任何的脉搏短缺[1]. 急性A型主动脉夹层累及肠道血供并发mesMPS的预测研究较少. 而针对肠缺血发生透壁性肠坏死, 有研究发现其独立危险因素有: 肠系膜动脉闭塞, 白细胞>18.4×10^9/L, pH<7.29, 腹腔内游离积液[2]. 另一项研究得出结论, 包括休克, 血液浓缩, 血清淀粉酶水平升高和代谢性酸中毒被认为是肠缺血肠道透壁坏死的独立预测因素[16]. 还有研究发现其独立危险因素: 肠系膜动脉闭塞、白细胞增多、酸中毒、游离腹腔积液、并且有门静脉和肠系膜静脉血栓[17]. mesMPS发生后, 不仅需要恢复肠道的血供, 还需要剖腹探查切除坏死的肠道. 术中评估肠道活力除了观察肠管的颜色, 蠕动情况, 肠管供血血管的搏动情况以外, 荧光素法, 多普勒超声或激光多普勒也可以在术中评估肠道活力[18,19].

5.7 急性A型主动脉夹层有并发mesMPS独立危险因素的病人需及早干预 急性A型主动脉夹层第一位死亡原因是血管破裂, 若尚未出现mesMPS, 急诊需先行主动脉置换手术解除破裂的危险. 急性肠系膜缺血坏死的预后取决于诊断时间. 在立即治疗的情况下, 死亡率从0%到10%不等, 如果治疗延误6-12 h, 死亡率会增加到50%-60%, 如果治疗延误超过24 h, 死亡率会进一步增加到80%-100%[20]. 因此, 对急性A型主动脉夹层并发mesMPS的高危病人, 尤其是对于夹层累及2支及以上的肠道供血血管的病人, 始于“高度怀疑”, 及时进行腹部CTA或肠系膜血管造影以及腹部平扫CT, 从而早期诊断, 进而早期干预是改善预后的关键.

6 结论

夹层并发肠系膜灌注不良综合征死亡风险高, 早期缺乏特异的实验室检查指标和临床表现, 依靠CTA密切结合临床表现, 无论术前术后都应警惕肠系膜灌注不良综合征的发生, 以尽早诊断, 尽早干预, 改善预后.

7 参考文献

1 Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 385-390 [PMID: 22341418 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.042]

2 辛赛. 急性系膜缺血性肠病发生肠坏死的预示性因素研究. 青岛大学学位论文 2019; 1-33

3 Hawthorn BR, Ratnam LA. Acute mesenteric ischaemia: imaging and intervention. *Clin Radiol* 2020; 75: 19-28 [PMID: 31320112 DOI: 10.1016/j.crad.2019.06.001]

4 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]

5 Klar E, Rahmanian PB, Bücker A, Hauenstein K, Jauch KW, Luther B. Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 249-256 [PMID: 22536301 DOI: 10.3238/arztebl.2012.0249]

6 Yang B, Norton EL, Rosati CM, Wu X, Kim KM, Khaja MS, Deeb GM, Williams DM, Patel HJ. Managing patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome: A 20-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 675-687.e4 [PMID: 30711274 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.127]

7 Tanaka A, Estrera AL. Mesenteric Malperfusion: The Insidious, Dreadful Enemy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 29: 179-180 [PMID: 28823324 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2017.02.009]

8 Altinyollar H, Boyabatli M, Berberoğlu U. D-dimer as a marker for early diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Thromb Res* 2006; 117: 463-467 [PMID: 15922412 DOI: 10.1016/j.thromres.2005.04.025]

9 Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC. The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 1087-1100 [PMID: 24238311 DOI: 10.1111/acem.12254]

10 Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, Stirnemann P, Gertsch P. Acute mesenteric ischaemia. *Eur J Surg* 1992; 158: 123-126 [PMID: 1350214]

11 Memet O, Zhang L, Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann Transl Med* 2019; 7: 394 [PMID: 31555708 DOI: 10.21037/atm.2019.07.51]

12 Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. CT of acute bowel ischemia. *Radiology* 2003; 226: 635-650 [PMID: 12601205 DOI: 10.1148/radiol.2263011540]

13 姚彬, 丁平, 杨举平. 急性肠系膜缺血的临床表现CT诊断. 求医问药 2012; 10: 93-94

14 van den Heijkant TC, Aerts BA, Teijink JA, Buurman WA, Luyer MD. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia.

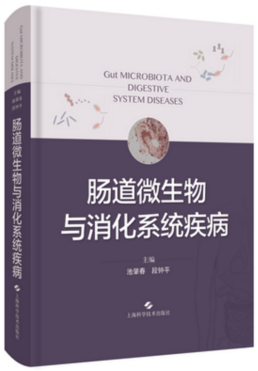
World J Gastroenterol 2013; 19: 1338-1341 [PMID: 23538325 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1338]
15 Jakob SM, Merasto-Minkkinen M, Tenhunen JJ, Heino A, Alhava E, Takala J. Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. *Shock* 2000; 14: 123-127 [PMID: 10947154 DOI: 10.1097/00024382-200014020-00008]
16 Acosta-Mérida MA, Marchena-Gómez J, Cruz-Benavides F, Hernández-Navarro J, Roque-Castellano C, Rodríguez-Méndez A, Alonso-Alvarado A, Hernández-Romero J. [Predictive factors of massive intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia]. *Cir Esp* 2007; 81: 144-149 [PMID: 17349239 DOI: 10.1016/s0009-739x(07)71286-1c]
17 Emile SH. Predictive Factors for Intestinal Transmural Necrosis in Patients with Acute Mesenteric Ischemia. *World J Surg* 2018; 42: 2364-2372 [PMID: 29387956 DOI: 10.1007/s00268-018-4503-3]
18 Bulkley GB, Zuidema GD, Hamilton SR, O'Mara CS, Klacsmann PG, Horn SD. Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann Surg* 1981; 193: 628-637 [PMID: 7016053 DOI: 10.1097/00000658-198105000-00014]
19 Wright CB, Hobson RW 2nd. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. Am J *Surg* 1975; 129: 642-645 [PMID: 1130610 DOI: 10.1016/0002-9610(75)90337-2]
20 Kanasaki S, Furukawa A, Fumoto K, Hamanaka Y, Ota S, Hirose T, Inoue A, Shirakawa T, Hung Nguyen LD, Tulyeubai S. Acute Mesenteric Ischemia: Multidetector CT Findings and Endovascular Management. *Radiographics* 2018; 38: 945-961 [PMID: 29757725 DOI: 10.1148/rg.2018170163]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著.

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展. 此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治.

全书共分28章独立成段, 60余万字. 可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考.

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买. 定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6. 网址: https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年2月8日; 29(3): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 2 月 28 日　　第 29 卷　　第 4 期　　(Volume 29 Number 4)



4/2021

ISSN 1009-3079

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年二月二十八日 第二十九卷 第四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年2月28日 第29卷 第4期 (总第672期)

述评

159 肝硬化的中医药治疗与展望

冯全生

165 门静脉血栓诊治的一些新认识

吴雯玥, 孔德润

基础研究

174 miR-139-5p靶向*PAK5*基因通过Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

临床研究

182 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究

黄健翔, 骆旭航, 龚安安

文献综述

190 Wnt/β-catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展

倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松

197 肠道M细胞的功能与疾病的研究进展

李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东

临床实践

204 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值

卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰

会议纪要

210 第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要

江学良, 王金山, 何健华

消　　息

173　《世界华人消化杂志》正文要求
181　《世界华人消化杂志》栏目设置
209　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

张淑坤, 医学博士、博士后、研究员, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床基础研究工作, 致力于探讨胰腺疾病和重症腹腔感染导致肺损伤的发病机制和中医药的治疗作用. 作为主要完成人, 先后参与国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家科技部支撑计划和国家科学基金等项目, 主持完成国家自然科学基金青年项目1项, 曾获中国中西医结合学会科学技术一等奖、天津市科技进步二等奖等奖项, 以第一或通讯作者发表学术论文25篇, 其中 SCI收录论文10篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-02-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 4 February 28, 2021

EDITORIAL

159 Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects
Feng QS

165 Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis
Wu WY, Kong DR

BASIC RESEARCH

174 MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/β-catenin signaling pathway
He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM

CLINICAL RESEARCH

182 Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfl7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study
Huang JX, Luo XH, Gong AA

REVIEW

190 Role of Wnt/β-catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma
Ni CJ, Qin XS, Huang ZS

197 New insight into function and dysfunction of gut microfold cells
Li QX, Guo YX, Hua RX, Shang HW, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

204 Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions
Lu CN, Wu J, She Q, Deng B, Ding YB

CONFERENCE SUMMARY

210 Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit
Jiang XL, Wang JS, He JH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 4 February 28, 2021

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Kun Zhang, MD, Postdoctoral, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 28, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 159-164

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.159

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

述评 EDITORIAL

肝硬化的中医药治疗与展望

冯全生

冯全生, 成都中医药大学 四川省成都市 610075

冯全生, 教授, 主要从事消化内科和感染性疾病的中医研究.

基金项目: 国家科技部重点研发计划, No.2018YFC1704104; 四川省科学技术厅重点研发计划, No.2020YFS0301; 成都市科技局课题, No.2016-XT00-00033-GX.

作者贡献分布: 本文由冯全生完成.

通讯作者: 冯全生, 教授, 610075, 四川省成都市温江区柳台大道1166号, 成都中医药大学. fengqs118@163.com

收稿日期: 2020-11-09
修回日期: 2020-12-09
接受日期: 2020-12-25
在线出版日期: 2021-02-28

Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects

Quan-Sheng Feng

Quan-Sheng Feng, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Key Research and Development Project, No. 2018YFC1704104. Sichuan Province Key R&D Plan Project, No. 2020YFS0301; The Science and Technology Bureau of Chengdu, No. 2016-XT00-00033-GX.

Corresponding author: Quan-Sheng Feng, Professor, Chengdu University of TCM, No. 1166 Liutai Avenue, Wenjiang District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. fengqs118@163.com.

Received: 2020-11-09
Revised: 2020-12-09
Accepted: 2020-12-25
Published online: 2021-02-28

Abstract

Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of liver cirrhosis based on its particular theory and the experience with prevention and treatment. In order to promote the wide application of TCM in liver cirrhosis, it is necessary to strengthen the research of TCM in liver cirrhosis. This paper reviews the present treatment of liver cirrhosis by TCM, and discusses the existing problems and prospects, aiming to provide some scientific clues for the treatment of this refractory disease.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; TCM; Therapy

Citation: Feng QS. Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 159-164
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/159.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.159

摘要

基于中医药独特的理论及防治经验, 中医药辨治肝硬化具有显著优势. 有必要加强肝硬化中医药治疗研究, 推动中医药在肝硬化中的应用. 本文总结肝硬化中医药治疗现状, 分析目前存在的问题与展望, 为这一难治性疾病治疗提供科学依据.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 中医药; 治疗

核心提要: 肝硬化作为多种急、慢性肝病的终末阶段, 已成为全球肝病患者死亡的重要原因.凭借中医独特的辨证治疗思维, 中药复方、单味中药及中药单体、中医外治在肝硬化治疗上显现出自身优势和潜力.

文献来源: 冯全生. 肝硬化的中医药治疗与展望. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 159-164
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/159.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.159

0 引言

肝硬化是以广泛肝细胞坏死、肝组织弥漫性纤维化、假小叶及再生结节形成、肝脏变硬为特征的慢性肝病. 肝炎病毒、乙醇、药物与毒物、血吸虫、代谢和遗传、胆汁淤积等均可导致肝硬化, 我国以病毒性肝炎为主. 作为乙肝病毒感染高发区, 约10%-20%乙肝患者发展成肝硬化, 肝硬化后患者5年生存率约为55%-84%, 且肝硬化患者短期内肝癌发生率达5%-30%. 反之, 肝癌患者中约80%存在肝硬化基础病[1-3]. 肝硬化作为多种急、慢性肝病的终末阶段, 已成为全球肝病患者死亡的重要原因, 在现代医学尚无有效抗肝纤维化、肝硬化药物困境下, 具有两千年历史的中医药凭借独特的辨证治疗思维, 在肝硬化治疗上显现出独特优势和潜力[4].

中医药作为传统医学体系, 为中华民族数千年健康发展护航, 集成了丰富的疾病诊治经验.凭借独特疗效, 中药复方、针灸等治疗方法已逐步受到世界瞩目[5-6]. 中医药在改善肝硬化患者临床症状、体征、生化指标, 降低癌变率, 提高生活质量等方面具有确切疗效[7,8].

1 肝硬化的中医认识

肝硬化以胁下积块为特征, 辨病属中医“积聚”“癥积”, 俗称肝积, 后期病机愈趋复杂, 症状、体征繁重, 以严重黄疸、腹水、消化道出血等表现为急, 又可归属中医“黄疸”“鼓胀”“单腹胀”“血证”等范畴.

中医认为肝硬化病因乃外邪内侵、情志失调、久病蓄发、酒食不节, 《灵枢•百病始生》云: “邪气留著于脉, 稽留不去, 息而成积”, 疫毒、虫毒等邪气稽留或黄疸、络痹等日久伤及五脏, 机体功能障碍, 气血痰浊凝滞成积.《景岳全书·肿胀》: “纵酒无节, 多成水鼓……其有渐积日久而成水鼓者, 则尤多也”, 酒食不节, 脾胃受伤, 中气失于运健, 气滞、湿热、食积、痰浊等病理产物日渐凝坚并附于脏腑、经络化为积块, 日久三焦气化失司, 水饮停聚可成鼓胀. 若情志失调, 郁怒伤肝, 致使气血凝滞, 脉络阻滞, 日久气滞、痰瘀胶结可成积聚. 结合近现代中医名家辨治思想, 知肝硬化病位主要在肝、脾、肾, 以气滞、湿热、血瘀、正虚、邪毒、水饮为主要病理因素, 病机总属本虚标实, 治疗上重视病证结合, 权衡标本缓急, 分期论治, 详辨虚实之偏重, 攻补协调, 随证治之[9-13].

肝硬化中医辨证分型经过1993年《肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案)》[14]、2003年《肝硬化中西医结合诊治方案(草案)》[15]、2011年《肝硬化中西医结合诊疗共识》及《肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见》[16,17]、2017年《肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见》[18]共四次修改, 目前肝硬化主要中医分型为: 肝气郁结证、水湿内阻证、湿热蕴结证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、瘀血阻络证, 肝硬化腹水中医分型为: 气滞水停证、脾虚水停证、湿热水停证、血瘀水停证、脾肾阳虚水停证、肝肾阴虚水停证. 基于肝硬化确切发病因素和鲜明的阶段性进展, 研究已发现肝硬化在不同的病因、病理分期、临床阶段间存在证型差异或证型偏重[19-21], 但尚不能形成标准化指南.

经过历代医家的不断探索, 中医药治疗肝硬化已积累了丰富的理论和临床经验. 目前存在的问题是辨证缺乏统一, 诊断缺乏客观依据, 生物内涵证据链不足, 为充分发挥中医药独特的优势和作用, 需经多层次的辨证分型探索, 开展大样本、多中心的流行病学调查, 建立规范、精细、简易、个体化的证候分型标准, 利用现代生物技术明确肝硬化中医证候的生物学本质(基因组学、蛋白组学、代谢组学、表观遗传组学等), 或基于已有文献数据将宏观辨证与微观表现有机结合, 建立可靠客观的现代化辨证体系, 推动肝硬化中医精准化辨证治疗.

2 肝硬化中药复方治疗

肝硬化中药复方治疗可基本分为经典方、现代名家名方和自拟方. 基于现代医学对肝硬化认识, 中药复方治疗体现了病证结合辨证思想, 在核心病机基础上, 针对肝硬化病因、分期、并发症、特有临床指标辨证施治, 在改善临床症状、阻止及逆转肝纤维化、预防及治疗并发症方面有显著优势. 中西医结合, 分期辨治, 个体化治疗, 将是肝硬化治疗的主要方向.

2.1 经典方 一贯煎联合抗病毒治疗48 wk可有效改善代偿期乙肝肝硬化患者临床症状, 降低纤维化程度, 总有效率达88.24%, 显著高于抗病毒组的67.65%[22]; 有关大黄蛰虫丸治疗代偿期肝硬化瘀血阻络证的真实世界回顾性队列研究发现[23], 该方能明显缩小脾脏, 且厚度在50-69 mm、长度在100 mm以下患者脾脏缩小最明显; 李瑶等[24]利用Meta分析证实鳖甲煎丸联合抗病毒治疗代偿期肝硬化能显著改善肝功, 降低肝纤维化标志物, 机制研究表明其可通过下调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-β)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等炎性因子水平, 影响基质金属蛋白酶及其抑制物的表达, 调控Wnt(wingless)/β-catenin、核因子kB(nuclear factor-k-gene binding, NF-KB)等信号通路抑制肝硬化进展[24-26].

源于叶天士“肝络”理论的活血通络消胀方, 具有活血通络、益气健脾、清热解毒之效, 能有效改善肝硬化失代偿期患者临床症状、肝功、Child-Pugh分级等[27]; 田莉婷等[28]在常规治疗基础上加用苓桂术甘汤, 随访治疗肝硬化失代偿期患者5年发现, 治疗组胸腹水、自发性腹膜炎、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、电解质紊乱并发症的发生率显著低于对照组, 治疗组5年生存率达78.26%明显高于对照组63.46%. 隔下逐瘀汤用于肝硬化并发消化道出血, 可帮助止血和降低再出血风险, 在缩小门静脉、脾静脉内径和改善血流量方面明显优于单用垂体后叶素和奥曲肽[29]; 茵陈蒿汤通利二便, 可减少肠道菌群移位和内毒素吸收, 用于肝硬化合并感染对调节细胞因子、改善炎症、保护肝功明显优于单用抗生素[30]; 五苓散、胃苓汤等治疗肝硬化腹水, 可显著缩短腹水消退时间[31,32].

古代医家经过长期临床实践总结而来的方药蕴含了较高学术内涵, 值得研究和推广. 经典方是前人临床医疗经验的结晶, 具有重大原创性、奠基性、典范性和权威性. 扎根中医理论, 运用经典方治疗肝硬化取得良好疗效, 证实了中医经典在新时代的重要价值和意义, 所以吾辈仍需传承精华、守正创新, 把这一祖先留给我们的“伟大宝库”继承好、发展好、利用好.

2.2 近现代名家名方 赵绍琴创制的软肝缩脾汤(柴胡、黄芩、蝉衣、僵蚕、姜黄、红花、鳖甲、生牡蛎、生大黄、焦三仙)由升降散加味而成, 与恩替卡韦联合治疗早期乙肝肝硬化48 wk, 肝硬度值可由29.3降至15.92, 显著优于单用恩替卡韦[33,34]; 全国名老中医林沛湘经验方壮肝逐瘀煎(生黄芪、黄精、枸杞子、鳖甲、黑枣、薏苡仁、牡蛎、虎杖、泽兰、橘红、鸡内金)临床应用已有30余年, 能显著改善肝硬化患者临床症状, 具有良好的保肝、抗肝纤维化、肝硬化功能, 具体作用机制可能与降低内皮素-1、一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶含量, 调控血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子表达有关[35]; 此外, 国医大师周信有针对病毒性肝硬化肝郁脾虚及肝郁血瘀型、脾肾阳虚及虚瘀癥积型分别创立消积1号方(虎杖、茵陈、板蓝根、党参、炒白术、黄芪、赤芍、丹参、莪术、延胡索、醋鳖甲、枳实、炙甘草)和消积2号方(党参、炒白术、黄芪、淫羊藿、仙茅、仙鹤草、醋鳖、赤芍、丹参、三棱、莪术、鹿角胶、大腹皮、猪苓、茯苓、泽泻、车前子、益母草、北柴胡、水蛭粉), 可灵活调整攻补量效[36].

国医大师邓铁涛创制的软肝煎(太子参、白术、茯苓、甘草、菟丝子、楮实子、土鳖虫、鳖甲、丹参、蕲蛇)集健脾、养肝、补肾、消癥、活血于一体, 临床可用于治疗肝硬化腹水、痞满[11]; 关幼波经验方益气和血方(黄芪、当归、鳖甲、泽兰、鸡内金), 全方益气健脾、养血和血、活血化瘀、软坚散结, 用于肝硬化失代偿期气虚血瘀证患者, 持续用药3 mo以上能显著改善临床症状, 缩小门静脉内径, 6 mo以上能明显降低肝脏弹性值和脾脏厚度[37]; 刘铁军创制的毒消清肝丸(太子参、黄芪、大黄、莱菔子、香菇、当归、板蓝根)可调控Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, myD88)/NF-κB信号通路, 降低TNFα、IL-1β、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子水平, 用于治疗肝硬化内毒素血症可起到抗炎、保护肝细胞作用[38]; 《张氏医通》曰: “单单腹胀久室, 而清者不升, 浊者不降, 互相结聚, 牢不可破, 实因脾胃之衰微所致”, 陈国忠创制的健脾散精汤(黄芪、党参、山药、生麦芽、茵陈蒿、川芎、炙甘草等)通过调补脾气, 使精微布散, 驱逐腹中精浊结聚, 治疗肝硬化腹水脾虚水停证, 可有效降低腹水深度[39].

近现代名家结合现代医学对肝硬化认识, 创制有效验方, 一定程度上代表了这一时代的肝硬化中医治疗水平. 融合现代医学对肝硬化认识, 现代名家名方体现了病证结合辨证思想, 在核心病机基础上, 针对肝硬化病因、分期、并发症、特有临床指标辨证施治, 组方更加精准化.

2.3 自拟方 自拟方主要集中于肝硬化腹水治疗, 包括自拟内服及外敷方, 相关研究主要为临床观察, 如甘大楠等[40]自拟益气活血方(黄芪、白术、柴胡、赤芍、郁金、丹参、当归、生蒲黄、泽泻等)联合西医基础治疗肝硬化腹水气虚血瘀证, 可有效促进利尿和降低腹水量. 蒋兆荣等[41]自拟益气散结消臌汤, 由四君子加大腹皮、泽泻、猪苓、白茅根、车前子、丹参、莪术、鳖甲、当归、五味子、柴胡、桂枝组成, 全方集益气扶正、健脾燥湿、疏肝理气、活血祛瘀、化湿利水、软坚散结功效, 对改善肝功、降低门脉压力、纠正血流动力学紊乱有显著疗效.

本人辨证治疗肝硬化患者85人, 总疗效达75.29%, 中药治疗前后患者症状、体征有明显改善[42]. 基于肝脾两脏之间密切的生理病理关系, 在临床治疗中发现脾虚络阻亦是肝硬化常见病机, 脾气健运对肝及其血络的影响甚重.因此在治疗用方上多重视调脾, 并归纳调脾八法: 益血养脾、益胃通脾、补益健脾、升清扶脾、滋阴懦脾、舒络缓脾、行气理脾. 针对肝硬化常以健脾通络、扶正祛邪为治法, 重视固护中气, 自拟芪甲柔肝方, 在三甲散基础上加黄芪、当归、神曲、丹参、红花等药, 加强益气健脾、破血逐瘀, 全方集滋阴合营、破结扶正、通络透邪于一体, 既刚且柔, 祛邪扶正兼顾.

肝硬化中药复方治疗研究颇多, 对肝硬化有确切

疗效, 特别是针对早中期肝硬化和某些并发症有显著治疗优势; 中药复方种类繁多, 各家治法各具特色, 遣方用药亦有不同, 但组方原则主要集中于活血化瘀、软坚通络、清热解毒除湿、益气健脾利水、补益肝肾; 目前, 扶正化瘀胶囊(片)、复方鳖甲软肝片、大黄䗪虫丸、鳖甲煎丸、强肝胶囊、安络化纤丸等复方制剂已在国内广泛应用, 但由于中药复方成分及功效复杂性, 限制了中药复方的世界性推广, 因此, 有必要推进中药复方有效成分、代谢及作用机制研究.

3 肝硬化单味中药及中药单体治疗

单味中药及单体研究为肝硬化中医药治疗提供了另一条治疗途径, 主要体现在多靶点抗肝纤维化作用. 由于基础研究系统性不足, 仍需广大科研工作者的进一步努力.

3.1 单味中药 肝硬化单味中药治疗使用频率最高的包括柴胡、白术、丹参、鳖甲、黄芪、当归、茯苓、赤芍等[43]. 其中鳖甲、丹参、赤芍三药临床疗效较好, 药理学研究表明, 鳖甲可通过阻断转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)/信号转导蛋白Smad通路抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化[44]; 体外实验表明, 丹参可拮抗去唾液酸神经节苷脂诱导的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)耗竭并增强NK细胞活性, 间接抑制HSC活化[45]; 赤芍通过清除自由基, 降低TGF-β1水平, 阻断TGF-β/Smad信号传导, 阻止肝纤维化进展[46]; 此外, 肝病常用药物柴胡可增强谷胱甘肽抗氧化活性, 促进肝细胞再生, 发挥抗炎、抗纤维化疗效, 这与改变干扰素-γ和IL-10调节作用有关[47].其它中药如黄芪、川芎、当归、茯苓、莪术等还可通过改善肝脏血流、消腹水、降门脉压、提高机体免疫力等途径调节肝硬化.

3.2 中药单体 粉防己碱作为防己的主要成分能显著抑制肝脏细胞外间质合成, 消弱肝脏成纤维细胞增生及胶原合成, 这与干扰TGF-β1/Smad信号通路抑制HSC活化相关[48], 黄会芳等[49]研究证实, 粉防己碱能降低肝硬化大鼠门脉压力, 改善门脉高压导致的胃粘膜微循环障碍, 为门脉高压性胃病的治疗开辟新思路; 丹参中多种有效成分对肝硬化均有疗效, 如刘昳等[50]设计的随机对照实验发现丹参酮ⅡA治疗肝硬化疗效明显优于丹参注射液, 丹酚酸B对HSC的抑制功能, 既表现出抗肝纤维化作用, 又能降低内皮素-1水平, 缓解门脉高压[51], 肝性脑病作为肝硬化主要并发症, 其死亡率极高, 而脂溶性的隐丹参酮易通过血脑屏障, 能与脑、肝、血中游离氨结合形成无毒代谢物, 对肝性脑病的预防治疗有重要作用[52]. 中药提取物水苏糖属功能性低聚糖类, 为益生菌食物, 可促进益生菌生长, 增强肠蠕动, 研究证实水苏糖能有效降低肝硬化大鼠对肠源性内毒素的吸收, 调节肠道菌群紊乱, 减轻内毒素对肝脏的损伤, 一定程度上避免了肝脏“二次打击”[53]. 由于肝源短缺、高移植排斥和高额医疗费, 使肝硬化失代偿期治疗面临巨大挑战, 目前干细胞移植研究发现黄芪皂苷、珠子参皂苷、虫草多糖联、红景苷天、姜黄素等多种中药单体能诱导干细胞向肝细胞转分化, 提高肝细胞增殖迁移能力, 对干细胞治疗肝硬化有协同、增效作用, 给肝硬化治疗带来了新希望[54].

单味中药及中药单体治疗研究主要集中于抗肝纤维化、治疗肝硬化并发症、促进肝细胞再生三个环节, 同时明确了药物的作用机制和靶点, 取得了一些较大进展, 但从临床治疗应用来评估, 尚未表现出实质性临床应用价值. 由于肝硬化的发病机制复杂, 故需要进一步加强对中药有效成分的筛选、提取和分离, 结合现代生命科学及分子生物学技术, 从临床、整体、细胞、分子、基因等多靶点、多环节阐释其作用机制, 同时融合中医辨证论治, 推进多种有效成分协同疗效研究, 以期获得可应用的中药有效制剂.

4 肝硬化中医外治

中医外治法作为中医特色疗法, 在肝硬化治疗中除具有操作简单、副作用小、费用低等优势, 可避免因口服药物带来的肝脏负担, 是肝硬化较为主要的辅助治疗手段, 主要包括中药脐敷、中药穴位贴敷、针灸、中药灌肠、穴位注射等.

中药脐敷主要用于肝硬化腹水治疗, 组方多以攻下逐水之品为主, 结合辨证用药. 蔡春江[55]通过观察浊霾散敷脐联合艾灸法治疗乙型肝炎肝硬化腹水疗效, 发现其不仅可以加速消退腹水, 还能明显改善患者临床症状, 有效提高生活质量. 相关研究亦证实辨证应用中药敷脐治疗肝硬化腹水可明显较少腹水, 改善患者临床症状、体征、血液学相关指标, 且无明显不良反应[56]. 此外, 肝硬化中药外敷治疗还包括穴位贴敷、肝区药敷等对缓解门脉高压、减轻腹水均有疗效[57,58].

针灸疗法具有扶正祛邪、运行气血、通络活血之效, 用于肝硬化辅助治疗亦可帮助消除腹水, 并提高机体免疫力[59-61].

以通腑开窍为法的中药灌肠治疗对防治肝性脑病已得到广泛认可, 可有效减少肠道氨的生成和吸收, 提高患者苏醒率[62-64].

肝硬化中医外治法表现出不可替代的辅助治疗优势, 其疗效显著, 具有广阔的应用前景, 其应用亦需在中医理论指导下, 进行辨证用药或选穴. 由于缺乏系统规范的研究方案, 尚未形成指导性的临床应用标准, 有必要加强肝硬化中医外治法应用研究, 重点开展大规模、

多中心、随机、双盲临床实验, 规范疗效评价标准, 获取高质量的循证医学证据, 探索有效的中医外治法, 明确疗效机制、代谢途径和安全性, 结合现代技术创制新型外用剂或外用设备, 从而提高临床应用度.

5 问题及展望

中医药治疗肝硬化具有较为成熟的理论、丰富的临床经验和一定的科研基础, 发展前景良好. 但仍存在诸多不足, 表现突出的有四点: (1)证候研究单一, 客观化不足. 肝硬化证候研究主要集中于乙肝肝硬化, 而酒精性、自身免疫性、胆汁淤积性肝硬化中医证候研究较少. 肝硬化证候研究证候筛选离散, 证候确定控制不严, 存在证候客观化验证数据不足, 导致证候客观化研究推进缓慢; (2)缺乏疗效确切, 机制清晰, 可以上市的中成药.中药复方临床研究相对较多, 但方法不够规范、统一, 多强调疗效评估而忽视了中药的安全性评价, 很大程度上限制了中药复方的推广; (3)单味中药及中药单体的研究还不能体现中医整体辨证论治思想和疗效优势; (4)肝硬化中医外治法研究尚处于临床观察阶段, 经验性较重, 文献质量有限. 因此, 有必要进一步加大肝硬化中医药证候客观化研究, 在循证医学指导下, 结合中医药特色, 建立可重复、标准化的临床疗效与安全性评价体系, 深入研究有效方药作用机制、有效成分、代谢途径等, 为组分复方中药的开发提供依据, 充分挖掘中医药抗肝硬化优势及巨大潜力, 提高中医药治疗肝硬化的国际影响力.

6 参考文献

1 张露, 范志芳, 刘殿武, 周脉耕, 王卓群, 李曼. 1990—2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势分析. 中华流行病学杂志 2020; 2: 173-177 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.007]
2 Caines A, Selim R, Salgia R. The Changing Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020; 24: 535-547 [PMID: 33012444 DOI: 10.1016/j.cld.2020.06.001]
3 Xu W, Yu J, Wong VW. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 291-298 [PMID: 28774411 DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.011]
4 Li H. Advances in anti hepatic fibrotic therapy with Traditional Chinese Medicine herbal formula. *J Ethnopharmacol* 2020; 251: 112442 [PMID: 31891799 DOI: 10.1016/j.jep.2019.112442]
5 Gyamfi ET. Metals and metalloids in traditional medicines (Ayurvedic medicines, nutraceuticals and traditional Chinese medicines). *Environ Sci Pollut Res Int* 2019; 26: 15767-15778 [PMID: 31004267 DOI: 10.1007/s11356-019-05023-2]
6 Tang Y, Illes P. Tribute to Prof. Geoffrey Burnstock: his contribution to acupuncture. *Purinergic Signal* 2020 [PMID: 33034832 DOI: 10.1007/s11302-020-09729-8]
7 Xie Z, Qiang J, Pi X, Wang J, Chen Y, Yu Q, Zhang Q. Favorable outcome of adjunctive traditional Chinese medicine therapy in liver cirrhosis: A large cohort study in Southwest China. *Complement Ther Med* 2020; 51: 102446 [PMID: 32507445 DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102446]
8 Song YN, Chen J, Cai FF, Lu YY, Chen QL, Zhang YY, Liu P, Su SB. A metabolic mechanism analysis of Fuzheng-Huayu formula for improving liver cirrhosis with traditional Chinese medicine syndromes. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39: 942-951 [PMID: 29072258 DOI: 10.1038/aps.2017.101]
9 黄丹卉. 赵绍琴温病学术思想在内伤杂病中的运用研究. 北京中医药大学2013
10 闫军堂, 刘晓倩, 赵宇明, 马小娜, 王利敏, 孙良明, 梁永宣, 王庆国. 刘渡舟治疗肝炎后肝硬化证治经验. 辽宁中医杂志 2013; 40: 1545-1547
11 陈卓群, 刘凤斌. 从邓铁涛软肝煎谈肝硬化中医药治疗. 中国中医药信息杂志 2018; 25: 119-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.03.027]
12 相安. 基于336例病案资料研究国医大师周仲瑛病机辨治肝硬化临床经验. 南京中医药大学 2019
13 叶柏, 陈静. 国医大师徐景藩诊治肝硬化经验撷要. 辽宁中医杂志 2013; 40: 1093-1094
14 张育轩. 肝硬化临床诊断、中医辨证和疗效评定标准(试行方案). 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会; 中国中西医结合学会第十五次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编; 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会: 中国中西医结合学会 2003; 266-267
15 危北海, 张万岱, 陈治水, 张育轩. 肝硬化中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合杂志 2004; 10: 869-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.11.042]
16 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 277-279
17 张声生, 李乾构, 王宪波, 江宇泳. 肝硬化腹水中医诊疗规范专家共识意见. 北京中医药 2012; 31: 868-872
18 张声生, 王宪波, 江宇泳. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017). 中华中医药杂志 2017; 32: 3065-3068
19 叶永安, 刘蕊洁, 杨先照, 李莹, 张鹏, 梁亦骏. 乙型肝炎肝硬化中医证型、证素分布特点文献研究. 中医杂志 2020; 61: 346-350
20 刘成海, 幸鹭, 赵志敏. 基于病证结合的肝硬化诊治理论探讨与临床实践. 世界中医药 2020; 15: 2831-2834+2842 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.19.001]
21 李毅, 刘艳, 刘力, 寇小妮, 汶明琦, 王捷虹, 王小平. 503例乙肝后肝硬化中医证候特征的因子分析. 时珍国医国药 2017; 28: 1149-1151
22 段淑红, 鲍中英, 苑晓冬, 王蕾, 刘梅生. 一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者的疗效观察. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 535-538
23 梅昭荷, 聂红明, 汪蓉等. 大黄䗪虫胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化瘀血阻络证伴脾大的真实世界回顾性队列研究. 中医杂志 2020; 61: 1894-1899 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.21.011]
24 李瑶, 刘力, 谭福雄, 夏国珍, 王小锋. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效Meta分析. 陕西中医 2020; 41: 1329-1334 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2020.09.043]
25 文彬, 孙海涛, 贺松其, 陈冠新, 孙嘉玲, 庞杰, 安海燕. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中Wnt信号通路信号分子β-catenin、GSK-3β及下游蛋白表达的影响. 中华中医药杂志 2017; 32: 3997-4000
26 陈冠新, 文彬, 孙海涛, 孙嘉玲, 徐薇, 安海燕, 贺松其. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞中NF-κB信号通路的影响. 中成药 2017; 39: 1355-1360
27 石俊, 袁芳, 朱琳, 高月求. 叶天士活血通络消胀方联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化92例. 中西医结合肝病杂志 2020; 30: 360-362 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.04.022]
28 田莉婷, 刘雪萍, 李丹妮, 加莉. 加味苓桂术甘汤对脾肾阳虚型肝硬化失代偿期患者生存率的影响. 陕西中医 2019; 40: 1373-1376
29 杨辉, 周筱燕, 周岩芬, 高总. 奥曲肽联合隔下逐瘀汤治疗肝硬化上消化道出血患者临床疗效和血流动力学的变化. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 459-462 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.04.018]
30 张利君, 谢红东, 牟微娜, 陈萍, 徐传华. 茵陈蒿汤联合抗感染治疗对肝硬化合并感染患者肝功能及细胞因子的影响分析. 中华医院感染学杂志 2019; 29: 1355-1358 [DOI: 10.11816/

cn.ni.2019-181164]
31 孟宇航, 李京涛, 刘佳昊, 杨卫彬. 五苓散加减治疗肝硬化腹水的Meta分析. 中医药导报 2020; 26: 43-46
32 邬艳波, 陈瑞, 黄国清, 邓欣. 加味胃苓汤对肝硬化腹水患者肠道菌群的影响. 中西医结合肝病杂志 2018; 28: 331-332 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.06.004]
33 赵绍琴教授治肝硬化、脾大妙方. 医学文选 1994; 6: 61-62
34 刘杰峰, 金国贤, 陈刚. 软肝缩脾汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化49例. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2015.02.021]
35 吴姗姗, 王振常, 黎妍, 杨芳华. 中药复方壮肝逐瘀煎对肝纤维化模型大鼠微循环的影响. 中华中医药学刊 2020; 38: 151-156+277 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2020.01.036]
36 李琼, 滕龙, 李永勤, 周信有. 周信有辨治病毒性肝硬化经验. 中医杂志 2018; 59: 643-645 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.08.004]
37 李攀, 孙凤霞, 李晓玲, 吴京京, 罗明理, 朱达. 益气和血方联合恩替卡韦片治疗乙型肝炎病毒相关肝硬化失代偿期气虚血瘀证患者35例临床观察. 中医杂志 2018; 59: 857-860 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.10.011]
38 李树志, 刘铁军. 基于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路探讨毒消肝清丸对肝硬化内毒素血症大鼠肝组织炎症反应的影响. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 1958-1964 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.015]
39 苏洪佳, 陈国忠, 彭振西, 陈月桥, 黄丽萍, 谢卓恩, 方丽娇, 彭鸿. 健脾散精汤治疗脾虚水停证肝硬化腹水临床研究. 中华中医药学刊 2018; 36: 2639-2642 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.11.019]
40 甘大楠, 杜宏波, 池晓玲, 李勇, 薛敬东, 郭晓霞, 叶永安. 自拟益气活血方治疗乙肝肝硬化腹水气虚血瘀证临床疗效与安全性研究. 世界中医药 2018; 13: 2980-2986 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.007]
41 蒋兆荣, 顾生旺, 刘欢, 葛琴. 益气散结消臌汤配合西药治疗乙肝肝硬化腹水的临床观察. 中国中医急症 2015; 24: 2000-2002 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.11.040]
42 窦铮. 冯全生教授从“脾”论治肝硬化的学术思想探讨. 成都中医药大学 2019
43 彭梦楠, 卓永祥, 林明, 萧焕明, 施梅姐, 池晓玲. 基于肝脾相关理论的乙型肝炎肝硬化辨证用药规律数据挖掘. 中西医结合肝病杂志 2020; 30: 238-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.03.015]
44 Bai G, Yan G, Wang G, Wan P, Zhang R. Anti-hepatic fibrosis effects of a novel turtle shell decoction by inhibiting hepatic stellate cell proliferation and blocking TGF-β1/Smad signaling pathway in rats. *Oncol Rep* 2016; 36: 2902-2910 [PMID: 27633729 DOI: 10.3892/or.2016.5078]
45 Peng Y, Yang T, Huang K, Shen L, Tao Y, Liu C. Salvia Miltiorrhiza Ameliorates Liver Fibrosis by Activating Hepatic Natural Killer Cells in Vivo and in Vitro. *Front Pharmacol* 2018; 9: 762 [PMID: 30061833 DOI: 10.3389/fphar.2018.00762]
46 Huang W, Li L, Tian X, Yan J, Yang X, Wang X, Liao G, Qiu G. Astragalus and Paeoniae radix rubra extract inhibits liver fibrosis by modulating the transforming growth factor-β/Smad pathway in rats. *Mol Med Rep* 2015; 11: 805-814 [PMID: 25373883 DOI: 10.3892/mmr.2014.28681]
47 代倩兰, 江锋, 王京, 宫朝玲, 史曼玉. 基于中医传承辅助系统的肝硬化腹水敷脐用药规律分析. 中国中药杂志 2018; 43: 4541-4546
48 陈源文, 李定国, 吴建新, 陈颖伟, 陆汉明. 粉防己碱对大鼠肝星状细胞跨膜信号转导的影响. 中华肝脏病杂志 2005; 8: 609-610 [DOI: 10.3760/j.issn: 1007-3418.2005.08.017]
49 黄会芳, 霍丽娟, 吴晓宁. 汉防己甲素对肝硬化大鼠胃黏膜微循环及超微结构的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2337-2340 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.21.016]
50 刘昳, 叶峰, 邱根全, 蔡云, 孙烨. 不同剂量丹参酮ⅡA及丹参注射液治疗肝硬化的临床观察. 第四军医大学学报 2009; 30: 658-660 [DOI: 10.3321/j.issn: 1000-2790.2009.07.024]
51 周扬, 顾杰, 徐列明. 丹参酚酸B盐对肝硬化大鼠门静脉高压及肝组织中内皮素-1的影响. 中国中西医结合消化杂志 2007; 1: 4-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2007.01.002]
52 方阅, 朱蓓琳, 张渊. 隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化大鼠肝性脑病的改善作用研究. 现代药物与临床 2016; 31: 11-16 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.003]
53 李丽秋, 桂金秋. 中药提取物水苏糖对实验性肝硬化大鼠血浆内毒素及肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2006; 2: 107-109 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-376X.2006.02.011]
54 吕艳杭, 吴姗姗, 王振常, 温智稀, 叶学劲. 中医药调控干细胞移植治疗肝硬化的研究进展. 世界科学技术-中医药现代化 2020; 22: 1856-1861 [DOI: 10.11842/wst.20191028001]
55 蔡春江, 梁燕, 徐任. 浊霾散敷脐联合艾灸法治疗鼓胀(乙型肝炎肝硬化腹水)疗效评价. 中华中医药学刊 2016; 34: 1017-1020 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.04.077]
56 杨广栋, 高志远, 李卫民, 徐湘江. 辨证敷脐疗法联合西药治疗气虚血瘀型肝硬化腹水临床研究. 中西医结合肝病杂志 2019; 29: 513-515 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.06.012]
57 马素平, 赵文霞. 益气活血利水方联合逐水膏脐穴贴敷治疗气虚血瘀型肝硬化腹水临床研究. 中西医结合肝病杂志 2017; 27: 31-33
58 何创, 施维群, 杨永和. “消臌贴膏”联合肝病治疗仪治疗肝硬化门静脉高压的疗效观察. 中华中医药学刊 2016; 34: 499-501 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.02.072]
59 李辉, 沈峰, 王秀玲. 雷火灸联合擤鼻疗法治疗脾肾阳虚型乙肝肝硬化腹水的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2020; 28: 291-295 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.04.11]
60 权春分, 贲景兰. 易医脐针未时治疗脾虚水停型肝硬化腹水临床观察. 中国针灸 2019; 39: 713-716 [DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.07.009]
61 范井月, 曹敏玲, 池晓玲, 蒋俊民, 施梅姐, 邓燕妹, 彭佩. 艾灸床治疗肝硬化脾功能亢进患者的随访观察. 中西医结合肝病杂志 2018; 28: 278-279+282 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.05.001]
62 姚春, 姚凡, 谢武, 何燕, 韦玉仙, 付蕾. 大黄煎剂保留灌肠治疗轻微肝性脑病临床研究. 辽宁中医杂志 2013; 40: 474-476
63 赵志军, 温井奎, 王守云, 焦秀娟, 齐丽韫, 刘加群. 中药灌肠联合门冬氨酸鸟氨酸治疗肝性脑病的疗效观察. 中医药导报 2015; 21: 77-79
64 卓蕴慧, 商斌仪, 陈建杰, 徐玉萍, 张颖, 姚军, 王燕. 清开颗粒灌肠治疗肝硬化合并肝性脑病疗效观察. 上海中医药杂志 2007; 8: 27-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2007.08.011]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 165-173

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.165

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

述评 EDITORIAL

门静脉血栓诊治的一些新认识

吴雯玥, 孔德润

吴雯玥, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 237000

吴雯玥, 硕士研究生, 主要从事肝硬化食管胃底静脉曲张的研究.

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目, No. 2017zhyx18; 安徽省科技厅2018年度重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020260.

作者贡献分布: 本文写作由吴雯玥完成; 孔德润审校.

通讯作者: 孔德润, 教授, 主任医师, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. kongderun@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2020–10–28
修回日期: 2020–12–07
接受日期: 2020–12–21
在线出版日期: 2021–02–28

Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis

Wen-Yue Wu, De-Run Kong

Wen-Yue Wu, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Supported by: Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine, No. 2017zhyx18; 2018 Key Research and Development Plan Projects of Anhui Science and Technology Department, No. 1804h08020260.

Corresponding author: De-Run Kong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun@ahmu.edu.cn

Received: 2020-10-28
Revised: 2020-12-07
Accepted: 2020-12-21
Published online: 2021-02-28

Abstract

Portal vein thrombosis (PVT) is one of the common complications of liver cirrhosis, which can further increase portal vein pressure and aggravate liver function decompensation. However, due to the insidious onset and atypical symptoms, the importance of PVT has been neglected in clinical work for quite a long time. With the development of clinical diagnostic technology, the detection rate of PVT has increased year by year. At present, the well-established treatment methods for PVT include anticoagulant therapy, interventional therapy, and surgical treatment. However, the optimal choice for PVT treatment remains unclear. In this paper, we briefly review the recent progress in the diagnosis and treatment of PVT in order to provide a theoretical reference for the refined clinical management of patients with PVT.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal vein thrombosis; Liver cirrhosis; Diagnosis; Oral anticoagulant therapy; Interventional treatment; Transjugular intrahepatic portosystem stent-shunt

Citation: Wu WY, Kong DR. Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 165-173
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/165.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.165

摘要

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化的常见并发症之一, 可使门静脉压力进一步升高, 加重肝功能失代偿; 但由于起病隐匿, 症状不典型, 其重

要性在临床诊疗工作中长期被忽视. 近年来, 随着临床诊断技术的发展, PVT的检出率逐年上升. 目前, PVT的常见治疗方式包括抗凝治疗、介入治疗及外科手术治疗, 然而临床医生对于各种治疗方式的选择仍存在困惑. 本文就近年来PVT诊断及治疗方面取得的进展进行简要综述, 以期为PVT病人的临床精细化管理提供理论参考.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 门静脉血栓; 肝硬化; 诊断; 抗凝治疗; 介入治疗; 经颈静脉肝内门体分流术

核心提要: 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)临床表现多样化, 缺乏特异性实验室指标, 诊断主要依赖影像学检查;诊断明确后, 如无禁忌, 应尽早接受抗凝治疗; 抗凝疗效不佳或不适宜抗凝的病人, 可行介入治疗; 必要时行外科手术以解除栓塞, 挽救生命.

文献来源: 吴雯玥, 孔德润. 门静脉血栓诊治的一些新认识. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 165-173
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/165.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.165

0 引言

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指发生在门静脉系统的血栓阻塞性疾病, 包括门静脉主干、肝内分支、肠系膜静脉和脾静脉. 自Balfour和Stewart[1]于1968年报道了世界上首例PVT后, 越来越多的学者对PVT开展了广泛研究.

由于检查方法及被检人群不同, 各研究报道PVT的发生率也不尽相同, 综合国内外多项研究报道, PVT在人群中的患病率不足1%; 代偿期肝硬化患者的PVT的发生率约为0.6%-16%; 非代偿期肝硬化患者的PVT发生率约为8%-26%; 而在肝癌患者中, PVT发生率升高至35%[2-6].

尽管肝硬化患者PVT发病率高, 且与预后密切相关, 然而现有的大部分研究都建立在小样本、单中心的临床研究基础上. 迄今为止, 尚未形成一个广泛接受的规范化指南指导PVT患者的临床诊断和治疗. 本文通过对PVT发生危险因素及系统化分级的探讨, 并梳理近年来PVT诊治的新方法、新思路、新趋势, 旨在系统性的提高临床医生对PVT的认识, 提升PVT诊疗水平, 有效降低临床风险.

1 临床表现

PVT临床表现差异很大, 症状主要取决于血栓的形成速度(急性或慢性)、阻塞部位、阻塞程度及能否自发性消退等特点.急性PVT指的是短时间内(<30 d)门静脉主干及其分支内的血栓形成, 并引起相关器官功能障碍, 最常见的症状为腹痛.若血栓阻塞程度较轻, 也可无症状或仅表现为腹泻、恶心、呕吐、纳差等. 急性闭塞性血栓形成时, 可出现急性或进行性加重的腹痛, 并伴随发热、脾肿大、腹水加重、曲张静脉破裂出血、肝性脑病等急性肝病失代偿的表现[7]. 慢性PVT表现更加隐匿, 一般无明显的临床症状, 通常是在随诊的过程中通过影像学检查被发现; 若慢性血栓持续进展, 可加重门静脉高压的症状, 最常见的是引起食管胃底静脉曲张加重或破裂出血. 广泛的慢性PVT阻塞还会导致大量侧支血管丛形成, 继发门静脉海绵样变[8]. 此外, 扩张的侧支血管内外机械性压迫胆管以及血供减少可引起胆管壁慢性炎症、纤维化, 导致胆道狭窄、慢性胆汁淤积、胆泥及结石形成, 引发门脉胆道病[9].

2 分级

Yerdel分级[10]是目前使用最为广泛的一种PVT分级方法, 其根据血栓部位及血管阻塞程度将PVT分为4级: 1级: 门静脉主干管腔阻塞程度<50%,伴或不伴肠系膜上静脉累及; 2级: 门静脉主干管腔阻塞程度>50%(包括完全性阻塞), 伴或不伴肠系膜上静脉累及; 3级: 门静脉主干及近端肠系膜上静脉的完全性阻塞; 4级: 门静脉主干及近端、远端肠系膜上静脉的完全性阻塞. 这套分类方法最早被用于评估PVT对肝移植手术疗效、术后并发症及生存率的影响, 后被广泛用于各类PVT相关研究工作, 其缺点是局限于解剖学层面, 而缺乏对PVT所致功能障碍的描述. 此后, Sarin等[11]提出了一种新的PVT解剖-功能分类法(见表1), 包括血栓形成的部位、程度、持续时间、临床表现及潜在的肝脏疾病及类型五个维度, 具体分类方法如表1所示. Sarin分类法有助于临床试验中招募同质患者群体并清晰定义涉及PVT相关药物疗效的临床试验终点, 但其对治疗方式的选择及预后评估的价值仍有待验证.

3 危险因素

同其他血栓性疾病相似, PVT的形成也遵循Virchow三要素, 即: 血流瘀滞、高凝状态及血管内皮受损[12]. Zocco等[12]人通过多元Logistic回归分析发现门静脉血流速度下降是PVT发生的独立危险因素. 另一项研究也证实门静脉血流速度＜15 cm/s是PVT的独立预测因子[13]. 临床上常见的可致血流瘀滞的危险因素包括: 脾切除术后、恶性肿瘤、门脉高压、门体分流等.

肝硬化患者体内存在一套微妙的促凝-抗凝平衡系

表 1 肝硬化门静脉血栓解剖-功能分类法

PVT部位-(1型, 2a型, 2b型, 3型)
1型: 仅累及门静脉主干
2型: 仅累及门静脉分支; 2a型: 仅在一侧; 2b型: 两侧都有)
3型: 门静脉主干及分支均受累及
门静脉系统闭塞程度(O, NO)
O: 完全性阻塞: 影像或者多普勒检查门静脉内无血流
N O: 非完全性阻塞: 影像或多普勒检查门静脉腔内有血流
持续时间及表现(R, C)
R: 近期出现(某门静脉中首次检出; 影像学上表现为高密度血栓; 没有或有限的侧支循环; 阻塞部位的门静脉扩张)
无症状的; (AS)
有症状的; (S), 急性PVT特征(有无急性肠缺血)
Ch: 慢性(无高密度血栓, 随诊中的既往确诊的门静脉血栓, 门静脉海绵状血管瘤和门静脉高压特征)
无症状的
有症状的: 门静脉高压的特征(有无门静脉高压)
门静脉系统阻塞的延伸(S, M, SM)
阻塞脾静脉、肠系膜上静脉或两者都阻塞
潜在的肝脏疾病的类型和表现
肝硬化、非硬化性肝脏疾病、肝脏移植术后、肝脏移植术后、肝细胞癌、其他原位恶性肿瘤及相关状态

PVT: 门静脉血栓; O: 完全性阻塞; NO: 非完全性阻塞; R: 近期出现; C: 慢性的; As: 无症状的; S: 有症状的; Ch: 慢性的; S: 脾静脉; M: 肠系膜上静脉; SM: 脾静脉和肠系膜上静脉.

统: 一方面, 慢性肝病患者体内血小板数目下降及功能障碍、凝血因子及凝血酶合成减少以及纤溶系统缺陷导致凝血功能障碍, 患者表现为自发性的出血倾向; 另一方面: 肝硬化患者体内一些肝脏非依赖性的凝血因子的水平显著升高, 包括Ⅷ因子(Factor Ⅷ, FⅧ)和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF); 其中vWF增多是导致血液高凝的关键因素, 主要与内皮损伤导致其释放增多以及金属蛋白酶对其灭活减少有关; 同时, 对血栓调节蛋白抗凝血活性的内源性抵抗以及蛋白C产生减少均可使凝血酶生成增多, 血液表现为高凝状态; 然而这种低水平的平衡极易被打破, 使肝硬化患者凝血天平向高凝状态倾斜, 诱发血栓形成.此外, 一些特殊类型的突变如V因子的Leiden突变、亚甲基四氢叶酸还原酶*C677T*基因突变、凝血酶原G20210A突变也可导致血液高凝状态, 与PVT的发生相关[14-16].

此外, 门脉高压症继发的血管剪应力增加、手术、介入操作及感染均可导致血管内皮损伤, 增加血栓形成的风险[17]. 最新的研究还强调, 全身炎症状态与肝硬化合并PVT发生密切相关, 具体机制尚不明确, 可能由于PVT患者肠道长期存在微循环障碍, 导致肠道屏障功能下降, 肠道菌群移位以及肠道内微生态失衡, 代谢产物通过门静脉血流进入肝内, 激活肝内巨噬细胞, 使得炎症因子合成增多, 引发全身炎症反应, 其中以IL-6升高(>5.5 pg/mL)最为显著[18,19].

4 实验室检查指标

关于肝硬化患者PVT的实验室诊断指标仍存在争议.近年来一些学者[20-23]认为, D-二聚体、血浆蛋白C、蛋白S水平可用于预测肝硬化患者PVT的发生风险. Zhang等[20]人的研究发现D-二聚体水平降低而蛋白S水平升高时, 可基本排除肝硬化患者PVT的发生风险. Hung等[21]人的最新研究表明蛋白S是失代偿期肝硬化患者PVT发生的独立危险因素. 此外, 国内的一项研究也证实蛋白C每增加一个单位, PVT发生的危险性下降1.09倍, 是PVT的保护因素[22]. 一篇纳入21项研究的Meta分析[23]显示D-二聚体可作为肝硬化患者PVT发生的诊断指标, 但缺乏一个明确的临界数值进行危险分层. 但同时, 另外一篇Meta分析[24]的结果却发现抗凝血酶、蛋白S、蛋白C水平与肝硬化患者PVT发病无显著统计学关联, 特别是在排除肝功能的影响后.

有学者提出鉴于肝硬化患者体内同时存在引发血液高凝与低凝两种状态的危险因素, 使得患者处于目前出血与栓塞两种风险的动态平衡之中, 因此凝血因子Ⅷ与蛋白C的比值可用于评估血液的高凝状态及血栓发生风险[25].

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)可通过图像对机体纤维蛋白形成的过程以及血液凝固的过程变化进行观察与分析[26], 刘旭臣等[27]人的研究发现PVT形成与TEG检测R值、K值减小, α值、MA值、CI值升高有

关, 因此可联合TEG各项参数、传统凝血参数(如: 血清血小板计数、纤维蛋白原及D-二聚体)和门静脉血流动力学参数(门静脉宽度、门静脉血流速度)对PVT的发生加以预测.

5 影像学诊断

由于缺乏特征性的临床症状以及特异性的实验室指标, PVT的诊断主要依赖影像学检查. 超声因其无创、经济、敏感性高成为PVT筛查的一线方法[28], PVT形成时, 门静脉或其属支可发生扩张, 其内可探及实性或高回声, 急性PVT形成时, 门静脉直径通常>13 mm, 并且不受呼吸运动的影响. 彩色多普勒超声(color duplex ultrasonography, CDUS)的血流信号充盈缺损或消失可进一步证实PVT存在[29]. 第七届国际肝病凝血会议建议肝硬化门脉高压患者患者每半年行一次肝脏肿瘤的超声筛查时, 应同时行CDUS对PVT做同步检查[30]. 然而, 超声对一些附壁的小血栓检出率较低, 且易受到检查者及患者个体差异的影响, 有一定的局限性. 门静脉CTA和增强MRI诊断PVT的灵敏度相似, 高达95%-100%, 这两种方法可以更加清晰的展示肠系膜上静脉、脾静脉内的血栓以及侧枝分流道的形成情况, 评估PVT累及的范围, 监测血栓的进展和缓解, 特别是对比治疗前后的PVT变化, 评价治疗效果, 且有助于发现肝癌及缺血性肠病, 已经成为PVT诊断的常用方法[28,31,32]. 近年来发展的增强超声技术(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过向血管内注射造影剂产生的微气泡精确展示组织微循环灌注, 对不同时相栓子的强化特点进行动态观察, 在检测微小血管血栓形成和确定栓子的病理性质方面的敏感性和特异性甚至优于增强CT, 临床上可替代增强CT及增强MRI用于肝癌患者门静脉癌栓的排查[33-36]. DSA(Digital subtraction angiography)是临床诊断PVT的金标准, 但随着上述一系列非侵入性成像技术的普及, 目前已很少开展, 一般只在无条件行超声、CT、MRI检查或介入治疗前实施[29].

6 治疗

目前国内外尚缺乏基于循证医学研究成果的肝硬化合并PVT患者治疗共识或指南. PVT治疗目的是预防新生血栓形成、防止原有血栓范围蔓延扩大以及实现血管再通, 减少急性PVT相关并发症及慢性PVT继发的门静脉高压并发症的发生, 改善患者预后; 其重点在于权衡出血风险与致命性血栓进展. 因此在启动治疗之前, 需完善病史询问及各项检查, 详细评估患者抗血栓治疗的出血风险并予以纠正, 包括但不限于通过消化道内镜检查明确是否有食管胃底静脉曲张, 并根据相关指南针对活动性出血进行治疗、对有出血风险者进行一级预防或二级预防[37].

6.1 *抗凝治疗* 一项前瞻性的临床试验发现, 每日预防性使用依诺肝素4000 IU可以显著降低肝硬化患者PVT的发生及肝功能失代偿的风险, 提高患者生存率, 同时不增加出血及其他副反应的发生[38]. Loffredo等[39]人通过对8项临床研究, 共计353例肝硬化患者进行Meta分析, 结果显示: 接受低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)或华法林抗凝治疗的患者, PVT的再通率显著高于未治疗组(71% *vs* 42%), 而两组之间总出血率无明显差异, 其中治疗组静脉曲张出血率低于对照组, 证实肝硬化合并PVT患者接受抗凝治疗的有效性及安全性. 另有研究报道, 急性PVT抗凝治疗的成功率由确诊后第一周内启动治疗的69%下降至之后的不足20%[40]. 因此, 掌握抗凝治疗的指征, 尽早开展正规治疗, 对实现门静脉再通, 改善疾病预后具有重要意义.

2020年美国胃肠病学会发布的最新指南建议合并以下情况者的肝硬化患者应积极采取抗凝治疗: (1)急性完全阻塞性门静脉主干血栓形成; (2)急性肠系膜血栓形成; (3)急性PVT延伸至肠系膜静脉; (4)慢性PVT持续进展; (5)有遗传性血栓形成高危因素; (6)慢性PVT延伸至肠系膜静脉且有肠缺血史; (7)等待肝移植, 抗凝疗程一般不短于6 mo[28]. 2015年欧洲肝病学会发布的《肝脏血管病临床实践指南》建议对于伴有肠系膜上静脉血栓、既往肠缺血、血栓反复发作或等待肝移植的患者, 考虑长期抗凝治疗[36]. 国内也有学者[41]提出: 肝硬化合并PVT者, 若Yerdal分级为1级, 无门静脉高压症状, 可暂不予以治疗, 随访观察, 如随访期间PVT发生进展, 则给予抗凝治疗; 对于Yerdal分级为2级及其以上的肝硬化合并PVT患者, 如无禁忌, 建议抗凝治疗.

临床常用的抗凝药物包括低分子肝素和维生素K拮抗剂. LMWH通过抑制凝血酶及凝血因子Xa发挥作用[36,42], 其优点是可根据体重计算用药剂量, 推荐剂量为1 mg/kg, 每12 h皮下注射; 使用期间无需实验室监测; 生物利用率高; 半衰期长. 一项前瞻性的临床试验将98例晚期肝硬化合并PVT患者随机分为观察组(给予低分子肝素钙)、对照组(给予阿司匹林常规抗凝), 结果显示: 6 mo后, 观察组的总胆红素、白蛋白、INR、门静脉主干流量和脾静脉流量等指标均优于对照组; 随访9 mo后, 观察组的PVT再通率显著高于对照组; 而累积上消化道出血风险、不良反应发生情况及死亡风险显著低于对照组[43]. Kwon等[44]在91例肝硬化合并PVT的患者中使用LMWH(达肝素钠或依诺肝素)进行抗凝治疗, 其中59例合并肝细胞肝癌, 平均疗程为5.7 mo, 治疗有效率(包括完全再通及部分再通)达61%, 治疗无应答者

占30.8%, 还有4.4%的患者在治疗过程中PVT继续进展; LMWH治疗有效的患者的平均血小板计数显著升高, 黄疸也有明显改善, 但其中超过60%的受试者会出现血栓的复发或再次进展, 平均复发时间为4 mo; 研究还发现Child评分越低, 越早治疗, LMWH疗效越好; 另有13例受试者出血; 2例患者因大出血而死亡. 因此, 肝硬化合并PVT患者在肝功能恶化前, 及早给予LMWHH抗凝治疗, 对于有高危因素的病人维持治疗, 可以提高PVT再通率, 有效改善肝功能, 降低上消化道风险, 改善患者预后, 且是相对安全的. 而对于肝功能极度恶化, 既往有静脉曲张出血病史的病人使用LMWH抗凝治疗前需权衡抗凝收益与出血风险, 谨慎用药. 此外, LMWH主要通过肾脏排泄, 因此对于肝硬化合并肾功能不全的患者, 需要注意调整用药剂量.

以华法林为代表的维生素K拮抗剂通过抑制维生素K依赖性的凝血因子发挥抗凝作用. 与LMWH相比, 华法林通过口服给药, 使用较为方便, 患者依从性好, 但需定期抽血监测INR, 以调整用药剂量使INR维持在2-3. 近年的观点[45]认为: 华法林初始剂量可稍大, 3-5 d后改为维持剂量, 并在治疗开始后的1-2 wk内, 每日严密监测凝血指标, 指标稳定后可每隔1-2 wk复查一次, 同时进行尿隐血检查. 然而肝硬化本身可影响PT-INR的数值, 因此常规根据INR数值监测华法林治疗PVT的效果及安全性可能存在缺陷[36]. 凝血酶生成实验中的凝血酶生成潜力(endogenous thrombin potential, ETP)参数受药物影响较小, 能够对肝硬化患者 PT、APTT延长所引发的假性“出血倾向”进行鉴别, 更加真实的反映机体的凝血状态及出血风险[26], 一项针对中国人群的研究表明口服华法林后, 若ETP低于正常值15%, 则出血风险明显增加, 因此用药期间同时监测INR及ETP可以更加有效的预防出血[46]. Chen等[47]通过对66例肝硬化合并PVT患者使用华法林治疗进行回顾性研究, 结果显示: 口服华法林可以显著提高PVT再通率, 但对延缓肝功能失代偿及提高生存率无显著帮助. 也有研究利用那曲肝素钙与华法林序贯疗法对肝硬化合并PVT患者进行抗凝治疗, 具体方法为皮下注射那曲肝素钙1 mo后换口服华法林5 mo, 结果显示: 序贯疗法可以使62%的肝硬化合并PVT患者达到完全或部分再通, 不增加出血的风险, 还可以一定程度上改善Child-Pugh评分及白蛋白水平. 但该项研究的受试者平均Child-Pugh评分为6.51±1.27, 缺乏对于重度肝功能损伤患者的疗效及安全性观察, 具有一定的局限性[48].

近年来, 以利伐沙班为代表Xa拮抗剂和以达比加群酯为代表的直接凝血酶(Ⅱa因子)抑制剂等新型口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)的出现对PVT的治疗与预防具有里程碑式的意义. 与传统抗凝药物相比, 其优点在于具有特异性的的药物作用靶点、起效快、半衰期短、治疗窗宽、较少与食物及其他药物发生相互作用、无需反复监测血液指标等优点[49]. DOACs特异性拮抗剂的上市进一步提升了其用药安全性. 依达赛珠单抗(idarucizumab)是世界上首个被批准用于治疗达比加群酯所致出血的人源性单克隆抗体片段, 能够特异性的逆转达比加群酯的抗凝血效应, 且作用时间可维持24 h[50-52]. 但对于依达赛珠单抗是否会导致血栓形成风险上升, 学术界仍存在争议[53,54]. Andexanet alfa是一种人重组Xa因子蛋白, 已于2018年正式被美国FDA批准用于Xa因子抑制剂所致大出血, 静脉给药2 min后起效, 半衰期约为1 h, 2 h后药效基本消失, 能够快速、高效逆转阿哌沙班等Xa抑制剂[55]. 此外还有一些正在处于临床试验状态的DOACs特异性拮抗剂, 如Ciraparantag等[56].

一项单中心的随机对照临床试验发现, 与华法林相比, 达比加群酯可以显著提高肝硬化急性PVT的完全再通率及部分再通率(85% *vs* 45%; 15% *vs* 0%; $P<0.05$), 同时实验组中急性上消化道大出血、肝功能失代偿、肠梗死等PVT相关并发症、PVT的复发率及死亡率均明显低于对照组[57]. Naymagon等[58]人开展的一项回顾性研究表明, DOACs(包括阿哌沙班、利伐沙班及达比加群酯)与依诺肝素治疗PVT的有效率基本相似, 但明显优于华法林, 且发生大出血的风险更低. 然而最新的一项循证医学研究通过对17项临床实验结果进行Meta分析, 结果显示: DOACs、LMWH及维生素K拮抗剂这三类药物治疗肝硬化合并PVT患者的血栓再通率及出血率无任何统计学差异[59]. 一些文献报道还指出, DOACs尤其是利伐沙班存在肝脏毒性, 同时由于中重度肝功能损伤可能会影响DOACs药物代谢, 导致其血药浓度改变, 因此对于肝硬化 Child 分级为B/C级的患者, 使用此类药物时需谨慎. 此外, DOACs类药物主要通过肾脏排泄, 因此终末期肾脏病及接受血液透析的病人禁用DOACs类药物[49]. 我们期待更多大规模、多中心的临床随机、对照试验对DOACs治疗PVT的有效性及安全性做进一步评估.

6.2 介入治疗 对于经过抗凝治疗, 门静脉的阻塞程度改善不明显或不适合进行抗凝治疗的患者, 可以考虑介入治疗. 介入治疗是指通过介入的方法对栓塞的门静脉及其属支进行局部溶栓、机械碎栓、取栓等治疗.

局部溶栓治疗时, 通过不同穿刺路径在门静脉或其属支内置入多侧孔导管, 向血栓内灌注溶栓药物进行溶栓操作, 常用的溶栓药物包括链激酶(streptokinase, SK)、尿激酶(urokinase, UK)、重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, r-tPA).

术后继续予溶栓药物微量泵入, 过程中密切监测患者的凝血功能, 6-12 h后可行门静脉造影, 明确门静脉通畅情况[60], 但关于最佳溶栓时间窗, 学术界尚无共识, 此外长时间留置导管可能会诱发导管源性血栓形成; 大剂量应用溶栓药物还可能会诱发全身性的纤溶状态, 引起脏器出血, 因此临床医生在选择此项治疗时应十分慎重. 有专家认为, 此项治疗仅适用于门静脉广泛血栓形成并累及肠系膜上静脉继发肠缺血的患者[41]. 机械碎栓包括长鞘配合导管碎栓、抽栓、球囊扩张、支架置入、网篮搅拌碎栓等.

PVT介入治疗的经典入路包括, 经皮穿肝途径、经皮穿脾途径, 经肠系膜上静脉途径以及经颈静脉途径. 经皮穿肝入路是在超声引导下直接穿刺肝内门静脉, 进行药物溶栓、机械碎栓等多种治疗, 操作较为简便, 成功率高, 损伤相对较小, 是临床上最常选择的途径[61]. 需要注意的是, 合并严重腹水或正在接受抗凝治疗的患者采用经皮穿肝入路时有较高出血风险, 采用细针穿刺(21-22 G), 并结束溶栓后, 使用3-4 mm钢圈严密充填穿刺道至肝包膜下可有效防止术后出血[62]. 对于一些慢性或完全闭塞性PVT, 经皮穿肝入治疗后, 血管复通率不高, 且有一定的复发风险. 经皮穿脾入路是指通过穿刺脾静脉对PVT进行治疗, 此种入路虽然在正常人中较难实现, 但PVT患者病理性增粗的脾静脉为穿刺提供了技术便利, 推荐用于门静脉主干广泛血栓形成而脾静脉相对通畅的患者[63]. 经肠系膜上静脉入路需要在开腹手术条件下直视穿刺, 手术创伤及风险都较大, 目前仅有少数几篇经肠系膜上静脉入路成功治疗PVT的相关报道[64,65].

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystem stent-shunt, TIPS)在临床上被广泛应用于肝硬化顽固性腹水以及内镜治疗失败的食管胃静脉曲张出血的治疗. 目前有研究表明, TIPS治疗PVT疗效确切, 远期效果好, 还可以重构门静脉血流, 改善门静脉血流瘀滞, 有效防止减少复发, 同时缓解门脉高压症状[66,67]. 一项回顾性研究对比TIPS与经皮经肝导管接触溶栓治疗急性PVT的疗效, 结果显示: 经TIPS并导管接触溶栓治疗溶栓时间短,门静脉再通率高, 血栓复发率也相对较低, 且出血、肝性脑病等并发症风险无明显差异[68]. Zhao等[69]人对191例肝硬化合并非闭塞性门静脉主干血栓患者开展TIPS手术, 手术成功率为95.8%, 术后门静脉主干血流即刻完全恢复者占68.9%, 术后血栓完全消失率为50.8%, 部分消失占44.3%; 研究还发现TIPS手术的成功率与术前血栓阻塞程度成负相关; 且术后血流恢复程度越高, 患者的术后生存期越长. Luca等[70]人的研究显示TIPS治疗肝硬化合并PVT的再通率(包括完全再通和部分再通)为87%, TIPS术后2年的肝性脑病的发生率为32%, 裸支架置入2年后失效率达85%, 而置入覆膜支架术后2年失效率大幅下降, 仅为29%, 因此覆膜支架的应用可有效解决TIPS术后支架功能障碍的问题. 另外, 选择门静脉左支穿刺也可减少术后血栓及肝性脑病的发生, 一方面: 此种途径形成的穿刺道短且直, 继发的血管内皮损伤及湍流形成可能性小, 血栓形成机会减少; 另一方面: 门静脉左支供应肝脏20%-25%的血液, 分流后对肝脏功能影响较小, 肝性脑病的风险随之下降[71]. 因此对于常规抗凝疗效不佳合并明显门脉高压症状(如顽固行腹水或静脉曲张出血)的进展性或闭塞性PVT患者, 在相关技术及设备成熟的情况下, 建议积极开展TIPS联合局部溶栓治疗, 实现血栓再通, 减少门静脉高压相关并发症及血栓复发风险.

6.3 外科治疗 对于急性PVT累及肠系膜静脉, 表现为腹痛、便血、腹膜刺激征症状者, 高度怀疑存在肠坏死、肠穿孔时, 应尽早外科干预, 常用术式包括肠切除吻合术和肠系膜静脉切开取栓术. 需要注意的是, 肠系膜静脉血栓所致的肠缺血不同于肠系膜动脉栓塞, 缺血的肠管与正常肠管之间界限不清, 且随着病情变化而不断改变[72]. 因此手术时机的把握, 以及手术过程中准确辨别坏死血管范围, 避免过度切除影响肠道功能, 或切除范围不足导致二次手术是预后是否良好的关键因素. 术后需给予抗凝治疗防止二次血栓形成.

7 结论

PVT是肝硬化患者常见并发症之一, 虽然现有的实验室检查无法准确预测PVT的生成, 但通过相关参数异常筛查高危人群, 结合影像学诊断技术, 特别是无创血管成像技术, 对PVT做出准确诊断并不困难, 并进行系统性的危险分层, 以利于后续的治疗及预后评估. 针对PVT的初始治疗, 目前推荐使用药物抗凝, 对于抗凝疗效不佳的患者采用TIPS联合局部溶栓治疗, 能部分甚至完全逆转PVT后的局部及全身性血流动力学改变, 恢复门静脉血流, 获得满意疗效.急性PVT继发肠坏死、穿孔等急危重症时, 需及早行手术治疗.由于PVT患者具有很大的异质性, 根据病情分别或合理联合多种治疗方法, 对不同病人制定个体化的治疗方案, 能够取得更好的疗效并降低并发症和病死率.

8 参考文献

1 Balfour GW, Stewart TG. Case of Enlarged Spleen Complicated with Ascites, Both Depending upon Varicose Dilatation and Thrombosis of the Portal Vein. *Edinb Med J* 1869; 14: 589-598 [PMID: 29639641]

2 Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, Musha H, Takashi M, Suzuki N, Shinagawa T. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-286 [PMID:

4007419 DOI: 10.1016/0016-5085(85)90327-0]
3 Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, Farcomeni A, Masotti M, Napoleone L, Vestri A, Raparelli V, Basili S; PRO-LIVER Collaborators. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 1059-1066 [PMID: 27026379 DOI: 10.1007/s11739-016-1416-8]
4 Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2115-2119 [PMID: 16610067 DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115]
5 Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374 [PMID: 19863496 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x]
6 Mancuso A. Management of portal vein thrombosis in cirrhosis: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 739-743 [PMID: 27075588 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000633]
7 Wu M, Schuster M, Tadros M. Update on Management of Portal Vein Thrombosis and the Role of Novel Anticoagulants. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 154-164 [PMID: 31293916 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00057]
8 Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1582-1599.e1 [PMID: 30771355 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.265]
9 Menon S, Holt A. Large-duct cholangiopathies: aetiology, diagnosis and treatment. *Frontline Gastroenterol* 2019; 10: 284-291 [PMID: 31288256 DOI: 10.1136/flgastro-2018-101098]
10 Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-1881 [PMID: 10830225 DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023]
11 Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, Choudhury A, Maruyama H, Nery FG, Valla DC. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 574-577.e3 [PMID: 27575821 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.033]
12 Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, Riccardi L, Lancellotti S, Santoliquido A, Flore R, Pompili M, Rapaccini GL, Tondi P, Gasbarrini GB, Landolfi R, Gasbarrini A. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-689 [PMID: 19464747 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013]
13 Stine JG, Wang J, Shah PM, Argo CK, Intagliata N, Uflacker A, Caldwell SH, Northup PG. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int* 2018; 38: 94-101 [PMID: 28632958 DOI: 10.1111/liv.13500]
14 Saner FH, Bezinover D. Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 179-186 [PMID: 30855324 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000591]
15 Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44: 1039-1046 [PMID: 17006940 DOI: 10.1002/hep.21303]
16 Hidajat N, Stobbe H, Griesshaber V, Schroder RJ, Felix R. Portal vein thrombosis: etiology, diagnostic strategy, therapy and management. *Vasa* 2005; 34: 81-92 [PMID: 15968889 DOI: 10.1024/0301-1526.34.2.81]
17 邓宏宇, 李珍艳, 王小泽, 杨丽. 肝硬化患者并发门静脉血栓的临床诊治进展. 四川医学 2020; 41: 323-330 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.03.022]
18 Huang X, Fan X, Zhang R, Jiang S, Yang K, Chen S. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32: 401-405 [PMID: 31356372 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001526]
19 Nery F, Carneiro P, Correia S, Macedo C, Gandara J, Lopes V, Valadares D, Ferreira S, Oliveira J, Teixeira Gomes M, Miranda HP, Rautou PE, Valla D. Systemic inflammation as a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 33208682 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001982]
20 Zhang DL, Hao JY, Yang N. Value of D-dimer and protein S for diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Int Med Res* 2013; 41: 664-672 [PMID: 23637275 DOI: 10.1177/0300060513483413]
21 Hung HC, Lee JC, Cheng CH, Wang YC, Wu TH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Chan KM, Lee WC. Protein S for Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients Waiting for Liver Transplantation. *J Clin Med* 2020; 9 [PMID: 32326024 DOI: 10.3390/jcm9041181]
22 张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 27: 3106-3109 [DOI: 10.11569/wcjd.v16.i27.3106]
23 Dai J, Qi X, Li H, Guo X. Role of D-dimer in the Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 165-174 [PMID: 26021776 DOI: 10.4103/1319-3767.157567]
24 Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2013; 346: 38-44 [PMID: 23187296 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc]
25 庄莹, 林志辉. 肝硬化并发门静脉血栓临床表现和诊断进展. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 765-767
26 O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 34-43.e1 [PMID: 30986390 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070]
27 刘旭臣, 边城, 孟品, 李晓宇, 栾明亚, 徐永红. 肝硬化并门静脉血栓病人血栓弹力图及相关因素检测. 青岛大学学报(医学版) 2019; 55: 321-324
28 Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 18-40 [PMID: 31895720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486]
29 Alzubaidi S, Patel I, Saini A, Knuttinen G, Naidu S, Kriegshuaser S, Albadawi H, Oklu R. Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 3453-3462 [PMID: 31407054 DOI: 10.1007/s00261-019-02174-1]
30 Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F; faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1491-1506 [PMID: 30060258 DOI: 10.1055/s-0038-1666861]
31 Jha RC, Khera SS, Kalaria AD. Portal Vein Thrombosis: Imaging the Spectrum of Disease With an Emphasis on MRI Features. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211: 14-24 [PMID: 29792748 DOI: 10.2214/AJR.18.19548]
32 Rodrigues SG, Maurer MH, Baumgartner I, De Gottardi A, Berzigotti A. Imaging and minimally invasive endovascular therapy in the management of portal vein thrombosis. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 1931-1946 [PMID: 28983654 DOI: 10.1007/

s00261-017-1335-9]
33 Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, Torello Viera F, Rosa L, Serassi M, Scabini M, Vercelli A, Tinelli C, Dal Bello B, Burns PN, Calliada F. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1749-1756 [PMID: 18369630 DOI: 10.1007/s00330-008-0931-z]
34 Iliescu L, Toma L, Mercan-Stanciu A, Grumeza M, Ioanitescu S. Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Diagnosis of Portal Vein Thrombosis: A Pictorial Review. *Ultrasound Q* 2019; 35: 311-315 [PMID: 31083039 DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000451]
35 Chammas MC, Oliveira AC, D Ávilla MJ, Moraes PH, Takahashi MS. Characterization of Malignant Portal Vein Thrombosis with Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45: 50-55 [PMID: 30366607 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.009]
36 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64: 179-202 [PMID: 26516032 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040]
37 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
38 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
39 Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 480-487.e1 [PMID: 28479379 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.042]
40 Turnes J, García-Pagán JC, González M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, Abraldes JG, Bañares R, Villanueva C, Albillos A, Ayuso JR, Gilabert R, Bosch J. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1412-1417 [PMID: 19081529 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.031]
41 Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 435-446 [PMID: 24686266 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.36]
42 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 徐京杭, 韩堂, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 庄辉. 肝硬化诊治指南. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 770-786
43 依巴古力•艾拜都拉, 胡利萍, 张跃新, 孙晓风. 低分子肝素钙用于晚期肝硬化合并门静脉血栓的作用及对上消化道出血风险和预后的影响. 中国药师 2019; 22: 496-498
44 Kwon J, Koh Y, Yu SJ, Yoon JH. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018; 163: 71-76 [PMID: 29407630 DOI: 10.1016/j.thromres.2018.01.032]
45 张裕, 刘福全. 门静脉系统血栓的抗凝药物选择. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 2047-2052
46 陈华云, 丁秋兰, 张利伟, 许冠群, 戴菁, 王学锋, 奚晓东, 王鸿利. 凝血酶生成试验在监测华法林抗凝治疗中的应用. 中华血液学杂志 2008; 3: 168-170
47 Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, Han G. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 82-89 [PMID: 26513611 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000482]
48 Zhou T, Sun X, Zhou T, Li Y, Chen X, Cheng B, Gao Y. Efficacy and Safety of Nadroparin Calcium-Warfarin Sequential Anticoagulation in Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11: e00228 [PMID: 32858573 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000228]
49 Priyanka P, Kupec JT, Krafft M, Shah NA, Reynolds GJ. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2018; 2018: 8432781 [PMID: 29973997 DOI: 10.1155/2018/8432781]
50 Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, Tartakovsky I, França LR, Reilly PA, Kermer P, Wowern FV, Lane DA, Butcher K. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost* 2020; 120: 27-35 [PMID: 31470445 DOI: 10.1055/s-0039-1695771]
51 Gottlieb M, Khishfe B. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 554-558 [PMID: 28110992 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.025]
52 Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-520 [PMID: 26095746 DOI: 10.1056/NEJMoa1502000]
53 Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 41-54 [PMID: 27317414 DOI: 10.1007/s40262-016-0417-0]
54 Raco V, Ahuja T, Green D. Assessment of patients post reversal with idarucizumab. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 466-472 [PMID: 30120649 DOI: 10.1007/s11239-018-1723-1]
55 Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78: 1049-1055 [PMID: 29926311 DOI: 10.1007/s40265-018-0940-4]
56 Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso MA, Brown K, Dishy V, Lanz HJ, Mercuri MF, Noveck RJ, Costin JC. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 117: 238-245 [PMID: 27853809 DOI: 10.1160/TH16-03-0224]
57 Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113: 86-91 [PMID: 29886103 DOI: 10.1016/j.vph.2018.05.002]
58 Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, Mascarenhas J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv* 2020; 4: 655-666 [PMID: 32078681 DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001310]
59 Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 521-527 [PMID: 32879600 DOI: 10.20524/aog.2020.0503]
60 鲍应军, 任伟新. 门静脉血栓介入治疗研究进展. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 768-769
61 Zhou W, Choi L, Lin PH, Dardik A, Eraso A, Lumsden AB. Percutaneous transhepatic thrombectomy and pharmacologic

thrombolysis of mesenteric venous thrombosis. *Vascular* 2007; 15: 41-45 [PMID: 17382054 DOI: 10.2310/6670.2007.00013]
62 Ozkan U, Oğuzkurt L, Tercan F, Tokmak N. Percutaneous transhepatic thrombolysis in the treatment of acute portal venous thrombosis. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 105-107 [PMID: 16752359]
63 Fagiuoli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P, Senzolo M, Caraceni P, Salerno F, Angeli P, Cioni R, Vitale A, Grosso M, De Gasperi A, D'Amico G, Marzano A; AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 121-137 [PMID: 27884494 DOI: 10.1016/j.dld.2016.10.011]
64 Kaplan JL, Weintraub SL, Hunt JP, Gonzalez A, Lopera J, Brazzini A. Treatment of superior mesenteric and portal vein thrombosis with direct thrombolytic infusion via an operatively placed mesenteric catheter. *Am Surg* 2004; 70: 600-604 [PMID: 15279182]
65 Poultsides GA, Lewis WC, Feld R, Walters DL, Cherry DA, Ruby ST. Portal vein thrombosis after laparoscopic colectomy: thrombolytic therapy via the superior mesenteric vein. *Am Surg* 2005; 71: 856-860 [PMID: 16468535]
66 Qi X, Han G, Yin Z, He C, Wang J, Guo W, Niu J, Zhang W, Bai M, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1072-1082 [PMID: 22147244 DOI: 10.1007/s10620-011-1975-5]
67 Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, Yang Z, Bai M, Meng X, Niu J, Wu K, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54: 78-88 [PMID: 20932597 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029]
68 王广华, 王兵, 王颖, 吴斐, 刘俊超. 经TIPS与经皮经肝导管接触溶栓治疗急性门静脉血栓疗效对比. 中国实用医刊 2017; 44: 96-99
69 Zhao M, Yue Z, Zhao H, Wang L, Fan Z, He F, Yao J, Dong X, Liu F. Techniques of TIPS in the treatment of liver cirrhosis combined with incompletely occlusive main portal vein thrombosis. *Sci Rep* 2016; 6: 33069 [PMID: 27620282 DOI: 10.1038/srep33069]
70 Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, Vizzini G, Tuzzolino F, Gridelli B, Bosch J. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60: 846-852 [PMID: 21357252 DOI: 10.1136/gut.2010.228023]
71 徐路, 裘云庆. 经颈静脉肝内门体分流术后分流道失效及肝性脑病的防治. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 8519-8522 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.44.002]
72 刘娟娟, 薛挥. 肝硬化门静脉血栓形成的临床诊治进展. 医学综述 2019; 25: 326-330

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 174-181

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.174

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

基础研究 BASIC RESEARCH

miR–139–5p靶向*PAK5*基因通过Wnt/β –catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

何 璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明, 浙江中医药大学附属温州中医院消化内科 浙江省温州市 325000

何璠, 主治中医师, 研究方向为中医脾胃病方向.

作者贡献分布: 此课题由何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明设计; 研究过程由何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明操作完成; 数据分析由郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明完成; 本论文写作由何璠完成.

通讯作者: 何璠, 硕士, 主治中医师, 325000, 浙江省温州市蛟尾路9号, 浙江中医药大学附属温州中医院消化内科. f527962725@163.com

收稿日期: 2020–12–15
修回日期: 2020–12–29
接受日期: 2021–01–25
在线出版日期: 2021–02–28

MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/β-catenin signaling pathway

Fan He, Wei-Wei Zheng, Bing-Bing Chen, Yao-Ming Zeng

Fan He, Wei-Wei Zheng, Bing-Bing Chen, Yao-Ming Zeng, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Fan He, Master, Attending TCM Doctor, Department of Digestive Internal Medicine, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiaowei Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. f527962725@163.com

Received: 2020-12-15
Revised: 2020-12-29
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-02-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is the most common type of cancer of the digestive system. Local or systemic metastasis is the main cause of poor prognosis. MicroRNAs (miRNAs) are an important regulatory factor in the development of gastric cancer. However, the effect and mechanism of miR-139-5p on the invasion and metastasis of gastric cancer cells are still unclear.

AIM

To explore the effect of miR-139-5p on the invasion and migration of gastric cancer cells and the underlying mechanism.

METHODS

Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) and Western blot were used to detect the expression of miR-139-5p and PAK5, respectively, in immortalized gastric mucosal cell line GES1 and gastric cancer cell lines SGC-7901, AGS, and BGC-823. MiR-139-5p mimic was transfected into gastric cancer SGC-7901 cells, and qRT-PCR was used detect the transfection efficiency. Transwell invasion and scratch assays were used to detect the effect of overexpression of miR-139-5p on the invasion and migration of SGC-7901 cells. Dual luciferase reporter gene assay and Western blot were used to detect the targeted regulation of miR-139-5p on PAK5. Western blot was used to detect the effect of overexpression of miR-139-5p on the activation of Wnt/β-catenin signaling pathway.

RESULTS

The expression level of miR-139-5p in gastric cancer cells was significantly lower than that of normal gastric mucosal cells ($P < 0.05$), and the expression of PAK5 mRNA and protein was significantly higher than that of normal gastric mucosal cells ($P < 0.05$). Transfection of miR-139-5p mimic up-regulated the expression of miR-139-5p in SGC-7901 cells. Overexpression of miR-139-5p significantly inhibited the invasion and migration of SGC-7901 cells. The results

of dual luciferase reporter gene assay and Western blot showed that miR-139-5p can target and negatively regulate the expression of *PAK5*. After overexpression of miR-139-5p, the expression of Wnt3a, β-catenin, and Cyclin D1 proteins in SGC-7901 cells was significantly down-regulated.

CONCLUSION

MiR-139-5p inhibits the invasion and migration of gastric cancer cells by targeting the *PAK5* gene to block the Wnt/β-catenin signaling pathway.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-139-5p; *PAK5* gene; Wnt/β-catenin signaling pathway; Gastric cancer cells; Invasion; migration

Citation: He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM. MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/β-catenin signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 174-181

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/174.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.174

摘要

背景

胃癌(Gastric cancer, GC)是人类消化系统最常见的癌症类型, 发生局部或全身转移是导致患者预后差的主要原因. 微小RNA(microRNA, miRNA)是胃癌发生发展的重要调控因子. 然而, miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和转移的影响及机制尚不清楚.

目的

探究miR-139-5p靶向p21活化的激酶5(*PAK5*)基因调控Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响.

方法

采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)和Western blot分别检测永生化胃黏膜细胞GES1和不同胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823中miR-139-5p和PAK5的表达情况; 在胃癌SGC-7901细胞中转染miR-139-5p mimics, qRT-PCR检测转染效果; Transwell侵袭和划痕实验检测过表达miR-139-5p对SGC-7901细胞侵袭和迁移能力的影响; 双荧光素酶报告基因实验和Western blot检测miR-139-5p对PAK5的靶向调控关系; Western blot检测过表达miR-139-5p对Wnt/β-catenin信号通路激活的影响.

结果

胃癌细胞中miR-139-5p的表达水平明显低于正常胃黏膜细胞($P<0.05$), 而PAK5 mRNA和蛋白表达水平均明显高于正常胃黏膜细胞($P<0.05$); 转染miR-139-5p mimics能够上调SGC-7901细胞中miR-139-5p的表达; 过表达miR-139-5p可明显抑制SGC-7901细胞侵袭和迁移能力; 双荧光素酶报告基因实验和Western blot检测结果显示, miR-139-5p可靶向负调控PAK5的表达; 过表达miR-139-5p后, SGC-7901细胞中Wnt3a、β-连环蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)蛋白表达均明显下调.

结论

miR-139-5p靶向PAK5并通过阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-139-5p; *PAK5*基因; Wnt/β-catenin信号通路; 胃癌细胞; 侵袭; 迁移

核心提要: miR-139-5p在胃癌细胞中低表达, miR-139-5p靶向负调控PAK5, 过表达miR-139-5p靶向抑制PAK5并阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞的侵袭和迁移.

文献来源: 何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明. miR-139-5p靶向*PAK5*基因通过Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 174-181

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/174.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.174

0 引言

胃癌是最常见的上皮恶性肿瘤, 也是全球癌症相关死亡的第二大原因[1]. 胃癌治疗是一个综合过程, 涉及手术、放射治疗和化疗等, 胃癌患者接受根治性切除术, 但由于癌细胞的侵袭性和转移性, 导致患者的5年生存率很低[2]. 因此, 更好地了解胃癌的发病机制并探索新的治疗靶点是胃癌临床治疗的当务之急. 微小RNA(microRNA, miRNA)是由18-25个核苷酸组成的一类小的、内源性非编码RNA, 其可通过结合靶mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)起作用, 导致靶mRNA降解或翻译抑制. 据报道, 异常表达的miRNA通过影响细胞增殖、侵袭和迁移等与癌症的发生相关[3,4]. 因此, 研究miRNA的功能可能为开发癌症的新治疗策略提供理论基础. 研究表明[5-7], miR-139-5p是一种潜在的调节性miRNA, 在包括结膀胱癌、卵巢癌和肺癌等恶性肿瘤中表达下调, 发挥抑癌因子的作用. 之前的研究显示, miR-139-5p在胃癌组织中呈低表达, 其低表达与患者TNM分期、淋巴结转移等密切相关[8]. 但未见关于miR-139-5p对人胃癌细胞侵袭和迁移能力影响作用机制的研究.

p21活化的激酶5(*p21-Activated kinase 5*, *PAK5*)基因又称*PAK7*, 是一种致癌基因, 在促进肿瘤发生中的细胞迁移和侵袭方面具有至关重要的作用[9]. 目前研究已证实, Wnt/β-catenin信号通路参与肿瘤的发生和发展过程[10]. 本研究旨在揭示miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, 并探究其对PAK5的靶向调控及可能的作用机制, 以期为发掘胃癌的治疗新靶点提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞和主要试剂: 人胃黏膜细胞株GES1及人胃癌细胞株SGC-7901、AGS和BGC-823均为美国ATCC产品; PRIM-1640培养基为美国HyClone公司产品; RNA提取试剂盒为北京天根公司产品; Transwell小室和Matrigel基质胶均为美国Coring公司产品; miR-139-5p mimics和阴性对照mimis control(引用文献[11])均为广州市锐博生物公司产品; 脂质体Lipofectamine 2000试剂为美国Invitogen公司产品; 荧光素酶报告基因载体及Dual-Luciferase荧光素酶报告基因检测试剂盒均为美国Promega公司成品; PAK5-Wt及PAK5-Mut重组荧光素酶报告基因载体均为上海生工生物工程有限公司产品; 鼠抗人PAK5、Wnt3a、β-catenin、Cyclin D1和内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体均为美国CST公司产品; 山羊抗鼠二抗为北京中杉金桥生物技术有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人正常胃黏膜细胞GES1和胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823均培养在含10%胎牛血清的PRIM-1640培养基中, 培养液中含1×10^3 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素双抗, 将细胞放置在体积分数5% CO_2、37 ℃恒温培养中, 并将相对湿度设置为95%. 每隔1 d换液1次, 每隔2 d传代一次.

1.2.2 细胞转染和分组: 对数期SGC-7901细胞以胰蛋白酶消化, 在转染前1 d种植到6孔板中, 放置在37 ℃培养箱过夜培养, 待细胞达50%-60%融合时, 参照Lipofectamine 2000制造商说明书分别将miR-139-5p mimics或阴性对照mimis control转染至SGC-7901细胞, 分别命名为miR-139-5p组和miR-NC组, 同时设置空白对照记为Control组.

1.2.3 qRT-PCR检测miR-139-5p以及PAK5 mRNA的表达: 收集对数生长期的正常胃黏膜细胞GES1和胃癌细胞SGC-7901、AGS、BGC-823以及转染48 h后各组SGC-7901细胞, 以RNA提取试剂盒提取RNA. 合成第一链cDNA. 以U6为内参, 使用实时荧光定量PCR检测试剂盒检测细胞中miR-139-5p相对表达量, 以β-actin为内参检测细胞中PAK5 mRNA相对表达量. 所用引物序列: miR-139-5p正向引物为5'-GCCTCTACAGTGCACGTGTCTC-3'; 反向引物为5'-CGCTGTTCTCATCTGTCTCGC-3'. U6正向引物为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; 反向引物为5'-CGCTTCACGAATT TGCGTGTCAT-3'. PAK5正向引物为5'-GGCGTCCTCTTGTGTCTTC-3'; 反向引物为5'-GTACTGAGTCCTTCTGATTTGC-3'. β-actin正向引物为5'-GTGGACATCCGCAAAGAC-3'; 反向引物为5'-AAAGGGTGTAACGCAACTA-3'. 采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析基因表达量.

1.2.4 Western blot检测蛋白表达: 收集GES1、SGC-7901、AGS、BGC-823和转染48 h后各组SGC-7901细胞, 提取蛋白质, BCA法测定蛋白浓度, 电泳分离蛋白, 转膜膜, 封闭, 洗膜并加入一抗, PAK5一抗稀释比1:500、Wnt3a一抗稀释比1:800、β-catenin一抗稀释比1:800、Cyclin D1一抗稀释比1:800, 4 ℃孵育过夜, 再加入稀释比1:300的二抗, 室温孵育2 h, 采用ECL化学法显影曝光条带, 采用GAPDH进行表达, 用Image J软件计算条带灰度值.

1.2.5 Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力: 用稀释的Matrigel胶包被Transwell小室的上室. 转染48 h后各组SGC-7901细胞以无血清培养液洗涤并调整密度为1×10^{5}个/mL, 上室添加100 μL细胞悬液, 下室添加含10%胎牛血清培养液500 μL, 培养24 h. PBS冲洗小室, 拭去上室膜的细胞, 多聚甲醛固, 结晶紫染色, 计数穿膜至小室的细胞数.

1.2.6 细胞划痕实验检测细胞迁移能力: 转染48 h后各组SGC-7901细胞以胰酶消化, 铺板6孔板, 待细胞贴壁后呈单层汇合时, 使用无菌枪头做划痕, 观察并记录划痕距离, 继续培养24 h后, 再次观察并记录划痕宽度, 细胞迁移率(%) = (0 h划痕距离-24 h划痕距离)/0 h划痕距离×100%.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: TargetScan在线软件预测显示miR-139-5p和PAK5 3'UTR上存在相互结合碱基位点, 提示PAK5可能是miR-139-5p下游的靶基因. 分别将野生型PAK5-Wt和突变型PAK5-Mut重组荧光素酶报告基因载体与miR-139-5p mimics及对照共转染SGC-7901细胞, 培养48 h, 使用双荧光素酶报告基因检测系统测定细胞的相对荧光素酶活性.

统计学处理 采用SPSS 21.0版软件进行统计分析, 以上实验重复3次, 实验数据以mean±SD表示, 采用单因素方差分析比较多组间差异, 采用SNK-*q*检验分析两两组间差异, 以P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-139-5p和PAK5靶向关系验证 TargetScan在线软

表 1 各细胞系中miR-139-5p和PAK5的表达水平比较(mean ± SD)

细胞系	miR-139-5p	PAK5 mRNA	PAK5蛋白
GES1	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.09	0.24 ± 0.03
SGC-7901	0.15 ± 0.02a	2.41 ± 0.25[a]	0.52 ± 0.05[a]
AGS	0.62 ± 0.06a	1.59 ± 0.16[a]	0.36 ± 0.04[a]
BGC-823	0.50 ± 0.05[a]	1.96 ± 0.20[a]	0.42 ± 0.04[a]
*F*值	268.127	94.044	74.727
*P*值	0.000	0.000	0.000

与GES1细胞系相比, [a]*P*<0.05.

表 2 各组SGC-7901细胞中miR-139-5p表达水平比较(mean ± SD)

组别	miR-139-5p	PAK5
Control	1.00 ± 0.10	0.52 ± 0.05
miR-NC	0.96 ± 0.09	0.54 ± 0.05
miR-139-5p	2.01 ± 0.20[a]	0.19 ± 0.02[a]
*F*值	164.525	193.167
*P*值	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

表 3 各组SGC-7901细胞穿膜细胞数比较(mean ± SD)

组别	穿膜细胞数
Control	202.15 ± 15.30
miR-NC	196.42 ± 14.86
miR-139-5p	91.04 ± 7.29[a]
*F*值	207.999
*P*值	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

件预测发现, miR-139-5p与PAK5 3'UTR序列之间具有靶向结合位点, 表明PAK5可能是miR-139-5p的直接靶基因. 本实验双荧光素酶报告基因实验检测结果发现, 过表达miR-139-5p后, PAK5-Wt细胞相对荧光素酶活性明显下将(*P*<0.05), 而PAK5-Mut细胞相对荧光素酶活性无显著变化. 见图1. 提示miR-139-5p和PAK5存在靶向关系.

2.2 miR-139-5p和PAK5的表达差异性 qRT-PCR和Western blot结果显示, 胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823中miR-139-5p的表达水平明显低于正常胃黏膜细胞GES1(*P*<0.05), 而PAK5 mRNA和蛋白的表达显著高于胃黏膜细胞(*P*<0.05). 实验结果显示, 胃癌SGC-7901细胞中miR-139-5p的表达水平最低, PAK5的表达水平最高. 见图2和表1所示. 因此选用胃癌SGC-7901细胞为研究对象进行后续实验探究.

表 4 各组胃癌SGC-7901细胞迁移率比较(mean ± SD)

组别	细胞迁移率(%)
Control	67.64 ± 5.16
miR-NC	65.88 ± 5.22
miR-139-5p	32.79 ± 4.02[a]
*F*值	148.592
*P*值	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

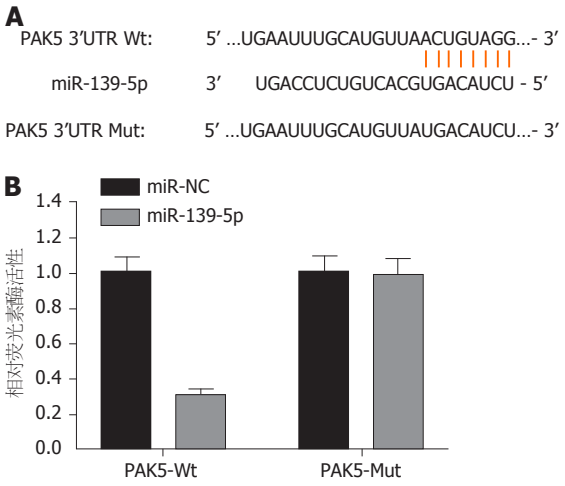


图 1 miR-139-5p靶向PAK5关系验证. A: TargetScan预测显示miR-139-5p与PAK5 3'UTR有靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验验证PAK5是miR-139-5p的靶基因. 与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

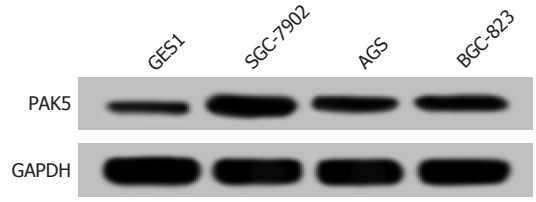


图 2 Western blot检测各细胞系中PAK5蛋白表达情况.

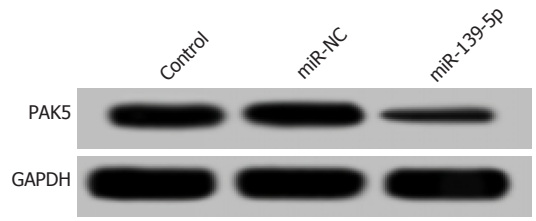


图 3 Western blot检测miR-139-5p可调控PAK5蛋白表达.

2.3 转染miR-139-5p mimics对miR-139-5p和PAK5表达的影响 qRT-PCR结果显示, 与miR-NC组比较, 胃癌SGC-7901细胞转染miR-139-5p mimics后, miR-139-5p组

表 5　各组SGC-7901细胞中Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白水平比较(mean ± SD)

组别	Wnt3a	β-catenin	Cyclin D1
Control	0.21 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.31 ± 0.03
miR-NC	0.20 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.29 ± 0.03
miR-139-5p	0.08 ± 0.01[a]	0.14 ± 0.01[a]	0.10 ± 0.01[a]
*F*值	157.000	157.091	190.895
*P*值	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, [a]*P*<0.05.

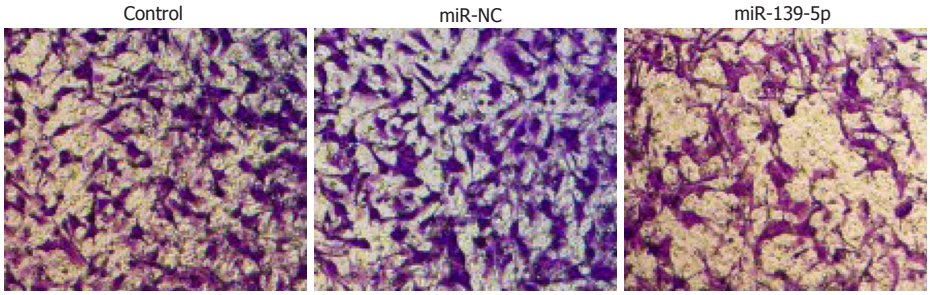


图 4　Transwell实验检测各组胃癌SGC-7901细胞侵袭能力.

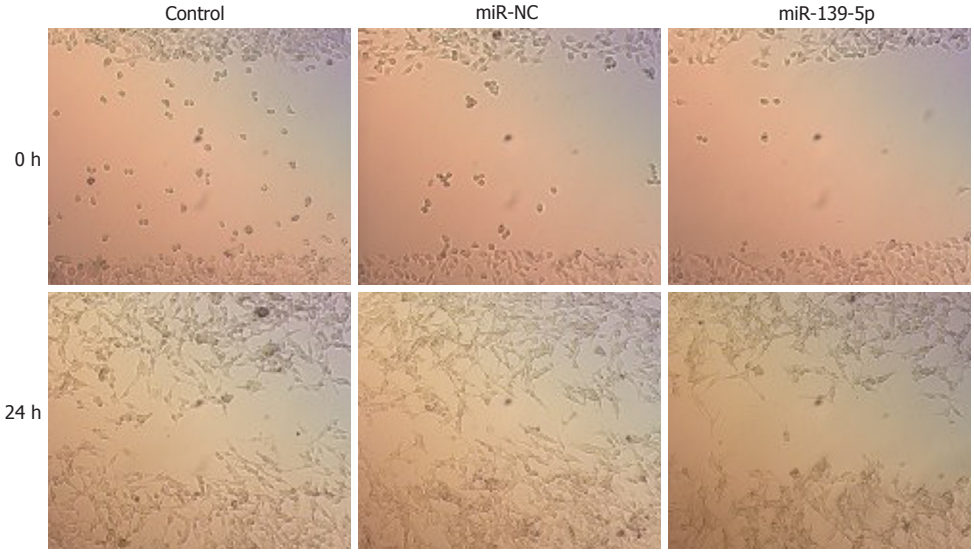


图 5　划痕实验检测各组胃癌SGC-7901细胞迁移能力.

中miR-139-5p表达水平明显升高(*P*<0.05), 而Control组中miR-139-5p表达水平无明显变化. Western blot检测发现, 与miR-NC组相比, miR-139-5p组中PAK5蛋白表达显著降低(*P*<0.05), 而Control组细胞中PAK5蛋白表达水平无明显变化. 见表2和图3所示. 表明在SGC-7901细胞转染miR-139-5p mimics能够有效上调miR-139-5p的表达, 且miR-139-5p能够靶向负调控PAK5蛋白表达.

2.4 过表达miR-139-5p抑制胃癌SGC-7901细胞侵袭能力　Transwell实验发现, 与miR-NC组相比, miR-139-5p组中穿膜细胞数显著减少(*P*<0.05), 而Control组穿膜细胞数无明显变化. 见图4和表3所示. 表明过表达miR-139-5p能够有效抑制胃癌SGC-7901细胞侵袭能力.

2.5 过表达miR-139-5p抑制胃癌SGC-7901细胞迁移能力　划痕实验结果显示, 与miR-NC组比较, miR-139-5p组细胞迁移率明显降低(*P*<0.05), 而Control组细胞迁移率无明显变化. 见图5和表4所示. 表明过表达miR-139-5p可明显抑制胃癌SGC-7901细胞的迁移.

2.6 过表达miR-139-5p可阻断Wnt/β-catenin信号通路

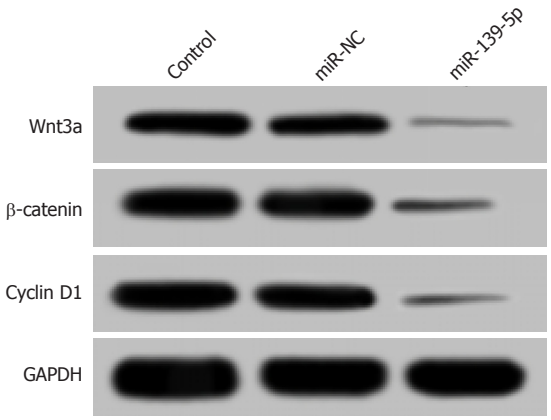


图 6　Western blot检测各组SGC-7901细胞中Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白水平.

的激活 Western blot结果显示, 与miR-NC组比较, miR-139-5p组细胞中Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白表达水平明显降低(P<0.05), 而Control组细胞中Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白表达水平无明显变化. 见图6和表5. 说明过表达miR-139-5p能够有效阻断Wnt/β-catenin信号通路的激活.

3 讨论

胃癌是第三大最常见的癌症类型, 也是中国癌症相关死亡的主要原因之一. 侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特征, 也是手术、放疗和化疗失败的主要原因[12]. 因此, 探究胃癌侵袭和转移的机制对开发有效治疗胃癌的策略具有重要意义. 近几十年来, miRNA在肿瘤发生发展、转移及肿瘤诊断和治疗等方面的作用受到广大学者的极大关注[13]. miR-139-5p在人类多种类型肿瘤中呈低表达, 且抑制肿瘤细胞侵袭和迁移[13-16]. 最近Zhang等人[17]研究显示, miR-139-5p靶向调控SLC39A7, 并通过Akt/mTOR信号通路影响胃癌细胞的增殖、迁移和凋亡. Hou等人[18]研究结果显示, miR-139-5p的过度表达显著抑制了胃癌细胞的生长和增殖, 并抑制了裸鼠移植胃癌细胞的肿瘤生长, 机制研究显示, miR-139-5p可通过靶向NF-κB信号通路负性调节PMP22的表达影响胃癌的进展. 以往研究显示[17,18], miR-139-5p在胃癌中能够抑制侵袭和迁移, 然而其潜在机制仍需深入探究. 本实验qRT-PCR检测结果发现, 与以往研究一致, 3株胃癌细胞系中miR-139-5p的表达量显著低于正常胃黏膜细胞系, 这提示miR-139-5p可能在胃癌中发挥抑癌基因的作用.

本实验在miR-139-5p基础表达量最低的胃癌SGC-7901细胞中转染miR-139-5p mimics来探究其对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, Transwell及划痕实验发现, 过表达miR-139-5p后, SGC-7901细胞侵袭和迁移能力显著降低. miRNA通常通过调控靶基因发挥其生物学功能, 本实验通过生物信息学方法预测了miR-139-5p的潜在基因效应子, 结果显示*PAK5*基因3'UTR区域有miR-139-5p的靶向结合序列. 本实验双荧光素酶报告基因实验结果显示PAK5为miR-139-5p的靶基因, 且miR-139-5p可负向调控PAK5蛋白表达. PAK5是最近发现的PAK家族成员, 在膀胱癌、骨肉瘤和黑色素瘤等多种肿瘤中过表达, 具有促进肿瘤行为的潜在能力[19-21]. 多项研究[22,23]发现PAK5在促进肿瘤发生中的细胞迁移和侵袭方面具有至关重要的作用. 本实验发现PAK5在胃癌细胞系中的表达明显升高, 这与以前PAK5在胃癌中高表达的研究相符. 近期Li等[24]研究表明PAK5作为一种致癌基因, 通过激活Wnt/β-catenin信号通路参与乳腺癌的进展. Wnt/β-catenin信号通路在调节多种生物过程中起着至关重要的作用, 包括细胞增殖、分化、侵袭和迁移[25]. 据报道[26,27], Wnt/β-catenin信号通路的异常激活与人类癌症的发生和发展密切相关. 在本研究中, miR-139-5p过表达导致胃癌SGC-7901细胞中Wnt/β-catenin信号通路中三个关键靶点Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白表达水平的下调. 以上数据表明miR-139-5p能够通过直接靶向抑制PAK5的表达来阻断Wnt/β-catenin信号传导途径.

4 结论

总之, 本实验结果显示, miR-139-5p在胃癌细胞中呈低表达, 过表达miR-139-5p通过负向调控PAK5的表达阻断Wnt/β-catenin信号通路的激活来阻碍胃癌细胞迁移以及侵袭能力. 然而尚未涉及PAK5功能恢复实验进行验证尚显不足, 后续实验将进行补充验证. 本实验结果提示miR-139-5p和PAK5有可能是胃癌治疗的新作用靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(Gastric cancer, GC)作为消化系统常见的恶性肿瘤, 具有早期转移、晚期预后差的特点, 随着社会环境和饮食习惯的改变, 其发病率和死亡率呈上升趋势, 手术和化疗仍然是GC患者的主要治疗方法, 但疗效不佳. 鉴于目前的不利形势, 寻找一种对胃癌的诊断和治疗具有高度敏感性的生物标志物对胃癌患者具有重要的临床意义. 近年来, 微小RNA(microRNA, miRNA)被证明可作为抑癌基因或癌前基因, 其异常表达可能与肿瘤的发生有关. 表达与肿瘤的发生和发展密切相关, 因此通常被认为是癌症诊断或治疗的目标方向. miRNA作为一种小的非编码RNA, 通过与靶基因的3'UTR结合来调控靶基因的表达. 本研究从miRNA靶向基因方面探究其对胃癌细

胞侵袭和迁移的影响及潜在机制.

实验动机

本研究的主题是miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, 拟解决的问题是了解miR-139-5p如何影响胃癌细胞侵袭和迁移以及其和PAK5之间的关系, 随后探究miR-139-5p在胃癌发生发展的潜在机制, 以期为胃癌临床治疗提供新的靶点.

实验目标

研究的主要目标是miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移影响的机制, 研究得到miR-139-5p在胃癌细胞中呈低表达, 而PAK5呈高表达, 过表达miR-139-5p能够抑制胃癌细胞侵袭和迁移, 且miR-139-5p能够靶向负调控PAK5, 此外, 过表达miR-139-5p能够阻断Wnt/β-catenin信号通路的激活. 本研究为胃癌的治疗提供新的思路.

实验方法

本研究首先通过qRT-PCR和Western blot分别检测miR-139-5p和PAK5在胃癌细胞中的表达情况, 通过转染构建过表达miR-139-5p的细胞株, Transwell和划痕实验检测细胞侵袭和迁移能力, Western blot检测Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达情况, 双荧光素酶报告基因实验检测miR-139-5p和PAK5之间的靶向关系.

实验结果

本研究结果是miR-139-5p在胃癌细胞中低表达, 而PAK5在胃癌细胞中异常高表达. 过表达miR-139-5p能够抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力, 且能够靶向抑制PAK5的表达, 此外, 过表达miR-139-5p能够抑制Wnt/β-catenin信号通路的激活, 达到了本研究的目的, 对胃癌发生和发展的分子机制有了进一步的的了解, 可应用于胃癌的临床治疗.

实验结论

miR-139-5p能够靶向负调控PAK5的表达, 过表达miR-139-5p可通过阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞的侵袭和迁移. 尽管关于miRNA在胃癌中的作用机制的报道很多, 但其上游和下游机制仍然难以捉摸, 这是我们未来研究的另一个目的.

展望前景

本研究只在体外细胞中研究了miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移能力的影响, 未涉及体内模型实验尚显不足, 且到临床上的应用相差甚远, 因此后续实验需在小鼠体内进行验证, 并且在未来的实验中, 我们开展更多的基础实验, 以弥补我们研究的不足.

5 参考文献

1 Nie Y, Wu K, Yu J, Liang Q, Cai X, Shang Y, Zhou J, Pan K, Sun L, Fang J, Yuan Y, You W, Fan D. A global burden of gastric cancer: the major impact of China. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 651-661 [PMID: 28351219 DOI: 10.1080/17474124.2017.1312342.]

2 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]

3 Hao NB, He YF, Li XQ, Wang K, Wang RL. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 81572-81582 [PMID: 29113415 DOI: 10.18632/oncotarget.19197]

4 Hosseinahli N, Aghapour M, Duijf PHG, Baradaran B. Treating cancer with microRNA replacement therapy: A literature review. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5574-5588 [PMID: 29521426 DOI: 10.1002/jcp.26514]

5 Hu Y, Deng C, Zhang H, Zhang J, Peng B, Hu C. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and metastasis through regulating miR-139-5p mediated Wnt/β-catenin signaling pathway in bladder cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 94554-94568 [PMID: 29212249 DOI: 10.18632/oncotarget.21791]

6 张万华, 宋福婷. 血清miR-139-5p在卵巢癌患者中的表达及其临床意义. 国际肿瘤学杂志 2018; 45: 96-99 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.02.008]

7 Xu S, Yang F, Liu R, Li X, Fan H, Liu J, Wei S, Chen G, Chen J, Da Y. Serum microRNA-139-5p is downregulated in lung cancer patients with lytic bone metastasis. *Oncol Rep* 2018; 39: 2376-2384 [PMID: 29565453 DOI: 10.3892/or.2018.6316]

8 Liang WQ, Xi HQ, Liu YH, Wang LL, Zhang W, Zhuang ZW, Wang C, Cai AZ, Wu XS, Wei B, Chen L. MiR-139-5p inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting Regulation of Nuclear Pre-mRNA Domain Containing 1B. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 527: 393-400 [PMID: 32327260 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.067]

9 Huo FC, Pan YJ, Li TT, Mou J, Pei DS. PAK5 promotes the migration and invasion of cervical cancer cells by phosphorylating SATB1. *Cell Death Differ* 2019; 26: 994-1006 [PMID: 30082769 DOI: 10.1038/s41418-018-0178-4]

10 Nusse R, Clevers H. Wnt/β-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell* 2017; 169: 985-999 [PMID: 28575679 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016]

11 Pajic M, Froio D, Daly S, Doculara L, Millar E, Graham PH, Drury A, Steinmann A, de Bock CE, Boulghourjian A, Zaratzian A, Carroll S, Toohey J, O'Toole SA, Harris AL, Buffa FM, Gee HE, Hollway GE, Molloy TJ. miR-139-5p Modulates Radiotherapy Resistance in Breast Cancer by Repressing Multiple Gene Networks of DNA Repair and ROS Defense. *Cancer Res* 2018; 78: 501-515 [PMID: 29180477 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3105]

12 Goetze OT, Al-Batran SE, Chevallay M, Mönig SP. Multimodal treatment in locally advanced gastric cancer. *Updates Surg* 2018; 70: 173-179 [PMID: 29946806 DOI: 10.1007/s13304-018-0539-z]

13 Wang H, Liu S, Jia L, Chu F, Zhou Y, He Z, Guo M, Chen C, Xu L. Nanostructured lipid carriers for MicroRNA delivery in tumor gene therapy. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 101 [PMID: 30008618 DOI: 10.1186/s12935-018-0596-x]

14 Du F, Cao T, Xie H, Li T, Sun L, Liu H, Guo H, Wang X, Liu Q, Kim T, Franklin JL, Graves-Deal R, Han W, Tian Z, Ge M, Nie Y, Fan D, Coffey RJ, Lu Y, Zhao X. KRAS Mutation-Responsive miR-139-5p inhibits Colorectal Cancer Progression and is

repressed by Wnt Signaling. *Theranostics* 2020; 10: 7335-7350 [PMID: 32641995 DOI: 10.7150/thno.45971]
15 Huang LL, Huang LW, Wang L, Tong BD, Wei Q, Ding XS. Potential role of miR-139-5p in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Oncol Lett* 2017; 14: 1215-1222 [PMID: 28789336 DOI: 10.3892/ol.2017.6351]
16 Hua S, Lei L, Deng L, Weng X, Liu C, Qi X, Wang S, Zhang D, Zou X, Cao C, Liu L, Wu D. miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1. *Oncogene* 2018; 37: 1624-1636 [PMID: 29335523 DOI: 10.1038/s41388-017-0057-3]
17 Zhang Y, Bai J, Si W, Yuan S, Li Y, Chen X. SLC39A7, regulated by miR-139-5p, induces cell proliferation, migration and inhibits apoptosis in gastric cancer via Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32109290 DOI: 10.1042/BSR20200041]
18 Hou J, Zhuo H, Chen X, Cheng J, Zheng W, Zhong M, Cai J. MiR-139-5p negatively regulates PMP22 to repress cell proliferation by targeting the NF-κB signaling pathway in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1218-1229 [PMID: 32174796 DOI: 10.7150/ijbs.40338]
19 Ismail AF, Oskay Halacli S, Babteen N, De Piano M, Martin TA, Jiang WG, Khan MS, Dasgupta P, Wells CM. PAK5 mediates cell: cell adhesion integrity via interaction with E-cadherin in bladder cancer cells. *Biochem J* 2017; 474: 1333-1346 [PMID: 28232500 DOI: 10.1042/BCJ20160875]
20 Han K, Zhou Y, Tseng KF, Hu H, Li K, Wang Y, Gan Z, Lin S, Sun Y, Min D. PAK5 overexpression is associated with lung metastasis in osteosarcoma. *Oncol Lett* 2018; 15: 2202-2210 [PMID: 29434926 DOI: 10.3892/ol.2017.7545]
21 LaPak KM, Vroom DC, Garg AA, Guan X, Hays JL, Song JW, Burd CE. Melanoma-associated mutants within the serine-rich domain of PAK5 direct kinase activity to mitogenic pathways. *Oncotarget* 2018; 9: 25386-25401 [PMID: 29875996 DOI: 10.18632/oncotarget.25356]
22 Pan YJ, Wei LL, Wu XJ, Huo FC, Mou J, Pei DS. MiR-106a-5p inhibits the cell migration and invasion of renal cell carcinoma through targeting PAK5. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3155 [PMID: 29072688 DOI: 10.1038/cddis.2017.561]
23 张雯, 祝旭东, 陈晨, 徐恩宇. PAK5的生物学性质及其与肿瘤关系. 解剖科学进展 2017; 23: 327-331 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.03.029]
24 Li K, Xu X, He Y, Tian Y, Pan W, Xu L, Ma Y, Gao Y, Gao J, Qi Y, Wei L, Zhang J. P21-activated kinase 7 (PAK7) interacts with and activates Wnt/β-catenin signaling pathway in breast cancer. *J Cancer* 2018; 9: 1821-1835 [PMID: 29805709 DOI: 10.7150/jca.24934]
25 Bahrami A, Amerizadeh F, ShahidSales S, Khazaei M, Ghayour-Mobarhan M, Sadeghnia HR, Maftouh M, Hassanian SM, Avan A. Therapeutic Potential of Targeting Wnt/β-Catenin Pathway in Treatment of Colorectal Cancer: Rational and Progress. *J Cell Biochem* 2017; 118: 1979-1983 [PMID: 28109136 DOI: 10.1002/jcb.25903]
26 Karimaian A, Majidinia M, Bannazadeh Baghi H, Yousefi B. The crosstalk between Wnt/β-catenin signaling pathway with DNA damage response and oxidative stress: Implications in cancer therapy. *DNA Repair (Amst)* 2017; 51: 14-19 [PMID: 28108274 DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.01.003]
27 Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review). *Int J Mol Med* 2017; 40: 587-606 [PMID: 28731148 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3071]

科学编辑: 张砚梁　制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print)　ISSN 2219-2859 (online)　DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 182-189

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.182

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究

黄健翔, 骆旭航, 龚安安

黄健翔, 骆旭航, 龚安安, 浙江省义乌市中心医院肝胆胰外科 浙江省义乌市 322000

黄健翔, 本科, 住院医师, 研究方向为普外科学.

作者贡献分布: 黄健翔负责项目整体设计和指导操作、论文撰写; 骆旭航负责资料收集和辅助材料提供; 龚安安辅助数据整理统计等.

通讯作者: 黄健翔, 本科, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东街道699号义乌市中心医院肝胆胰外科. duiqiantuoxian@163.com

收稿日期: 2020-12-17
修回日期: 2020-12-25
接受日期: 2021-01-18
在线出版日期: 2021-02-28

Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization arterial chemoembolization on serum Egfl7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study

Jian-Xiang Huang, Xu-Hang Luo, An-An Gong

Jian-Xiang Huang, Xu-Hang Luo, An-An Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jian-Xiang Huang, Bachelor's Degree, Resident physician, Department of Hepatobiliary, Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. duiqiantuoxian@163.com

Received: 2020-12-17
Revised: 2020-12-25
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-02-28

Abstract

BACKGROUND

At present, radical resection is still the most effective method for the treatment of patients with liver cancer. Postoperative hepatic transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can further remove residual tumor tissue and effectively improve the prognosis of patients. In recent years, targeted therapy of liver cancer has attracted much attention. Programmed-death molecule 1 (PD-1) inhibitors can block the binding of PD-1 to its ligand, thus reactivating T lymphocytes and producing sustained anti-tumor effects to inhibit tumor growth. As a new type of PD-1 inhibitor, carrilizumab has been gradually applied in the clinic.

AIM

To investigate the effect of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on serum epidermal growth factor-like domain 7 (Egfl7), vascular epithelial growth factor (VEGF), and osteopontin (OPN) levels and recurrence rate of patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation.

METHODS

A total of 62 patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion who were admitted to our hospital from June 2019 to January 2020 were selected. They were divided into either a study group (n = 31) or a control group (n = 31) by simple randomization method. Both groups underwent conventional radical resection of liver cancer. Within 2 mo after surgery, the control group

received TACE after surgery, and the study group received camrelizumab + TACE after surgery. Serum levels of tumor markers [carbohydrate antigen 199 (CA199), alpha-fetoprotein (AFP), and carcinoembryonic antigen (CEA)], immune function indicators ($CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$), serum levels of Egfl7, VEGF, and OPN, pain degree (VAS), and quality of life (QOL-LC) before treatment and 1 mo and 3 mo after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions in the two groups and the recurrence rate at 3 mo and 6 mo after the end of treatment were also calculated.

RESULTS

At 1 mo and 3 mo after treatment, serum levels of CA199, AFP, and CEA in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); serum Egfl7, VEGF, and OPN levels in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); and the VAS score of the study group was significantly lower than that of the control group, and the QOL-LC score was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of reactive capillary hyperplasia (61.29%) in the study group was higher than that in the control group (0.00%) ($P < 0.05$). Compared with the values of the control group (13.33% and 23.33%), the recurrence rates (6.45% and 9.68%) of the study group at 3 mo and 6 mo after radical operation were not statistically significant ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Camrelizumab combined with TACE for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after radical resection can further lower serum tumor marker levels and improve cellular immune function, effectively regulate serum Egfl7, VEGF, and OPN levels, reduce the degree of pain, and improve the quality of life. Although the addition of carrelizumab significantly increases the incidence of adverse reactions, they are minor and well tolerated by the patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Camrelizumab; Transcatheter arterial chemoembolization; Epidermal growth factor-like domain 7; Vascular endothelial growth factor; Osteopontin

Citation: Huang JX, Luo XH, Gong AA. Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfl7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 182-189

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/182.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.182

摘要

背景

目前, 肝癌根治术仍是治疗肝癌患者的最有效方法, 术后给予肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗, 可进一步清除残留肿瘤组织, 可有效改善患者预后. 近年来, 肝癌的靶向治疗备受临床关注, 程序性死亡分子1 (PD-1)抑制剂可阻断PD-1与其受体配体的结合, 从而重新激活T淋巴细胞, 并产生持续的抗肿瘤效应, 抑制肿瘤生长. 卡瑞利珠单抗作为一种新型PD-1抑制剂逐渐应用于临床.

目的

探讨卡瑞利珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清类表皮生长因子域7 (Egfl7)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)水平及复发率的干预效果.

方法

选取2019-06/2020-01我院收治的伴微血管侵犯肝细胞癌根治术后患者62例, 以简单随机化法分为研究组($n = 31$)、对照组($n = 31$). 两组均行常规肝癌根治术, 术后2 mo内, 对照组术后予以TACE治疗, 研究组术后予以卡瑞利珠单抗配合TACE治疗. 比较两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清肿瘤标志物[糖类抗原199(CA199)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)]、免疫功能指标($CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$)、Egfl7、VEGF、OPN水平和疼痛程度(VAS)、生活质量(QOL-LC), 并统计两组不良反应发生率、治疗结束后3 mo、6 mo复发率.

结果

研究组治疗1 mo、3 mo后血清CA199、AFP、CEA水平低于对照组($P<0.05$); 研究组治疗1 mo、3 mo后血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$); 研究组治疗1 mo、3 mo后血清Egfl7、VEGF、OPN水平低于对照组($P<0.05$); 研究组治疗1 mo、3 mo后VAS评分低于对照组, QOL-LC评分高于对照组($P<0.05$); 研究组反应性毛细血管增生症发生率(61.29%)高于对照组(0.00%) ($P<0.05$); 研究组根治术后3 mo、6 mo复发率(6.45%、9.68%)与对照组(13.33%、23.33%)对比, 差异无统计学意义($P>0.05$).

结论

伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后采用卡瑞利珠单抗配合TACE治疗, 能进一步下调血清肿瘤标志物水平, 改善细胞免疫功能, 且能有效调节血清Egfl7、VEGF、OPN水平, 减轻患者疼痛程度, 改善生活质量, 虽然加用卡瑞利珠单抗会明显增加不良反应发生率, 但均未轻微反应, 患者耐受性良好.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 微血管侵犯; 卡瑞利珠单抗; 肝动脉化疗栓塞术; 类表皮生长因子域7; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白

核心提要: 卡瑞利珠单抗配合肝动脉化疗栓塞术对根治术后的伴微血管侵犯肝细胞癌患者的治疗, 在耐受性良好的基础上, 可以改善患者血清中的肿瘤标志物水平, 提高患者术后恢复质量.

文献来源: 黄健翔, 骆旭航, 龚安安. 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 182-189
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/182.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.182

0 引言

肝癌是我国第4位常见恶性肿瘤和第3位恶性肿瘤致死病因, 资料显示, 我国2015年有46.6万新发肝癌病例和42.1万死亡病例[1,2]. 肝细胞癌为最常见肝癌类型, 患病率占全部肝癌的85%以上, 严重地威胁人类生命及健康[3]. 肿瘤根治术是治疗肝癌的首选方法, 但根治术并不能完全清除肿瘤细胞, 一般术后需联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)以控制肿瘤复发, 但整体疗效仍有待提高[4,5]. 新近研究指出, 卡瑞利珠单抗治疗晚期肝细胞癌可获得较高有效率, 患者疾病进展后继续使用该药仍可获益, 且具有较好的安全性[6]. 此外, 研究证实影响肝癌转移、复发最重要的因素为肝癌的微血管侵犯[7,8]. 基于此, 本研究尝试探究卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清类表皮生长因子域7(epidermal growth factor-like domain 7, Egfl7)、血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)水平及复发率的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-06/2020-01我院收治的伴微血管侵犯肝细胞癌根治术后患者62例, 以简单随机化法分为研究组(n = 31)、对照组(n = 31). 对比两组性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、Child-Pugh分级[9]、临床分期[10]、合并症, 均无显著差异(P>0.05). 见表1.

纳入标准: (1)符合肝癌诊断标准[10]; (2)经病理组织学检查明确有微血管侵犯; (3)Karnofsky功能状态评分[11]>70分; (4)Child-Pugh分级A-B级; (5)临床分期Ⅰ-ⅢA期; (6)对本研究药物成分无过敏; (7)患者知晓本研究, 已签署同意书.

排除标准: (1)合并其他原发恶性肿瘤者; (2)自身免疫性疾病患者; (3)血液系统疾病患者; (4)严重感染性疾病患者; (5)严重心脑血管疾病、肾肺功能不全者; (6)复发性肝癌患者.

1.2 方法 两组均行常规肝癌根治术, 手术由同一组医生完成, 术后2 mo内, 对照组术后予以TACE治疗, 采用改良Seldinger穿刺法, 在SIEMENS公司生产的DSA机引导下经股动脉穿刺置管, 行肝动脉造影, 观察肿瘤大小、位置、血供等, 针对性选择SP微导管或RH导管对肿瘤的供血动脉进行药物栓塞: 首先经导管匀速给予吉西他滨(山东安弘制药有限公司, 国药准字H20173043), 剂量0.8-1 g/m^2, 85-100 mg/m^{2}奥沙利铂(苏州二叶制药有限公司, 国药准字H20193119)+ 10-30 mL超液化碘油注入供血动脉, 采用明胶海绵颗粒栓塞, 1次/月, 共3次. 研究组术后予以卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)配合TACE治疗, TACE治疗方法同对照组, 卡瑞利珠单抗用药以28 d为1个治疗周期, 每个治疗周期的第1 d、15 d静脉注射200 mg. 治疗3 mo后观察治疗效果.

观察指标: (1)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清肿瘤标志物, 包括糖类抗原199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)、甲胎蛋白(alpha feto protein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 采集各时间段空腹静脉血6 mL, 离心处理(10 cm半径, 3000 r/min转速) 10 min后取血清, 置于-80 ℃冷藏室保存, 由专业人员统一检测, 采用蛋白芯片-化学发光法检测上述指标水平, 试剂盒购自上海裕隆生物科技有限公司; (2)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后免疫功能指标, 包括CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$, 取各时间段血清标本, 采用艾森生物(杭州)有限公司生产的NovoCyte D2061R型流式细胞仪检测血清CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$水平, 并计算CD4$^+$/CD8$^+$; (3)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清Egfl7、VEGF、OPN水平, 取各时间段血清标本, 采用酶联免疫吸附试验检测上述指标水平, 试剂盒购自厦门仑昌硕生物科技有限公司; (4)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后疼痛程度、生活质量, 分别采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)[12]、肝癌患者生命质量测定量表(quality of life-liver cancer, QOL-LC)[13], VAS分值范围0-10分, 0分为无痛, 1-3分为轻度疼痛, 4-6分为中度疼痛, 7-10分为重度疼痛. QOL-LC包括躯体功能、心理功能、症状/不良反应、社会功能4个维度, 共22个条目, 采用Likert10级评分法, 分值范围22-220分, 得分越高生活质量越高; (5)统计两组不良反应发生率, 包括胃肠道反应、白细胞下降、发热、贫血、反应性毛细血管增生症; (6)统计两组治疗结束后3 mo、6 mo复发率.

统计学处理 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用χ^2检验, 计量资料采取Bartlett方

表 1　两组一般资料比较[(mean ± SD)/n(%)]

项目	研究组(n = 31)	对照组(n = 31)	$t/\chi^2/u$	P
性别(女/男)	9/22	11/20	0.295	0.587
年龄(岁)	43–79 (61.58 ± 8.69)	41–80 (60.64 ± 9.65)	0.403	0.688
BMI(kg/m^2)	20.4–28.3 (25.46 ± 1.39)	19.8–28.0 (25.13 ± 1.43)	0.921	0.361
Child-Pugh分级			0.282	0.596
A级	12 (38.71)	10 (32.26)		
B级	19 (61.29)	21 (67.74)		
临床分期			0.007	0.994
Ⅰ	8 (25.81)	9 (29.03)		
Ⅱ	16 (51.61)	14 (45.16)		
ⅢIa	7 (22.58)	8 (25.81)		
合并症				
高血压	15 (48.39)	12 (38.71)	0.591	0.442
冠心病	4 (12.90)	6 (19.35)	0.477	0.490
高脂血症	10 (32.26)	13 (41.94)	0.622	0.430

表 2　两组血清肿瘤标志物比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CA199 (U/mL)	AFP (μg/L)	CEA (μg/L)
治疗前	研究组	31	49.85 ± 7.28	809.42 ± 93.19	24.76 ± 3.47
	对照组	31	48.37 ± 8.16	826.35 ± 98.60	25.80 ± 4.52
	t		0.754	0.695	1.016
	P		0.454	0.490	0.314
治疗1 mo后	研究组	31	36.74 ± 6.02[a]	390.27 ± 71.19[a]	18.03 ± 2.56[a]
	对照组	31	43.19 ± 7.15[a]	481.40 ± 83.62[a]	22.35 ± 3.17[a]
	t		3.842	4.620	5.903
	P		<0.001	<0.001	<0.001
治疗3 mo后	研究组	31	30.86 ± 4.62[a]	304.26 ± 61.34[a]	11.73 ± 2.28[a]
	对照组	31	36.02 ± 5.83[a]	368.05 ± 75.40[a]	17.42 ± 2.69[a]
	t		5.836	3.654	8.984
	P		<0.001	0.001	<0.001

与本组治疗前相比, [a]P<0.05.

差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以mean±SD描述, 两组间比较采用独立样本t检验, 均采用双侧检验, α = 0.05.

2 结果

2.1 血清肿瘤标志物 两组治疗前血清CA199、AFP、CEA水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗1 mo、3 mo后, 两组血清CA199、AFP、CEA水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组(P<0.05). 见表2.

2.2 血清免疫功能指标 两组治疗前血清CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平间差异无统计学意义(P>0.05); 治疗1 mo、3 mo后, 研究组血清CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平均较对照组高(P<0.05). 见表3.

2.3 血清Egfl7、VEGF、OPN 两组治疗前血清Egfl7、VEGF、OPN水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗1 mo、3 mo后, 两组血清Egfl7、VEGF、OPN水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组(P<0.05). 见表4、图1.

2.4 VAS、QOL-LC评分 两组治疗前VAS、QOL-LC评分相比, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗1 mo、3 mo后, 两组VAS评分均较治疗前降低, 且研究组低于对照组, QOL-LC评分均较治疗前提高, 且研究组高于对照组(P<0.05). 见表5.

2.5 不良反应发生率 治疗期间胃肠道反应、白细胞下降、发热、贫血发生率相比, 差异无统计学意义(P>0.05), 研究组反应性毛细血管增生症发生率较对照

表 3　两组血清免疫功能指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
治疗前	研究组	31	54.08 ± 5.64	32.15 ± 4.76	1.21 ± 0.23
	对照组	31	53.19 ± 6.27	31.69 ± 5.41	1.18 ± 0.20
	t		0.588	0.355	0.548
	P		0.559	0.724	0.586
治疗1 mo后	研究组	31	53.12 ± 5.09	31.26 ± 4.23	1.17 ± 0.19
	对照组	31	49.46 ± 4.32[a]	27.14 ± 3.58[a]	1.02 ± 0.13[a]
	t		3.052	4.140	3.628
	P		0.003	<0.001	0.001
治疗3 mo后	研究组	31	52.07 ± 4.65	30.38 ± 3.47	1.12 ± 0.14
	对照组	31	47.19 ± 3.84[a]	25.94 ± 2.63[a]	0.95 ± 0.10[a]
	t		4.506	5.678	5.502
	P		<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前相比, [a]*P*<0.05.

表 4　两组血清表皮生长因子域7、血管内皮生长因子、骨桥蛋白比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Egfl7 (μg/L)	VEGF (ng/mL)	OPN (μg/L)
治疗前	研究组	31	3016.85 ± 419.27	159.08 ± 8.29	26.52 ± 4.86
	对照组	31	3038.69 ± 397.48	161.26 ± 7.57	27.08 ± 5.14
	t		0.211	1.081	0.441
	P		0.834	0.284	0.661
治疗1 mo后	研究组	31	1847.58 ± 176.29[a]	83.42 ± 5.03[a]	18.21 ± 2.87[a]
	对照组	31	2473.97 ± 246.84[a]	124.85 ± 6.36[a]	23.62 ± 4.29[a]
	t		11.498	28.448	5.836
	P		<0.001	<0.001	<0.001
治疗3 mo后	研究组	31	1592.84 ± 137.26[a]	69.06 ± 3.84[a]	15.14 ± 2.21[a]
	对照组	31	2015.96 ± 194.52[a]	106.91 ± 5.13[a]	20.87 ± 3.16[a]
	t		9.896	32.887	8.273
	P		<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前相比, [a]*P*<0.05. Egfl7: 表皮生长因子域7; VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白.

表 5　两组VAS、QOL-LC评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	VAS			QOL-LC		
		治疗前	治疗1 mo后	治疗3 mo后	治疗前	治疗1 mo后	治疗3 mo后
研究组	31	6.60 ± 1.08	1.84 ± 0.47[a]	1.03 ± 0.25[a]	96.64 ± 15.27	119.42 ± 21.07[a]	148.49 ± 25.73[a]
对照组	31	6.81 ± 1.24	3.02 ± 0.65[a]	2.18 ± 0.42[a]	95.20 ± 16.58	106.06 ± 18.85[a]	125.51 ± 21.62[a]
t		0.711	8.191	13.100	0.356	2.631	3.807
P		0.480	<0.001	<0.001	0.723	0.011	<0.001

与本组治疗前相比, [a]*P*<0.05.

组高(*P*<0.05). 见表6.

2.6 治疗结束后3 mo、6 mo复发率 经随访, 仅对照组脱落1例. 两组根治术后3 mo、6 mo复发率间差异无统计学意义(*P*>0.05). 见表7.

表 6　两组不良反应发生率比较*n*(%)

组别	例数	胃肠道反应	白细胞下降	发热	贫血	反应性毛细血管增生症
研究组	31	5 (16.13)	3 (9.68)	7 (22.58)	5 (16.13)	19 (61.29)
对照组	31	3 (9.68)	2 (6.45)	2 (6.45)	1 (3.23)	0 (0.00)
χ^2		0.144	0.000	2.080	1.661	27.395
P		0.705	1.000	0.149	0.198	<0.001

表 7　两组治疗结束后3 mo、6 mo复发率比较*n*(%)

组别	例数	术后3 mo	术后6 mo
研究组	31	2 (6.45)	3 (9.68)
对照组	30	4 (13.33)	7 (23.33)
χ^2		0.223	1.198
P		0.637	0.274

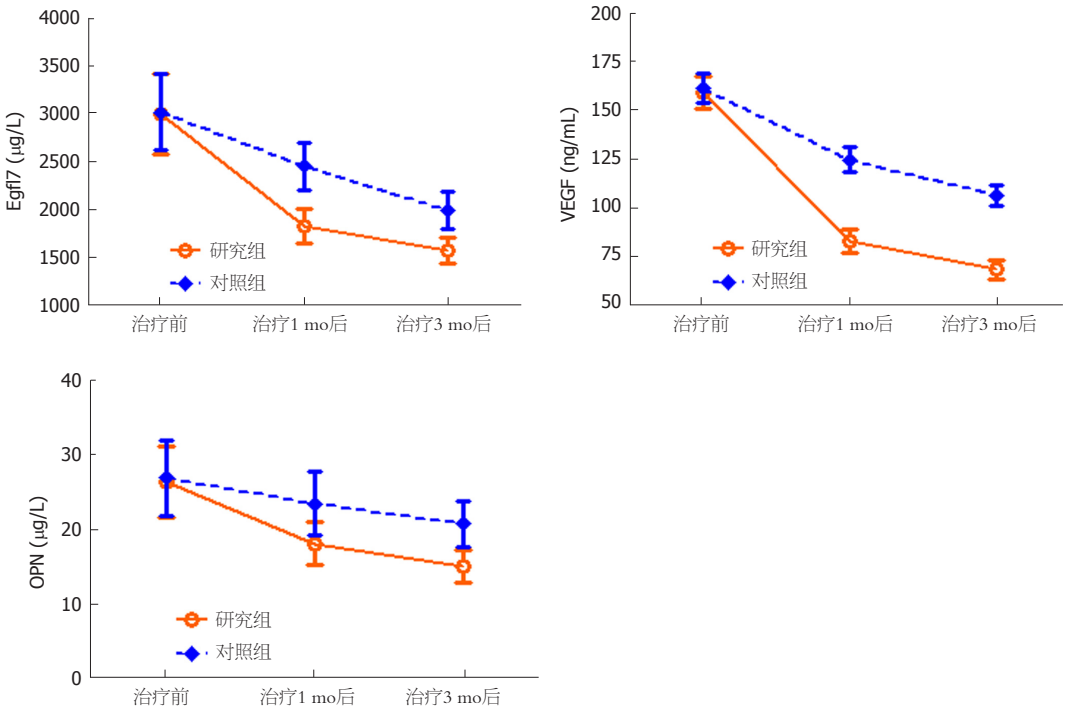


图 1　两组血清表皮生长因子域7、血管内皮生长因子、骨桥蛋白比较. Egfl7: 表皮生长因子域7; VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白.

3 讨论

肝细胞癌具有恶性程度高、预后差的特点, 积极探寻改善患者预后的治疗方案, 一直是临床研究的重点之一. 目前临床治疗本病的方法呈多样化, 较常用的有肿瘤根治术、TACE等, 对于具备手术指征的患者, 应首选根治术治疗, 而术后通过TACE可进一步杀死残留肿瘤细胞, 有效抑制肿瘤进展、复发, 该治疗方案的疗效已获得国内外普遍认可[14,15].

近年来, 肝癌的靶向治疗和免疫治疗取得了飞跃进展, 使得肝癌患者预后得到明显改善. 肿瘤免疫逃逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制, 程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)是目前研究较多的免疫抑制分子, 属于CD28家族的成员, 是表达于活化T淋巴细胞的跨膜受体[16]. 国内外多项研究[17,18]证实PD-1通过抑制T淋巴细胞功能发挥抑制自身免疫应答的作用, 可防止自身免疫性疾病发生, PD-1与其受体配体相互作用在肿瘤免疫逃逸中发挥了重要的作用. PD-1抑制剂可阻断PD-1与其受体配体的结合, 从而重新激活T淋巴细胞, 并产生持续的抗肿瘤效应, 抑制肿瘤生长[19]. 卡瑞利珠单抗是一种新型PD-1抑制剂, 该药于2019-05-29被国

家食品药品监督管理局批准上市, 用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤. 2019-03-06, 江苏恒瑞医药发布公告称卡瑞利珠单抗正式获得国家药品监督管理局批准, 用于接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗, 这是中国首个获批肝癌适应症的PD-1抑制剂, 标志着我国肝癌免疫治疗取得新突破[20]. 2019版国家肝癌诊疗规范也将卡瑞利珠单抗纳入肝癌治疗推荐药物[21]. 但目前关于卡瑞利珠单抗治疗肝癌的研究较少, 其临床效果仍缺乏大量数据支持. 文献报道[22]指出, 超过50%的肝癌患者存在微血管侵犯, 且微血管侵犯阳性患者的远期生存率以及无进展生存时间均明显低于微血管侵犯阴性患者. 因此将微血管侵犯纳入肝癌患者的治疗研究中, 对于评估疗效具有重要意义. 本研究发现, 伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后采用TACE治疗, 患者血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均呈逐渐降低趋势, 提示TACE治疗可加重机体免疫功能紊乱, 而联合应用卡瑞利珠单抗能明显抑制血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平降低, 可见卡瑞利珠单抗在改善患者细胞免疫功能方面具有明显优势, 可有效增强T淋巴细胞活性, 并产生持续的抗肿瘤效应, 抑制肿瘤生长, 从而明显下调血清CA199、AFP、CEA水平, 减轻患者疼痛程度, 提高生活质量. 本研究还发现, 卡瑞利珠单抗配合TACE可进一步下调患者血清Egfl7、VEGF、OPN水平, 其中Egfl7属于分泌型蛋白, 可有效提高血管内皮和成纤维细胞迁移能力, 经定向趋化信号刺激, 是导致肿瘤侵袭转移的重要始动因素之一[23]. VEGF是肿瘤血管生成的主要推动因子, 其水平升高具有促进肿瘤细胞增殖作用[24]. OPN是一种黏附性的基化磷蛋白, 可促进肿瘤细胞的生长、侵袭, 且能刺激肿瘤内的血管生成[25]. 由此可见, 联合应用卡瑞利珠单抗可有效抑制肝癌细胞的增殖、侵袭转移, 这可能也是其抗肿瘤机制之一. 然而, 本研究发现加用卡瑞利珠单抗会明显增加反应性毛细血管增生症发生率, 发热、贫血发生率也有一定提高, 但上述不良反应大多数为轻微反应, 患者耐受性良好, 不影响治疗顺利进行. 本研究通过随访发现, 联合应用卡瑞利珠单抗并未明显降低术后复发率, 这可能与本研究样本量少、随访时间短有关, 有待进一步探讨.

4 结论

综上可知, 卡瑞利珠单抗配合TACE能明显改善伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后细胞免疫功能, 进一步下调血清肿瘤标志物水平, 抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移, 减轻患者疼痛程度, 提高生活质量, 且药物不良反应在患者可耐受程度内, 是一种安全有效的治疗方案. 本研究仍存在一定不足之处, 如研究对象选取范围狭窄, 一定程度限制了研究结果的泛化, 有待通过多中心、大样本研究进一步探讨.

文章亮点

实验背景

肝癌根治术是治疗肝癌的主要手段, 但是有不能完全清楚的局限性, 这对患者术后的恢复以及生存质量造成很大影响. 肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)技术以控制肿瘤复发, 但整体疗效仍有待提高, 同时卡瑞利珠单抗可以用于晚期肝癌的治疗, 可延长患者的生存期限.

实验动机

本研究主要针对伴微血管侵犯肝癌患者根治术后癌细胞残留的问题, 通过TACE技术与靶向药物卡瑞利珠单抗的联合进一步清除残余的癌细胞, 促进患者术后的恢复.

实验目标

通过卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后的治疗, 下调了血清中表皮生长因子域7(epidermal growth factor-like domain 7, Egfl7)、血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的水平, 降低了肝癌的复发率, 为延长伴微血管侵犯肝癌患者生存期以及生活质量具有进一步的意义.

实验方法

本文采用了临床实验、数据分析和调查等方法进行研究. 优势在于靶向药物与传统技术的相结合, 在术后TACE清除的基础上, 基因不采取靶向性药物的双重杀伤, 已达到消灭癌细胞的目的.

实验结果

治疗1 mo、3 mo后, 研究组血清CA199、AFP、CEA、Egfl7、VEGF、OPN水平低于对照组. 研究组血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组. 研究组VAS评分低于对照组, QOL-LC评分高于对照组. 研究组反应性毛细血管增生症发生率高于对照组.

实验结论

本研究发现卡瑞利珠单抗配合TACE能明显改善伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后细胞免疫功能, 进一步下调血清肿瘤标志物水平,且药物不良反应在患者可耐受程度内, 是一种安全有效的治疗方案. 该方法在抑制肝

癌的增殖、侵袭、转移, 减轻患者疼痛程度, 提高生活质量上具有较大的应用价值, 由于癌细胞有共有的信号通路控制, 因此可能对其他相关癌症的治疗也有一定的借鉴.

展望前景

本研究仍存在一定不足之处, 如研究对象选取范围狭窄, 一定程度限制了研究结果的泛化, 有待通过多中心、大样本研究进一步探讨.

5 参考文献

1 李国辉, 郝志英,陈喆, 柴丽敏, 周海燕, 刘广宣, 戴媛媛, 刘江, 黄红兵, 徐珽, 黄萍, 翟青, 王晨, 刘玉国, 张文周, 刘向红, 蒋刚, 曹俊岭, 王丽霞, 刘国强, 孙言才, 姜明燕, 吕永宁, 卢晓阳, 刘茂柏, 梁宁生, 宋燕青, 李朋梅, 董梅, 姚敦武, 李桂茹, 孔树佳, 谢瑞祥, 王建华, 魏青, 贾乐川, 李玫, 孟珺, 曹舫, 张雯, 孙永琨, 鄢丹, 白在先, 戴助, 赫捷. 抗肿瘤药物处方审核专家共识——肝癌. 中国药学杂志2019; 54: 1539-1542 [DOI: 10.11669/cpj.2019.18.017]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 若坤, 严福华. 肝细胞癌国际诊断指南与国内诊疗规范的比较与解读. 中华放射学杂志 2018; 52: 725-728 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.09.023]

4 中国医师协会介入医师分会. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 172-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.003]

5 李靖, 肖金成,郑琳, 余朴, 黎海亮. 肝动脉栓塞化学治疗与肝动脉栓塞治疗原发性肝癌疗效比较. 新乡医学院学报 2018; 35: 981-984 [DOI: 10.7683/xxyxyxb.2018.11.008]

6 Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, Bai Y, Yang L, Zhu H, Fang W, Lin X, Chen X, Li E, Wang L, Chen C, Zou J. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 571-580 [PMID: 32112738 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5]

7 申鹏程, 高志强, 李丁洋, 唐哲. 索拉非尼和预防性TACE对合并微血管侵犯的肝癌患者术后预防复发的影响. 中华肝脏病杂志 2020; 28: 416-420 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190917-00338]

8 张小晶, 王琳. 微血管侵犯在肝癌综合诊断与治疗中的临床意义. 中华消化外科杂志 2019; 18: 336-341 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.008]

9 李栩聪, 林谦益, 陶克奇, 麦永钜. 不同Child-Pugh分级的原发性肝癌并发食管静脉曲张破裂出血套扎术后患者的生存分析. 分子影像学杂志 2018; 41: 77-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2018.01.17]

10 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 中华消化外科杂志 2017; 16: 705-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001]

11 Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol* 2018; 69: 818-825 [DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.025]

12 Sung YT, Wu JS. The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. *Behav Res Methods* 2018; 50: 1694-1715 [PMID: 29667082 DOI: 10.3758/s13428-018-1041-8]

13 刘晓, 杜丹丹, 肖书萍. TACE术后肝癌病人生命质量现状及影响因素研究. 全科护理 2020; 18: 99-101 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2020.14.028]

14 Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019; 13: 227-299 [PMID: 31060120 DOI: 10.5009/gnl19024]

15 四川大学华西医院肝癌MDT团队. 肝细胞肝癌全程多学科规范化管理: 华西医院多学科专家共识(第二版). 中国普外基础与临床杂志 2020; 27: 1062-1077

16 Sato H, Jeggo PA, Shibata A. Regulation of programmed death-ligand 1 expression in response to DNA damage in cancer cells: Implications for precision medicine. *Cancer Sci* 2019; 110: 3415-3423 [PMID: 31513320 DOI: 10.1111/cas.14197]

17 Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, Iyer AK. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* 2017; 8: 561 [PMID: 28878676 DOI: 10.3389/fphar.2017.00561]

18 胡雄伟, 丁同领, 洪智贤. 美妥昔单抗联合TACE序贯手术治疗原发性肝癌的疗效及对VEGF、AFP表达水平的影响. 四川医学 2019; 40: 191-194 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.02.022]

19 Fang W, Yang Y, Ma Y, Hong S, Lin L, He X, Xiong J, Li P, Zhao H, Huang Y, Zhang Y, Chen L, Zhou N, Zhao Y, Hou X, Yang Q, Zhang L. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1338-1350 [PMID: 30213452 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9]

20 Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ, Chen ZD, Chai XL, Xiong JP, Bai YX, Yang L, Zhu H, Fang WJ, Lin XY, Chen XM, Li EX, Xia Y, Zou JJ. A randomized multicentered phase II study to evaluate SHR-1210 (PD-1 antibody) in subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or intolerable to prior systemic treatment. *Ann Oncol* 2018; 29: 719-720 [DOI: 10.1093/annonc/mdy424.029]

21 王姗, 吴庆旺, 李小科, 叶永安. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 996-999 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.009]

22 匡悦, 张锡武. 肝癌根治术后行TACE治疗对微血管侵犯患者的生存影响的相关研究. 解放军预防医学杂志 2019; 37: 46-47

23 陈晶, 周文秀, 宋波, 张永康. 苦参碱注射液对原发性肝癌根治术后患者疗效及Egfl7,AFP,OPN的影响. 现代中西医结合杂志 2018; 27: 3389-3392 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.30.026]

24 张宏伟. 食管癌中淋巴结转移与VEGF, CD44v6,MMP-2水平变化的相关性. 世界华人消化杂志 2018; 26: 926-931 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i15.926]

25 冯婉雯, 杜雪莲, 王聪, 单天娇. 骨桥蛋白和基质金属蛋白酶-9水平与中晚期宫颈癌放化疗敏感性关联分析. 中华肿瘤防治杂志 2018; 25: 717-723

科学编辑: 刘继红　制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 190-196

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.190

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

文献综述 REVIEW

Wnt/β–catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展

倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松

倪彩菊, 覃小珊, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

覃小珊, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

倪彩菊, 住院医师, 在职研究生, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2020235.

作者贡献分布: 文献查阅及文献综述由倪彩菊完成; 覃小珊参与部分文献查阅与修改, 黄赞松负责选题, 论文修改及审校.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科. 1019846481@qq.com

收稿日期: 2020–12–02
修回日期: 2020–12–28
接受日期: 2021–01–18
在线出版日期: 2021–02–28

Role of Wnt/β-catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma

Cai-Ju Ni, Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang

Cai-Ju Ni, Xiao-Shan Qin, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Shan Qin, Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224; Guangxi Graduate Education Innovation Program, No. YCSW2020235.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, No. 18 Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2020-12-02
Revised: 2020-12-28
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-02-28

Abstract

Studies have shown that the occurrence and development of liver cancer are related to a variety of signaling pathways. The Wnt/β-catenin signaling pathway is involved in all stages of liver disease progression, from initial liver damage to inflammation, fibrosis, and cirrhosis, as well as the occurrence and progression of tumors. Abnormal Wnt/β-catenin signaling promotes the development and progression of different liver diseases, including cancer. This review introduces the activation, biological function, and regulatory mechanism of the Wnt/β-catenin signaling pathway, discusses the role of ngthis pathway in the occurrence and progression of liver cancer, and describes factors that can inhibit the Wnt/β-catenin signaling pathway, such as small molecule inhibitors, traditional Chinese medicine extracts, and microRNAs, with an aim to provide reference for the basic and clinical research of liver cancer.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer progression; Wnt/β-catenin signaling pathway

Citation: Ni CJ, Qin XS, Huang ZS. Role of Wnt/β-catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.190

摘要

已有研究表明肝癌的发生发展与多种信号通路有关. 其中, Wnt配体/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路参与肝脏疾病进展的所有阶段, 从最初的肝损伤到炎症、纤维化、肝硬化以及肿瘤的发生及进展均有所参与. 异常的Wnt/β-catenin信号会促进包括癌症在内的不同肝脏疾病的发生和进展. 在这篇综述中, 我们将在介绍Wnt/β-catenin信号通路的激活、生物学功能及调控机制的基础上, 讨论Wnt/β-catenin信号通路在肝癌的发生和进展的中的作用, 并将对目前小分子抑制剂、中药提取物及微小RNAs(microRNAs, miRNAs)等能够抑制Wnt/β-catenin信号通路的相关因子进行阐述, 为肝癌的基础与临床研究提供参考.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 进展; Wnt/β-catenin信号通路

核心提要: 本综述重点介绍了近五年来, Wnt配体/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路在肝癌的发生和进展的中的作用, 并将对目前小分子抑制剂、中药提取物及微小RNAs(microRNAs, miRNAs)等能够抑制Wnt/β-catenin信号通路的相关因子进行阐述, 为肝癌的基础与临床研究提供参考.

文献来源: 倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松. Wnt/β-catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 190-196
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/190.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.190

0 引言

肝癌是全球范围内常见的致命恶性肿瘤, 国家癌症中心的流行病学数据显示, 2015年中国居民肝癌死亡率为23.72/10万, 仅次于肺癌的45.87/10万的死亡率[1]. 肝癌的发生和进展与多种信号通路有关, 例如, Wnt配体/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路[2]、酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(janus kinase/signal transducere and activetor of transcription, JAK/STAT)JAK/STAT信号通路[3]、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路[4]、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路[5]、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路[6]等. 其中, Wnt/β-catenin信号通路参与肝脏疾病进展的所有阶段, 从最初的肝损伤到炎症、纤维化、肝硬化以及肿瘤的发生及进展均有所参与, 重要的是, 已经有多项研究报道了调控该信号通路实现肝癌抑制的潜在价值[7,8]. 开发以Wnt/β-catenin信号通路的组成成分为靶点的新型药物和干预手段, 是提高肝癌治疗效果的新的研究方向. 本文将对Wnt/β-catenin信号通路在肝癌发展过程中的最新研究进行综述.

1 Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路是Wnt通路的经典通路, 另外两条Wnt通路为平面细胞极化信号通路以及Wnt/Ca^{2+}信号通路. 哺乳动物中有19种Wnt蛋白亚型. Wnt蛋白在体内并非一直存在, 其自身存在一个产生→修饰→分泌→转运的过程, 当机体微环境中不存在Wnt蛋白时, Wnt/β-catenin信号通路处于闭合状态(Wnt off); 当机体微环境中存在Wnt蛋白时, Wnt/β-catenin信号通路处于激活状态(Wnt on), Wnt状态不同时, β-catenin的存在形式亦不相同.

当不存在Wnt时, β-catenin作为Wnt的分子效应器处于沉默状态, 此时的β-catenin与轴蛋白(Axin蛋白)和腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白形成Axin/APC/β-catenin多蛋白复合物(破坏复合物), 糖原合成酶激酶-3β(glucogen Synthase Kinase 3β, GSK3β)和酪蛋白激酶1α(casein kinase 1α, CK1α)负责复合物的磷酸化, β-catenin的N-端结构域的Ser45、Ser33、Ser37和Thr41处于磷酸化状态[9]. 磷酸化的复合物进一步被E3泛素蛋白连接酶(E3 ubiquitin protein ligase)泛素化, 随后被蛋白水解酶水解.

当存在Wnt时, β-catenin发挥中枢效应因子作用. Wnt与卷曲蛋白(frizzled protein, FZD)蛋白及低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LDL receptor-associated protein 5/6, LRP5/6)蛋白结合, FZD/Wnt/LRP5/6受体复合物, 受体复合物招募细胞质中的散乱蛋白(dishevelled, DVL), 并与FZD的C端末端结合, 形成“受体-DVL”复合物, 这种复合物与Axin支架蛋白相互作用, β-catenin的磷酸化及降解过程被终止, Axin/APC/β-catenin多蛋白复合物解体, 促进了β-catenin的稳定性, 稳定的β-catenin能够在细胞质中积累并转运到细胞核, 最终在细胞核中调控靶基因的表达[10].

在肝脏中, Wnt/β-catenin信号对许多重要功能至关重要, 该信号通路的异常导致多种肝癌的发生和进展, 包括肝脏恶性肿瘤, 如肝母细胞瘤、肝细胞癌和胆管癌

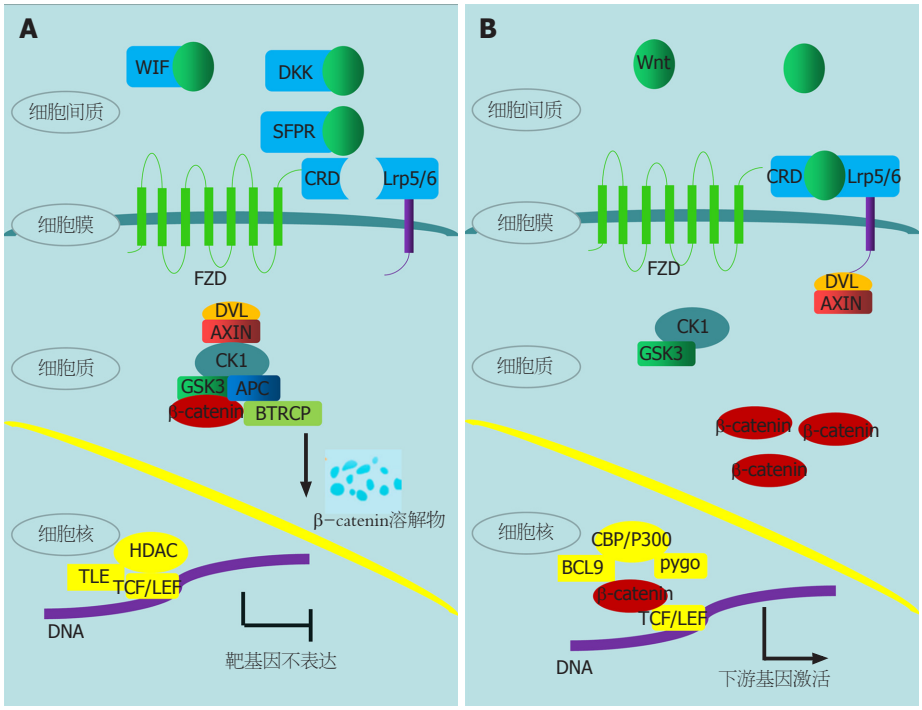


图 1 Wnt/β-catenin信号通路在肝癌发生发展中的作用简图. A: Wnt off状态, 此时未发生癌变, 处在细胞间质的Wnt配体受WIF、SFRP、DKK等拮抗剂的影响而处于非激活状态, 此时细胞质中的β-catenin以Axin/APC/β-catenin多蛋白复合物(破坏复合物)形式存在, 随后被蛋白水解酶水解, 这种状态下β-catenin无法进入细胞核对靶基因的表达产生影响. B: Wnt on状态, 处于肝癌的发生发展过程中, Wnt配体与细胞膜上的FZD蛋白及LRP5/6蛋白结合, 形成FZD/Wnt/LRP5/6受体复合物, 导致β-catenin的水解被终止, 稳定的β-catenin转运至细胞后, 与BCL9、CBP/P300等相互作用, 调控靶基因的表达.

等, Wnt/β-catenin信号通路在肝癌发生发展中的作用简图如图1所示.

2 Wnt/β-catenin信号通路与肝癌

2.1 Wnt/β-catenin信号通路在肝癌中异常表达 在肝癌组织和细胞中, Wnt/β-catenin信号通路的多个关键基因或蛋白的异常表达已经被证实.

Han等[11]通过比较肝癌肿瘤组织与相应的邻近非肿瘤组织WNT家族基因表达水平, 发现共8个WNT家族基因(*WNT2*、*WNT2B*、*WNT4*、*WNT5A*、*WNT7B*、*WNT10B*、*WNT11*、*WNT16*)在肿瘤组织与非肿瘤组织中表达存显著差异. Dong等[12]分析了Wnt配体家族的19个成员(*Wnt1*-*Wnt16*)在360例肝癌肿瘤组织和50例邻近非肿瘤组织中进行了表达分析. 结果显示, *Wnt2B*、*Wnt3A*、*Wnt6*、*Wnt8B*、*Wnt10B*在原发性肝肿瘤组织中的表达水平明显高于邻近非肿瘤组织. 而*Wnt2*、*Wnt5B*、*Wnt7A*、*Wnt7B*、*Wnt9A*、*Wnt11*在肝肿瘤组织中的表达水平明显降低. 其余Wnt配体*Wnt1*、*Wnt3*、*Wnt4*、*Wnt5A*、*Wnt8A*、*Wnt9B*、*Wnt10A*、*Wnt16*在肝肿瘤间表达差异不显著.

Regel等[13]分析了WNT拮抗剂Dickkopf相关蛋白1(dickkopf-related protein 1, DKK1)、分泌型卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related proteins, SFRP1)和Wnt抑制因子1(wnt inhibitory factor 1, WIF1)蛋白在肝母细胞瘤中的表达情况, 该小组选择肝母细胞瘤细胞系HuH-6、HepT1、Hep-T3和HepG2, 并比较其与正常儿童肝组织的表达水平, 结果显示, SFRP1在4个癌变细胞系中均下调; 而DKK1和WIF1则呈现异质表达模式, DKK1在HuH-6、HepT1和Hep-T3细胞中表达增加, WIF1在Hep-T3细胞中表达增加.

APC是形成破坏复合物的关键蛋白, 其表达基因发生失活突变后将减少肝癌细胞中APC的表达, 有研究表明APC发生失活突变的比例为1.4%. AXIN则是形成破坏复合物的支架蛋白, AXIN1和AXIN2在肝癌发生失活突变的比例分别为10.4%和3.3%. 这些负性调节因子的突变降低了破坏复合物的生物学功能, 从而有利于β-catenin的积累[14].

*CTNNB1*是编码β-catenin的基因, 多项研究表明, *CTNNB1*外显子3的激活突变能够编码突变的β-catenin, 突变的β-catenin无法被GSK3β等磷酸化, 从而无法形成破坏复合物[15,16].

2.2 Wnt/β-catenin信号通路在肝癌中的调控作用

2.2.1 miRNAs调控Wnt/β-catenin信号通路影响肝癌进展: MiRNAs与肝癌的发生发展具有密切关系, 例如, miR-181a在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的肝癌发生发展中作为原癌基因起作用[17]. miR-

1246与AXIN2 mRNA及GSK3β mRNA序列均存在互补片段[18], miR-1246能够通过抑制AXIN2和GSK3β的表达激活Wnt/β-catenin通路. miR-452能够通过抑制Sox7的表达后, 激活Wnt/β-catenin信号通路, 从而导致肝癌的发生及促进肝细胞癌的干细胞样细胞增殖[19]. miR-500a则通过直接结合GSK-3β mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR), 抑制GSK-3β的表达[20], 进而激活Wnt/β-catenin信号通路. 过表达miR-153可促进β-catenin转录活性, 导致肝癌细胞周期进展、增殖和集落形成[21]. 高miR-197表达的转移性肝癌细胞有Wnt/β-catenin信号激活, 在门静脉转移患者的肝癌标本中发现miR-197高表达; miR-197高表达与Axin2、DKK2的表达相关[22].

2.2.2 LncRNAs调控Wnt/β-catenin信号通路影响肝癌进展: 长链非编码RNAs(long non-coding RNAs, LncRNAs)与肝癌侵袭转移、预后、化疗耐药等密切相关[23], 沉默LncRNA-H19可促进肝癌细胞HepG2细胞增殖, 抑制细胞凋亡[24]. 我们的最新研究显示, LncRNA LL22NC03-N14H11.1可通过激活MAPK通路诱导线粒体分裂, 促进肝癌进展[25]. 多种致癌LncRNAs通过Wnt/β-catenin信号通路的关键组成成分相互作用进而调控β-catenin的表达, 从而促进肝癌的发展. APC降解复合物和β-catenin-TCF激活复合物是LncRNAs调控β-catenin稳定性和活化的主要靶点. 例如, LncAPC将组蛋白甲基化转移酶(Histone methyltransferase)招募到APC启动子, 抑制APC转录, 从而促进Wnt/β-catenin通路的激活和肝肿瘤起始细胞的自我更新过程[26]. LncLALA1通过将CCCTC结合因子(CCCTC binding factor, CTCF)召集到AXIN1启动子, 以阻断AXIN1转录, 抑制APC降解复合物的形成, 并激活Wnt/β-catenin信号通路[27]. 此外, 肝癌组织中过表达的Linc00210可与链接素相互作用蛋白1抗体(antibody to linin interacting protein 1, CTNNBIP1)结合, 从而损害CTNNBIP1-β-catenin相互作用, 促进β-catenin-TCF/LEF相互作用, 激活Wnt/β-catenin信号通路和肝肿瘤启动细胞自我更新[28]. β-catenin活性的改变直接影响肝肿瘤发生的发展. 与β-catenin相关的LncRNA β-Catm可以增强EZH2的表达, 促进β-catenin的甲基化, 抑制β-catenin的泛素化, 甲基化的β-catenin的积累导致了Wnt/β-catenin信号的激活[29].

2.2.3 上游调控因子调控Wnt/β-catenin信号通路影响肝癌进展: Qu等[30]发现, 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶1(serine/threonine-protein kinase, SIK1)对肝肿瘤发育的影响至少部分是通过调控β-catenin发生的, SIK1过表达导致抑制了β-catenin转录活性, 而SIK1缺失则相反. 进一步发现, SMRT-T1391A逆转了SIK1的表型, 并促进了β-catenin的激活. Twist1被确定为SIK1/Wnt/β-catenin轴下游的一个关键因子, Twist1敲除逆转SIK1敲除介导的改变, 而SIK1和Twist1双敲除细胞在建立肿瘤生长和转移方面的效率低于SIK1敲除细胞. SIK1的启动子活性受到Twist1的负调控, 说明存在双负反馈回路. 重要的是, SIK1水平与Twist1在人类肝癌标本中的表达呈负相关. 通过结果可以发现, SIK1及其靶点在调节肝癌发展中的关键作用, 且与wnt/β-catenin信号通路有关, 为肝癌治疗提供了潜在的新候选者.

Yu等[31]探讨了CAV1在肝癌进展中的作用. 首先, CAV1在高侵袭性肝癌细胞株中比低侵袭性肝癌细胞株高表达. 转移性肝癌标本的免疫组化染色明显强于非转移性肝癌标本的组织微阵列. 其次, 在体外过表达CAV1增强了肝癌细胞的侵袭性, 在体内促进了致瘤性和肺转移. 相反, CAV1稳定敲除可显著减少这些恶性行为. 重要的是, 该小组发现CAV1可以通过Wnt/β-catenin通路诱导EMT过程, 促进肝癌转移. 该小组还发现基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)是CAV1的一个新的下游靶点. CAV1介导Wnt/β-catenin通路激活可能在肝癌的转移进展中具有重要意义.

Y-box结合蛋白-1 (Y-box binding protein-1, YB-1)是一种多效分子, 在细胞核中结合在转录水平上调节基因, 在细胞质中结合RNA调节基因翻译. 在之前的研究中, YB-1被鉴定为一种胎儿肝蛋白, 可调节肝细胞的成熟, 并在肝再生过程中上调. 此外, YB-1已被证明在肝癌中表达. Chao等[32]进一步研究了YB-1在肝癌中的作用. 结果显示, 下调YB-1抑制了Wnt配体和β-catenin的表达, 损伤了Wnt/β-catenin信号通路, 降低了肝癌起始细胞数量.

2.2.4 Wnt/β-catenin信号通路下游靶目标影响肝癌进展: Li等[33]表明, *Cyr61*是Wnt/β-catenin信号通路的靶基因, Wnt/β-catenin通过调控*Cyr61*在肝细胞癌的进展中发挥重要作用. 具体而言, *Cyr61*是CCN复杂多功能蛋白家族的成员, 在多种肿瘤中也被发现过表达, 在肿瘤发生过程中发挥着显著不同的作用. 该小组发现, 虽然Cyr61蛋白在健康个体的肝组织中未检测到表达水平, 但其在肝癌和邻近组织中表达水平升高, 在癌旁肝硬化组织中显著升高. 在人类肝癌样本中, 过表达的*Cyr61*与升高的β-catenin水平呈正相关. 激活β-catenin信号通路可使HepG2细胞中Cyr61的mRNA水平升高, 而抑制β-catenin信号通路可使Cyr61的mRNA和蛋白水平降低. 该小组在人Cyr61基因启动子区域鉴定了两个TCF4结合元件, 证明了在体内, β-catenin/TCF4复合物特异性结合*Cyr61*启动子并直接调控其启动子活性.

这些结果表明, Cyr61是HCC中Wnt/β-catenin信号转导的直接靶点, 可能在肝癌的进展中发挥重要作用.

3 抑制Wnt/β-catenin信号通路在肝癌中的作用

如前所述, 越来越多的证据表明, 异常激活的Wnt/β-catenin信号在肝癌的病理过程中的起关键作用. 这些证据表明靶向调控Wnt/β-catenin信号通路的组成成分有望抑制肝癌发生和进展. 目前已经发现多种小分子抑制剂、中药提取物及miRNAs等能够抑制Wnt/β-catenin信号通路, 从而抑制肝癌的发生和进展.

3.1 小分子抑制剂抑制Wnt/β-catenin信号通路 先前的研究表明, 相当数量的肝癌中存在β-catenin基因突变. 因此, 有效抑制该通路可能为治疗肝癌提供一种新的方法. 小分子制剂FH535是过氧化物酶体增殖活化受体(peroxisomes proliferate activated receptors, PPAR)和β-catenin/TCF/LEF的双抑制剂. FH535已被证明可以抑制肝癌和肝母细胞瘤细胞株的增殖, 其抑制β-catenin/TCF/LEF活性的特异性在肝母细胞瘤细胞株HepG2中得到证实. Gedaly等[34]的数据表明FH535可以抑制内源性和外源性表达的β-catenin对靶基因的激活, 此外, FH535以剂量依赖的方式抑制肝癌细胞系的增殖, 这与S期细胞百分比的下降相关, FH535能够降低两种β-catenin靶点Cyclin D1和Survivin的表达. 这些数据表明FH535在肝癌治疗中具有潜在的治疗价值. 该小组的另一项研究显示[35], FH535可靶向MAPK和Wnt/β-catenin通路协同抑制肝癌和肝癌干细胞增殖.

无毒性小分子化合物CWP232228(美国专利8, 101, 751, B2), 其功能首先在乳腺癌中被证实, 该化合物在细胞核内拮抗β-catenin与TCF结合, 可在体外和体内通过抑制乳腺干细胞和大体积肿瘤细胞的生长, 最终抑制肿瘤的形成和转移. Kim等[36]发现, CWP232228在肝癌中同样发挥抑癌功能, 通过抑制Wnt/β-catenin信号通路, 耗尽$CD133^+$/$ALDH^+$肝癌干细胞, 最终在体内外降低肝癌干细胞的自我更新能力, 降低其致瘤性. CWP232228可通过优先靶向肝癌干细胞作为肝癌的候选治疗药物.

Fako等[37]发现FDA批准的精神药物匹莫齐特(pimozide, PMZ)在表达上皮细胞粘附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)的肝癌细胞系中具有抗癌特性, EpCAM是一种肝干细胞标记物, 是Wnt/β-catenin通路的功能下游靶点. 该小组证明了PMZ通过干扰Wnt/β-catenin信号通路和降低EpCAM表达, 有效抑制了肝癌细胞的生长. 因此, PMZ可能是一种有用的小分子抑制剂, 可以重新用于肝癌治疗的抗癌治疗.

3.2 中药提取物抑制Wnt/β-catenin信号通路 Guo等[38]发现, 石斛提取物能够抑制肝癌细胞中细胞核内β-catenin的表达水平, 并且调控Wnt/β-catenin信号通路的下游靶基因的表达, 阻断Wnt/β-catenin信号通路, 从而抑制肝癌细胞增殖, 诱导肝癌细胞凋亡.

Huang等[39]从天竺螺中分离出一种能够减弱肝癌细胞迁移的蛇毒精氨酸酯酶(arginine esterase, agkihpin), 进一步的机制研究显示, 在agkihpin治疗的癌细胞中, FZD7和β-catenin表达降低、GSK3磷酸化(Ser9)和细胞核的β-catenin积累抑制了这一通路. 通过体外生物信息学分析和蛋白酶活性分析, 该小组发现agkihpin可能结合和降解FZD7. agkihpin可以通过裂解FZD7抑制Wnt/β-catenin信号通路, 导致TCF/LEF转录因子失活, 导致上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)EMT反转, 最终减弱肝癌细胞的迁移和侵袭.

3.3 miRNAs抑制Wnt/β-catenin信号通路 大量研究表明, miRNAs表达水平的改变与肝癌肿瘤进展有关, miRNAs也成为了肝癌治疗重要潜在靶点, 我们之前的研究显示, 苦参素和顺铂联合用药可通过调节miR-21和miR-122的表达抑制肝癌细胞的过度增殖, 从而发挥抗肿瘤作用[40], 其中, miRNA-21表达下调, 而miRNA-122表达上调[41], 并且苦参素可以通过抑制miR-181a表达逆转肝癌细胞耐药性[42], 且这种调节机制与耐药蛋白P-gp的水平有关[43]. 多项研究表明, 通过调节miRNAs表达水平可抑制Wnt/β-catenin信号通路.

CREPT蛋白是Wnt/β-catenin信号通路的重要调控因子[44,45], Bai等[46]认为, miR-300通过下调CRETP/Wnt/β-catenin信号通路抑制肝细胞癌细胞的生长. Quan等[47]发现, miR-504通过抑制FZD7介导的Wnt/β-catenin信号通路, 在肝癌中发挥抑癌作用. Cui等[48]发现, miR-337通过靶向高迁移率AT-hook 2调控PI3K/AKT和Wnt/β-catenin信号通路, 抑制肝癌进展. Cao等[49]认为, miR-298通过抑制CTNND1介导的Wnt/β-catenin信号通路抑制肝细胞癌进展. Yao等[50]研究表明, miR-3194-3p通过靶向BCL9降低Wnt/β-catenin信号通路, 抑制肝细胞癌的转移和上皮-间质转化.

总之, Wnt/β-catenin通路的分子调控是复杂的, 在信号通路激活过程中受到了多种因子的调控, 这其中既有间接调控又有直接调控, 本综述不仅揭示了Wnt/β-catenin通路的复杂性, 科学家们积累研究数据可能会为肝癌的靶向基因治疗提供大量的潜在靶点, 对Wnt/β-catenin的基础遗传学和生物学的进一步了解, 将为人类癌症的新化学预防和治疗策略的发展提供新的思路.

4 结论

近几十年来对肝癌发生机制的探索丰富了临床工作者和研究人员对肝癌发展的认识. Wnt/β-catenin信号通路

获得了广泛的研究. 通过对文献的梳理, 我们发现, Wnt/β-catenin与肝癌显著相关. Wnt/β-catenin信号传导的异常激活在肝癌进展过程中普遍存在. 而小分子抑制剂、中药提取物以及miRNAs等抑制Wnt/β-catenin信号通路的潜在药物的出现, 为通过Wnt/β-catenin信号通路提高肝癌治疗效果及应用价值提供了更多可能性.

5 参考文献

1 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28. [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]

2 Tortelote GG, Reis RR, de Almeida Mendes F, Abreu JG. Complexity of the Wnt/β-catenin pathway: Searching for an activation model. *Cell Signal* 2017; 40: 30-43 [PMID: 28844868 DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.08.008]

3 Xia XH, Xiao CJ, Shan H. Facilitation of liver cancer SMCC7721 cell aging by sirtuin 4 via inhibiting JAK2/STAT3 signal pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1248-1253 [PMID: 28387906]

4 Zhang L, Li S, Wang R, Chen C, Ma W, Cai H. Cytokine augments the sorafenib-induced apoptosis in Huh7 liver cancer cell by inducing mitochondrial fragmentation and activating MAPK-JNK signalling pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 213-223 [PMID: 30476722 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.037]

5 Chen J, Gingold JA, Su X. Immunomodulatory TGF-β Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Trends Mol Med* 2019; 25: 1010-1023 [PMID: 31353124 DOI: 10.1016/j.molmed.2019.06.007]

6 Czauderna C, Castven D, Mahn FL, Marquardt JU. Context-Dependent Role of NF-κB Signaling in Primary Liver Cancer-from Tumor Development to Therapeutic Implications. *Cancers (Basel)* 2019; 11 [PMID: 31349670 DOI: 10.3390/cancers11081053]

7 陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1330-1338 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i21.1330]

8 Monga SP. β-Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1294-1310 [PMID: 25747274 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056]

9 Pan J, Lian Z, Wallet S, Feitelson MA. The hepatitis B x antigen effector, URG7, blocks tumour necrosis factor alpha-mediated apoptosis by activation of phosphoinositol 3-kinase and beta-catenin. *J Gen Virol* 2007; 88: 3275-3285 [PMID: 18024896 DOI: 10.1099/vir.0.83214-0]

10 Hua Y, Yang Y, Li Q, He X, Zhu W, Wang J, Gan X. Oligomerization of Frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/β-catenin pathway. *J Biol Chem* 2018; 293: 19710-19724 [PMID: 30361437]

11 Han Q, Wang X, Liao X, Han C, Yu T, Yang C, Li G, Han B, Huang K, Zhu G, Liu Z, Zhou X, Su H, Shang L, Gong Y, Song X, Peng T, Ye X. Diagnostic and prognostic value of WNT family gene expression in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 42: 895-910 [PMID: 31322232 DOI: 10.3892/or.2019.7224]

12 Dong JJ, Ying L, Shi KQ. Expression of the Wnt ligands gene family and its relationship to prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 34 [PMID: 30814912 DOI: 10.1186/s12935-019-0743-z]

13 Regel I, Eichenmüller M, Mahajan UM, Hagl B, Benitz S, Häberle B, Vokuhl C, von Schweinitz D, Kappler R. Downregulation of SFRP1 is a protumorigenic event in hepatoblastoma and correlates with beta-catenin mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 1153-1167 [PMID: 32189106 DOI: 10.1007/s00432-020-03182-1]

14 Wang W, Pan Q, Fuhler GM, Smits R, Peppelenbosch MP. Action and function of Wnt/β-catenin signaling in the progression from chronic hepatitis C to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 419-431 [PMID: 28035485 DOI: 10.1007/s00535-016-1299-5]

15 Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, Ohdan H, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44: 760-764 [PMID: 22634756 DOI: 10.1038/ng.2291]

16 Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, Esparza-Baquer A, Marzioni M, Marin JJG, Bujanda L, Banales JM. Wnt-β-catenin signalling in liver development, health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 121-136 [PMID: 30451972 DOI: 10.1038/s41575-018-0075-9]

17 曹聪, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉. miR-181a与消化系统常见肿瘤关系的研究进展. 右江民族医学院学报 2017; 12: 229-231 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.023]

18 Chai S, Ng KY, Tong M, Lau EY, Lee TK, Chan KW, Yuan YF, Cheung TT, Cheung ST, Wang XQ, Wong N, Lo CM, Man K, Guan XY, Ma S. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/β-catenin activation in liver cancer stem cells. *Hepatology* 2016; 64: 2062-2076 [PMID: 27639189 DOI: 10.1002/hep.28821]

19 Zheng Z, Liu J, Yang Z, Wu L, Xie H, Jiang C, Lin B, Chen T, Xing C, Liu Z, Song P, Yin S, Zheng S, Zhou L. MicroRNA-452 promotes stem-like cells of hepatocellular carcinoma by inhibiting Sox7 involving Wnt/β-catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 28000-28012 [PMID: 27058905 DOI: 10.18632/oncotarget.8584]

20 Guo Y, Chen L, Sun C, Yu C. MicroRNA-500a promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma by activating the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2017; 91: 13-20 [PMID: 28437633 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.018]

21 Hua HW, Jiang F, Huang Q, Liao Z, Ding G. MicroRNA-153 promotes Wnt/β-catenin activation in hepatocellular carcinoma through suppression of WWOX. *Oncotarget* 2015; 6: 3840-3847 [PMID: 25708809 DOI: 10.18632/oncotarget.2927]

22 Hu Z, Wang P, Lin J, Zheng X, Yang F, Zhang G, Chen D, Xie J, Gao Z, Peng L, Xie C. MicroRNA-197 Promotes Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Activating Wnt/β-Catenin Signaling. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 470-486 [PMID: 30453289 DOI: 10.1159/000495242]

23 黎梨, 廖俊, 黄赞松. LncRNA调控常见肿瘤的研究进展. 右江民族医学院学报 2018; 16: 607-610 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.026]

24 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 廖俊, 李建基, 杨哲. 长链非编码RNA-H19调控人肝癌HepG2细胞增殖与凋亡. 右江民族医学院学报 2019; 41: 15-19+25 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.01.04]

25 Yi T, Luo H, Qin F, Jiang Q, He S, Wang T, Su J, Song S, Qin X, Qin Y, Zhou X, Huang Z. LncRNA LL22NC03-N14H11.1 promoted hepatocellular carcinoma progression through activating MAPK pathway to induce mitochondrial fission. *Cell Death Dis* 2020; 11: 832 [PMID: 33028809 DOI: 10.1038/s41419-020-2584-z]

26 Fu X, Lin J, Qin F, Yang Z, Ding Y, Zhang Y, Han L, Zhu X, Zhang Q. LncAPC drives Wnt/β-catenin activation and liver TIC self-renewal through EZH2 mediated APC transcriptional inhibition. *Mol Carcinog* 2018; 57: 408-418 [PMID: 29144570 DOI: 10.1002/mc.22764]

27 Xu D, Yang F, Yuan JH, Zhang L, Bi HS, Zhou CC, Liu F, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/β-catenin signaling. *Hepatology* 2013; 58: 739-751 [PMID: 23483581 DOI: 10.1002/hep.26361]

28 Fu X, Zhu X, Qin F, Zhang Y, Lin J, Ding Y, Yang Z, Shang Y, Wang L, Zhang Q, Gao Q. Linc00210 drives Wnt/β-catenin signaling activation and liver tumor progression through CTNNBIP1-dependent manner. *Mol Cancer* 2018; 17: 73 [PMID: 29540185 DOI: 10.1186/s12943-018-0783-3]

29 Guo H, Hu G, Yang Q, Zhang P, Kuang W, Zhu X, Wu L. Knockdown of long non-coding RNA CCAT2 suppressed proliferation and migration of glioma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 81806-81814 [PMID: 27833083 DOI: 10.18632/oncotarget.13242]

30 Qu C, He, Lu X, Dong L, Zhu Y, Zhao Q, Jiang X, Chang P, Jiang X, Wang L, Zhang Y, Bi L, He J, Peng Y, Su J, Zhang H, Huang H, Li Y, Zhou S, Qu Y, Zhao Y, Zhang Z. Salt-inducible Kinase (SIK1) regulates HCC progression and WNT/β-catenin activation. *J Hepatol* 2016; 64: 1076-1089 [PMID: 26778753 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.005]

31 Yu H, Shen H, Zhang Y, Zhong F, Liu Y, Qin L, Yang P. CAV1 promotes HCC cell progression and metastasis through Wnt/β-catenin pathway. *PLoS One* 2014; 9: e106451 [PMID: 25180681 DOI: 10.1371/journal.pone.0106451]

32 Chao HM, Huang HX, Chang PH, Tseng KC, Miyajima A, Chern E. Y-box binding protein-1 promotes hepatocellular carcinoma-initiating cell progression and tumorigenesis via Wnt/β-catenin pathway. *Oncotarget* 2017; 8: 2604-2616 [PMID: 27911878 DOI: 10.18632/oncotarget.13733]

33 Li ZQ, Ding W, Sun SJ, Li J, Pan J, Zhao C, Wu WR, Si WK. Cyr61/CCN1 is regulated by Wnt/β-catenin signaling and plays an important role in the progression of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e35754 [PMID: 22540002 DOI: 10.1371/journal.pone.0035754]

34 Gedaly R, Galuppo R, Daily MF, Shah M, Maynard E, Chen C, Zhang X, Esser KA, Cohen DA, Evers BM, Jiang J, Spear BT. Targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway in liver cancer stem cells and hepatocellular carcinoma cell lines with FH535. *PLoS One* 2014; 9: e99272 [PMID: 24940873 DOI: 10.1371/journal.pone.0099272]

35 Galuppo R, Maynard E, Shah M, Daily MF, Chen C, Spear BT, Gedaly R. Synergistic inhibition of HCC and liver cancer stem cell proliferation by targeting RAS/RAF/MAPK and WNT/β-catenin pathways. *Anticancer Res* 2014; 34: 1709-1713 [PMID: 24692700]

36 Kim JY, Lee HY, Park KK, Choi YK, Nam JS, Hong IS. CWP232228 targets liver cancer stem cells through Wnt/β-catenin signaling: a novel therapeutic approach for liver cancer treatment. *Oncotarget* 2016; 7: 20395-20409 [PMID: 26967248 DOI: 10.18632/oncotarget.7954]

37 Fako V, Yu Z, Henrich CJ, Ransom T, Budhu AS, Wang XW. Inhibition of wnt/β-catenin Signaling in Hepatocellular Carcinoma by an Antipsychotic Drug Pimozide. *Int J Biol Sci* 2016; 12: 768-775 [PMID: 27313491 DOI: 10.7150/ijbs.14718]

38 Guo Z, Zhou Y, Yang J, Shao X. Dendrobium candidum extract inhibits proliferation and induces apoptosis of liver cancer cells by inactivating Wnt/β-catenin signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 371-379 [PMID: 30529770 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.149]

39 Huang M, Wu S, Hu Q, Wu H, Wei S, Xie H, Sun K, Li X, Fang L. Agkihpin, a novel SVAE may inhibit the migration and invasion of liver cancer cells associated with the inversion of EMT induced by Wnt/β-catenin signaling inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 479: 283-289 [PMID: 27644877 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.060]

40 胡静, 周喜汉, 胡高裕, 黄赞松. 苦参素联合顺铂对实验性肝癌miR -21、miR -122表达的影响. 临床和实验医学杂志 2017; 16: 2084-2087 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.21.002]

41 黄赞松, 向发良, 周喜汉, 黄衍强, 邓志华, 仇仪英. 苦参素对肝癌细胞HepG2细胞增殖和MicroRNA-122、MicroRNA-21表达的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 3079-3081 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.11.078]

42 黄桂柳, 冯巍巍, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素通过线粒体凋亡通路影响肝癌耐药细胞HepG2/ADM化学治疗的耐药性. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 24-27 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.010]

43 廖俊, 张彩灵, 黄赞松, 覃小珊, 陈椿. 苦参素及 Mir-181a对人肝癌细胞耐药株 HepG2/ADM裸鼠移植瘤中耐药蛋白P-gp的影响. 右江民族医学院学报 2020; 42: 1-6 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.006]

44 Jin K, Chen H, Zuo Q, Huang C, Zhao R, Yu X, Wang Y, Zhang Y, Chang Z, Li B. CREPT and p15RS regulate cell proliferation and cycling in chicken DF-1 cells through the Wnt/β-catenin pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 1083-1092 [PMID: 28695988 DOI: 10.1002/jcb.26277]

45 Zhang Y, Liu C, Duan X, Ren F, Li S, Jin Z, Wang Y, Feng Y, Liu Z, Chang Z. CREPT/RPRD1B, a recently identified novel protein highly expressed in tumors, enhances the β-catenin·TCF4 transcriptional activity in response to Wnt signaling. *J Biol Chem* 2014; 289: 22589-22599 [PMID: 24982424 DOI: 10.1074/jbc.M114.560979]

46 Bai J, Gao Y, Du Y, Yang X, Zhang X. MicroRNA-300 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by downregulating CREPT/Wnt/β-catenin signaling. *Oncol Lett* 2019; 18: 3743-3753 [PMID: 31516587 DOI: 10.3892/ol.2019.10712]

47 Quan H, Li B, Yang J. MicroRNA-504 functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through inhibiting Frizzled-7-mediated-Wnt/β-catenin signaling. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 754-762 [PMID: 30142536 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.150]

48 Cui H, Song R, Wu J, Wang W, Chen X, Yin J. MicroRNA-337 regulates the PI3K/AKT and Wnt/β-catenin signaling pathways to inhibit hepatocellular carcinoma progression by targeting high-mobility group AT-hook 2. *Am J Cancer Res* 2018; 8: 405-421 [PMID: 29636997]

49 Cao N, Mu L, Yang W, Liu L, Liang L, Zhang H. MicroRNA-298 represses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting CTNND1-mediated Wnt/β-catenin signaling. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 483-490 [PMID: 29990836 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.135]

50 Yao B, Li Y, Wang L, Chen T, Niu Y, Liu Q, Liu Z. MicroRNA-3194-3p inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by decreasing Wnt/β-catenin signaling through targeting BCL9. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47: 3885-3895 [PMID: 31561723 DOI: 10.1080/21691401.2019.1670190]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 197-203

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.197

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

文献综述 REVIEW

肠道M细胞的功能与疾病的研究进展

李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东

李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 首都医科大学临床医学“5+3一体化”专业 北京市 100069

尚宏伟, 首都医科大学基础医学院形态学实验中心 北京市 100069

李利生, 首都医科大学基础医学院机能实验中心 北京市 100069

徐敬东, 北京市首都医科大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

李秋璇, 首都医科大学2017级临床医学“5+3一体化”专业, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81274173和No.81673671; 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项课题, No.2016YFC1306305.

作者贡献分布: 本综述由李秋璇和徐敬东完成; 图片由李秋璇、郭玥昕和华嵘暄绘制; 尚宏伟和李利生负责部分文献搜集与整理; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系. xujingdong@163.com

收稿日期: 2020-11-25
修回日期: 2020-12-24
接受日期: 2021-01-18
在线出版日期: 2021-02-28

New insight into function and dysfunction of gut microfold cells

Qiu-Xuan Li, Yue-Xin Guo, Rong-Xuan Hua, Hong-Wei Shang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Qiu-Xuan Li, Yue-Xin Guo, Rong-Xuan Hua, Clinical Medicine of “5+3” Program, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Morphological Experiment Center, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, Functional Experiment Center, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81673671 and No.81274173; National Key Research and Development Plan “Major Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control Research” Key Special Project, No. 2016YFC1306305.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathphysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, No. 10 Youanmenwai West Toutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@ccmu.edu.cn

Received: 2020-11-25
Revised: 2020-12-24
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-02-28

Abstract

Microfold cells (M cells), derived from intestinal crypt Lgr5^{+} stem cells, are distributed in gut-associated lymphoid tissue (GALT), nasopharyngeal-associated lymphoid tissue (NALT), and bronchial-associated lymphoid tissue (BALT). The basement membrane of mature M cells protrudes upward, showing a “pocket-like” shape. M cell differentiation is mainly regulated by two pathways, one is the non-canonical NF-κB pathway, and the other is the canonical NF-κB pathway. The differentiation and maturation of M cells are closely related to RANKL and S100A4. M cells can not only transport antigens and trigger an immune response, but also are the gateway for various pathogens to invade the body. The occurrence and development of tuberculosis, prion disease, and Crohn’s disease are closely related to M cells.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microfold cells; Signaling pathway; Gut immunity; Differentiation; Crohn’s disease; Pulmonary tuberculosis

Citation: Li QX, Guo YX, Hua RX, Shang HW, Li LS, Xu JD. New insight into function and dysfunction of gut microfold cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 197-203
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.197

摘要

M细胞(microfold cell, M cell)来源于肠隐窝Lgr5$^+$干细胞, 成熟的M细胞基底膜向上突起, 呈“囊袋状”. M细胞分布广泛, 在肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)、鼻咽相关淋巴组织(nasopharyngeal lymphoid tissue, NALT)和支气管相关淋巴组织(bronchial-associated lymphoid tissue, BALT)均有分布. M细胞分化主要通过两条途径调控, 非经典核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路和经典NF-κB通路. 其中, NF-κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)和S100A4蛋白至关重要. M细胞在免疫系统中是一把双刃剑, 既能摄取转运抗原, 引发免疫应答; 又是各种病原体侵袭机体的门户. 结核病、朊蛋白病和克罗恩病的发生发展都与M细胞息息相关.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: M细胞; 信号通路; 肠道免疫; 分化; 克罗恩病; 肺结核

核心提要: M细胞来源于肠隐窝Lgr5$^+$干细胞, 成熟的M细胞基底膜向上突起, 呈“囊袋状”, 该结构提高了M细胞摄取转运抗原的效率. M细胞可引发免疫应答, 却又是病原体侵袭人体的靶点, 其分化过程中RANKL和S100A4蛋白至关重要.

文献来源: 李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东. 肠道M细胞的功能与疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 197-203
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/197.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.197

0 引言

随着肠道与机体其他脏器之间的健康与疾病之间的相关性日益受到关注, 许多疾病的起源于肠道的猜想引起广大医务工作者的高度重视. 然而, 目前仍有一些问题无法解决. M细胞作为肠道上皮屏障重要的组成, 其生物学特性以及与机体的健康关系近年来成为研究的热点.

1922年日本科学家Kenzaburo Kumagai首次发现并报道了滤泡关联上皮(follicle-associated epithelium, FAE)部位的抗原内化; 由于研究技术的羁绊, 在经历了漫长的过程后, 于1972年由美国科学家Robert Owen借助扫描电镜在人类派氏结(Peyer's patches, PPs)发现了一种形态上不同于周围上皮细胞的特殊细胞. 这种细胞表面没有丰富的微绒毛, 而是有许多“微褶皱”, 基底膜内陷呈“囊袋状”. 因此, 将它命名为微褶皱细胞(microfold cell, M cell)[1]. 大量的研究表明M细胞来源于肠隐窝Lgr5$^+$干细胞, 其分化和成熟是多途径分子机制的调控, 其中核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)和S100A4蛋白尤为重要. RANKL缺乏会导致M细胞分化障碍, 导致幼稚M细胞增加; 而S100A4缺乏会导致成熟M细胞的缺乏[2]. 由于M细胞在肠道免疫调节中发挥重要作用, 它既能转运抗原, 又是病原体进入机体的入口. 而成熟M细胞缺乏, 导致肠道抗原转运受阻, 从而无法启动肠道免疫应答. 最新研究表明M细胞与多种疾病有密切关系. 本综述从生物学角度和免疫学角度阐述M细胞的作用, 并就其与疾病的相关性进行阐述.

1 M细胞的生物学特性

肠相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)分为两部分, 有结构的组织粘膜滤泡和弥漫淋巴组织[3]. 粘膜滤泡是免疫诱导区, 是免疫应答的淋巴传入区; 弥漫淋巴组织是免疫应答的淋巴传出区[4]. 免疫诱导区包括PPs、肠系膜淋巴结(msenteric Lymph Node, MLN)、孤立淋巴滤泡等肠道淋巴组织. PPs由FAE、上皮下圆顶(sub-epithelium dome, SED)和B细胞滤泡(B cells follicle)组成[5]. M细胞主要存在于FAE, 同时M细胞在支气管相关淋巴组织(bronchial-associated lymphoid tissue, BALT)和鼻咽相关淋巴组织(nasopharyngeal lymphoid tissue, NALT)分布.

M细胞基底膜内陷, 形成“M细胞囊袋(M cell pocket)”, 凹陷处包含着树突状细胞(dendritic cells, DCs)、淋巴细胞等免疫相关细胞[6](图1). “M细胞囊袋”是M细胞分化成熟的标志. “囊袋”结构减少了M细胞摄取抗原、转运抗原的距离, 提高了转运和吞吐抗原作用的效率. 腔内抗原可以被快速转运至M细胞基底膜, 并递送至DCs, 触发肠道免疫反应[7]. 相较于其他肠上皮细胞, M细胞溶酶体活性较低, 所以肠腔抗原信息可以完整的转运至DCs. DCs通过三种途径进行免疫应答, DCs将抗原继续呈递至T细胞、B细胞; 负载抗原的DCs通过淋巴引流, 直接进入MLN; DCs借助M细胞在腔内直接捕获抗原[8,9], 这种方式更加快捷, 在肠道的速发型的免疫调节中具有重要作用. 由于M细胞表面存在高度糖基化、可以被凝集素靶向识别的区域[10], 荆豆凝集素-1(ulex europaeus agglutinin 1, UEA-1)可以和M细胞顶端表面的α胞顶端岩藻糖残基特异性结合; 唾液酸结合

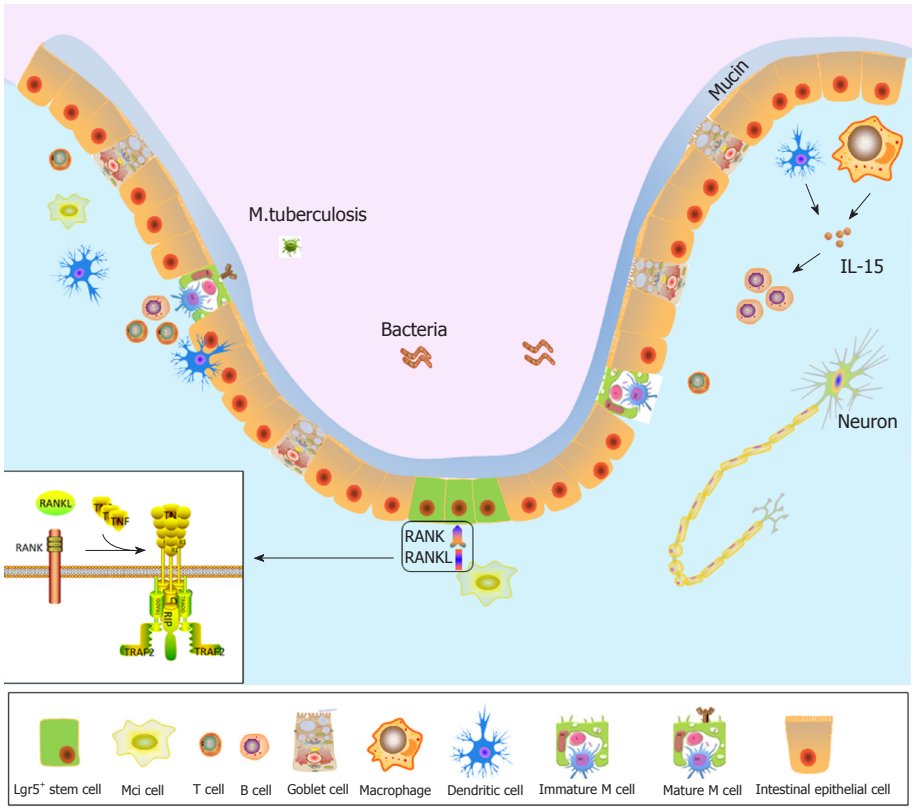


图 1　肠道环境中M细胞示意图. M细胞来源于肠隐窝Lgr5^{+}干细胞, 基底膜内陷, 呈“囊袋状”. GP2是M细胞成熟的标志蛋白分子. 树突状细胞和巨噬细胞分泌IL-15, IL-15可促进B细胞增殖分化. 肠腔内有细菌存在, 可通过M细胞进入人体. 左下角是RANK和RANKL结合的分子模式图. GP2: 糖蛋白2; IL-15: 白细胞介素-15; RANK: 核因子κB受体活化因子; RANKL: 核因子κB受体活化因子配体.

免疫球蛋白样凝集素(Siglec)中的Siglec-F可以特异性靶向与M细胞结合[11]. M细胞表面表达病原体识别受体(pathogen recognition receptors, PRR), 肠道病原体可以和PRR结合, 以达到靶向M细胞的作用. M细胞表面还表达糖蛋白2(glycoprotein 2, GP2), GP2可和细菌外膜Ⅰ型菌毛尾端的黏附素FimH特异性结合[12]. FAE中的M细胞可以根据GP2的表达特点分为两种亚型, 一种是高表达GP2的M细胞, 另一种是低表达或不表达GP2的M细胞[13]. 高表达GP2的M细胞可摄取肠腔抗原, 低表达或不表达GP2的M细胞几乎不摄取肠腔内抗原. 通过免疫组化技术证实Spi-B和Sox8分子表达之后在细胞膜上出现GP2^{+}蛋白. 在GP2$^{-/-}$或GP2$^{low/-}$小鼠发现, M细胞的正常形态或功能受损. 由此可见GP2^{+}的M细胞是成熟的、功能性的M细胞的标志[6]. 重组人同种异体移植炎症因子1(allograft inflammatory fator 1, Aif1)表达于被排斥的移植心脏上, FAE的M细胞也表达Aif1[14]. 与野生型小鼠相比, Aif1$^{-/-}$小鼠FAE区域M细胞摄取转运抗原能力下降, 但幼稚M细胞的分化不受影响. β1整合素(integrin beta-1, ITGB1)在M细胞膜上表达, 也是小肠结肠炎耶尔森菌(*Y.enterocolitica*)的受体[15], 然而Aif1$^{-/-}$小鼠中ITGB1明显减少, 提示ITGB1表达与Aif1相关[14]. 同时, 研究证实ITGB1还有促进细胞粘附, 连通细胞内外环境的作用, 是内外环境沟通的“桥梁”[14]. 由此可见, ITGB1是M细胞发挥抗原呈递功能的生物学标志. 综上所述, UEA-1、Siglec-F、GP2、ITGB1均是M细胞的生物学标志. 由于M细胞表面有多种生物学标志, 由此可见M细胞具有复杂的生物学功能.

2　M细胞分化的分子机制

M细胞源于肠隐窝Lgr5^{+}干细胞[16], RANKL在GALT的SED大量存在, 是由M细胞诱导(M-cell inducer, Mci)细胞分泌的细胞因子[17], Mci细胞是高度表达膜结合型RANKL的上皮下间质细胞. RANKL是Ⅱ型膜结合蛋白, 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族中的一员, 可以和NF-κB受体活化因子(receptor activator of NF-κB, RANK)相结合[18]. RANKL可以被金属蛋白酶裂解[19], 其分布广泛, 在骨骼肌、胸腺、肝脏、结肠、小肠、肾上腺等组织均表达[20]. M细胞分化主要通过两条途径调控, 非经典NF-κB通路和经典NF-κB通路.

非经典NF-κB通路是由RANKL和RANK结合启动[21]. RANKL和RANK结合后激活NF-κB诱导激酶(NF-κB-inducing kinase, NIK), 促进p52/RelB蛋白的表达. 实验发现, 选择性敲除Mci细胞上的膜结合型RANKL后, FAE区域幼稚M细胞无法发育成熟; Nik$^{-/-}$小鼠缺乏成熟的M细胞. 以上研究

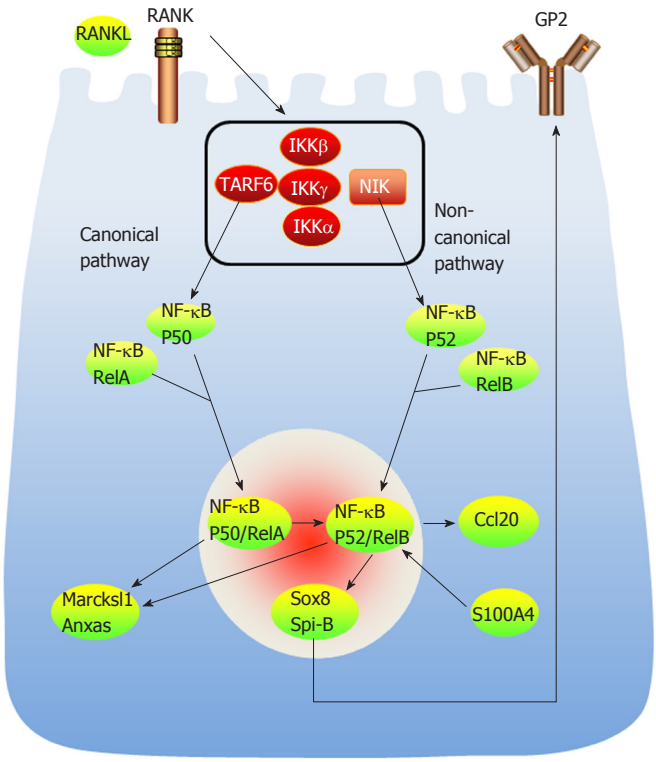


图 2　M细胞分化的信号转导通路分子机制图. RANKL是M细胞分化的重要信号分子, 非经典通路和经典通路均与之相关. S100A4蛋白是调控M细胞成熟的重要环境因子, 可通过S100A4-RelB-SOX8通路, 和RANKL共同调控M细胞的成熟. RANKL: 核因子κB受体活化因子配体.

证明, 非经典NF-κB通路是M细胞成熟的必须途径. 同时, 肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)是经典NF-κB通路所必须的[22]. 在类器官培养系统中, 用RANKL处理肠道类器官时, GP2表达上调. TRAF6$^{-/-}$小鼠PPs中M细胞的完全丧失, 肠道抗原摄取转运障碍[22]. P50/RelA蛋白的表达可以促进P52/RelB蛋白表达, P50/RelA蛋白和P52/RelB蛋白均可促进Marcksl1 mRNA和Anxas蛋白的表达[22]. 以上研究结果提示, 经典NF-κB通路对M细胞分化发育不可或缺, 并且通过多条途径间接影响非经典NF-κB通路. 实验表明, 转录因子Spi-B缺乏时, Ccl9、*Tnfaip2*和Gp2无法正常表达, 但*Marksl1*和*Anxa5*仍可正常表达[23], 转录因子Spi-B或Sox8二者缺其一时, GP2^{+} M细胞未能检测到; 当二者同时缺乏时, GP2^{+} M细胞缺乏; 只有Spi-B和Sox8同时正常表达, GP2^{+} M细胞才能正常表达. 由此可见, Spi-B和Sox8对GP2^{+} M细胞的分化与成熟不可或缺(如图2所示).

研究表明富含溶菌酶的树突状细胞、先天淋巴细胞可以合成S100A4蛋白. S100A4蛋白是由人类S100A4基因编码的蛋白质, 存在于细胞质和细胞核中, 参与细胞发育和分化的调控, 在细胞运动、侵袭和微管蛋白聚合中发挥作用[24]. DOCK8基因定位于人类9号染色体p24.3, 其编码的DOCK8蛋白可激活Rho-GTP酶, 调节细胞功能, 尤其是肌动蛋白细胞骨架调控、影响细胞迁移活动. 研究发现, 当缺乏DOCK8时, S100A4^{+}细胞数量减少, S100A4减少会导致M细胞成熟障碍. 肠道类器官系统培养中肠隐窝Lgr5^{+}干细胞可以被诱导分化成M细胞, 使用S100A4后幼稚M细胞减少, 而成熟M细胞增加; DOCK$^{-/-}$小鼠S100A4含量显著下降, 幼稚M细胞无法分化成熟, 导致摄取转运肠腔内抗原能力下降[2]. 推测S100A4是调控M细胞成熟的重要的因子, 通过S100A4-RelB-SOX8通路调控M细胞的成熟[2](如图2所示).

3　M细胞与免疫应答

M细胞的抗原摄取作用对特异性免疫应答至关重要. 研究表明[25], RANK$^{-/-}$小鼠缺乏成熟M细胞, 导致抗原摄取障碍和PPs中杯状细胞(goblet cell, GC)减少, 肠道固有层的免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)阳性B细胞减少, 肠道中s-IgA含量下降[25]. 与RANK$^{-/-}$小鼠相似, SOX8$^{-/-}$小鼠IgA含量也减少, 但IgA含量较RANK$^{-/-}$小鼠减少程度更轻. 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型和败血症小鼠模型中, NIK$^{-/-}$小鼠缺乏成熟M细胞, IgA和白细胞介素17(interleukin17, IL-17)含量下降, IgA和IL-17含量下降会增加小鼠对UC和败血症的易感性[21], 提示M细胞和IgA、IL-17的分泌有关, M细胞相关的IgA、IL-17可以预防小鼠UC和败血症的发生. 除此之外, M细胞的

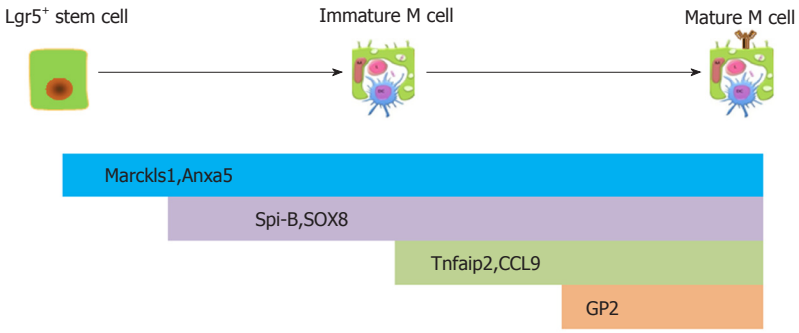


图 3　M细胞分化与成熟过程中重要的分子标志与模式图. 成熟M细胞由肠隐窝Lgr5$^+$干细胞分化而来. *Marckls1*, *Anxa5*是早期的生物学标志, Spi−B, Sox8都表达后, GP2表达, GP2是M细胞成熟标志. *Tnfaip2*, CCL9在GP2之前表达. GP2: 糖蛋白2.

抗原摄取作用还有助于诱导全身性抗原特异性IgG反应. 因此, M细胞不仅在肠道免疫应答中发挥作用, 在全身免疫反应中也至关重要.

4 M细胞与疾病

M细胞不仅可以启动肠道免疫应答, 还是病原体入侵机体的门户. M细胞与许多疾病的发生都密切相关, 这与它特殊的“囊袋状”结构有关. 该结构提高了M细胞摄取、转运抗原的效率, 同时也给病原体提供了侵袭人体的入口. 结核病、朊蛋白病和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的发生都与M细胞密切相关. 结核分枝杆菌(*M.tuberculosis, Mtb*)和肠病毒将M细胞作为入侵机体的靶点, CD患者免疫系统紊乱的加剧与M细胞有关.

4.1 M细胞与结核病　过去一直认为结核病开始于Mtb侵入肺泡巨噬细胞和树突状细胞, 但是这种观点缺乏数据支持. 目前研究证实在活动性结核病病例中, 大约10%只有颈部淋巴窦(cervical lymph nodes, cLN)感染, 无肺部感染, 这表明活动性结核病可能不需要肺部感染, 因此肺部感染可能不是必须的[26]. 这个疑惑困扰着许多临床医务工作者.

众所周知, Spi-B$^{-/-}$小鼠GALT和NALT的成熟M细胞数量减少. 给Spi-B$^{-/-}$小鼠和WT小鼠分别接种相同剂量Mtb, 7 d后发现, 相较于野生型小鼠, Spi-B$^{-/-}$小鼠cLN中的Mtb更少; WT小鼠和Spi-B$^{-/-}$小鼠肺部都未检测到Mtb[26]. 由此可见, 成熟M细胞减少会抑制Mtb的转运和扩散. 为了探究WT小鼠M细胞受抑制后, Mtb的转运扩散是否会受到抑制, 使用WT小鼠注射抗小鼠RANKL单克隆抗体IK22-5, 并且接种同等剂量的Mtb, 发现cLN中Mtb数量只有开始接种的一半. 由此推测, 通过IK22-5抑制M细胞成熟可抑制Mtb从NALT向cLN扩散. 因此, 可以推断出M细胞是Mtb入侵机体的门户, 这对于疫苗的研究也有着重大的意义, 成为目前疫苗研究开发的热点, 受到科研工作者的关注[26].

4.2 M细胞与朊蛋白病　朊蛋白病是一种人类和多种动物均可患的传染性退行性脑病, 感染因子是朊病毒. 宿主细胞正常朊蛋白(PrP^C)的一级结构和朊蛋白(PrP^{Sc})一级结构相同, PrP^{C}错误折叠后转变为PrP^{Sc}, 而且PrP^{Sc}会促使PrP^{C}转变成PrP^{Sc}[27]. 朊病毒病包括库鲁病(Kuru disease)、克雅氏综合症(Ceutzfeldt-jakob disease , CJD)、格斯特曼综合症(Gustman syndrome, GSS)及致死性家庭性失眠症(fatal family insomnia, FFI). 有研究表明M细胞是朊病毒从肠腔侵入PPs和各个器官的重要目标靶点. 使用抗小鼠RANKL单克隆抗体处理IK22-5小鼠后, 幼稚M细胞无法发育成熟[28]. 实验动物口腔暴露朊病毒一段时间后, 对照组PPs、MLNs和脾脏中检测到大量PrP^{Sc}; 而M细胞缺如的实验组PPs、MLNs和脾脏中未检测到PrP^{Sc}. 341 d后, 对照组小鼠死于朊蛋白病; 454 d之前, 实验组小鼠均未出现朊病毒感染相关症状[28]. 上述实验表明, M细胞的消除可阻止朊病毒的入侵和播散, 阻止朊病毒对脑的损害. 因此, 肠道M细胞与朊病毒病原体的运输和侵入人体有关[29]. 目前普遍认为M细胞是朊病毒入侵机体的靶点, 但也成为研究和预防朊蛋白病的重要靶点.

4.3 M细胞与克罗恩病　CD是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种. CD患者的固有免疫系统和适应性免疫系统紊乱, 有研究表明[30], 40%病人体内出现胰腺自身抗体, 而自身抗体的抗原恰恰是胰腺腺泡中的GP2. 胰腺可以合成并分泌GP2, 因此胰腺腺泡细胞中存在大量GP2, GP2还会随着胰液进入肠腔[31]. 肠道免疫系统功能紊乱可能会促进GP2抗体的产生[32]. 炎症性肠病产生炎症性细胞因子, 炎症性细胞因子与M细胞的发育和功能密切相关. 炎症性细胞因子TNFα会诱发产生PP型M细胞[33]. 有研究证实CD患者结肠中M细胞数量明显增加[34], 该变化提示随着M细胞数量增加, 其抗原呈递能力升高可能会加强免疫系统对GP2自身抗体的应答. 同时对患者结肠活组织进行单细胞转录分析, 发现M细胞中Spi-B和Sox8的表达上调[35]. 全基因组关联研究(GWAS)显示, M细胞中IBD高度易感基因*ccl20*,

nr5a2, *jak2*, *ptger4*, *sh2b3*, *ahr*表达上调[35]; 而缺乏M细胞时, 小鼠出现严重的感染性结肠炎, 肠道细菌出现多样性的变化以及移位. 由此可见, M细胞也是形成肠道屏障重要的调节者之一, 在肠道稳态的维持中不可或缺[36]. M细胞的数量变化可作为IBD的临床诊断指标[37].

5 结论

综上所述, “囊袋状”的M细胞其结构的特殊性决定功能的复杂性与多样性. 其摄取转运肠腔抗原至抗原呈递细胞, 参与肠道和机体的免疫反应. 同时, M细胞的分化受多种因子调控, 其中RANKL最为重要. 成熟的M细胞表面有多种生物学标志, 其中GP2是M细胞成熟的标志. M细胞是多种病原体入侵机体的入口, 因此M细胞是感染性疾病研究的重要靶点之一. M细胞不仅仅和肠道疾病相关, 还和神经退行性脑病联系密切, 这提示M细胞对于机体健康不可忽视. 当然, M细胞在疾病中更多细节性问题还有待进一步发现、研究和探讨.

6 参考文献

1 王翌, 李淼, 孙元, 仇华吉. 靶向M细胞的抗原递送—增强黏膜免疫应答的关键策略. 生物工程学报 2019; 35: 216-225 [DOI: 10.13345/j.cjb.180234]
2 Kunimura K, Sakata D, Tun X, Uruno T, Ushijima M, Katakai T, Shiraishi A, Aihara R, Kamikaseda Y, Matsubara K, Kanegane H, Sawa S, Eberl G, Ohga S, Yoshikai Y, Fukui Y. S100A4 Protein Is Essential for the Development of Mature Microfold Cells in Peyer's Patches. *Cell Rep* 2019; 29: 2823-2834.e7 [PMID: 31775048 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.091]
3 Brandtzaeg P. The secretory immunoglobulin system: regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503: 1-16 [PMID: 12026008 DOI: 10.1007/978-1-4615-0559-4_1]
4 Stenstad H, Svensson M, Cucak H, Kotarsky K, Agace WW. Differential homing mechanisms regulate regionalized effector CD8alphabeta+ T cell accumulation within the small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10122-10127 [PMID: 17551016 DOI: 10.1073/pnas.0700269104]
5 Reboldi A, Cyster JG. Peyer's patches: organizing B-cell responses at the intestinal frontier. *Immunol Rev* 2016; 271: 230-245 [PMID: 27088918 DOI: 10.1111/imr.12400]
6 Kimura S. Molecular insights into the mechanisms of M-cell differentiation and transcytosis in the mucosa-associated lymphoid tissues. *Anat Sci Int* 2018; 93: 23-34 [PMID: 29098649 DOI: 10.1007/s12565-017-0418-6]
7 Pais Soares EF, Fernandes Borges OM. Oral Vaccination Through Peyer's Patches: Update on Particle Uptake. *Curr Drug Deliv* 2018; 15: 321-330 [PMID: 28847272 DOI: 10.2174/1567201814666170825153955]
8 Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1185-1193 [PMID: 28697651 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349173]
9 Reboldi A, Arnon TI, Rodda LB, Atakilit A, Sheppard D, Cyster JG. IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches. *Science* 2016; 352: aaf4822 [PMID: 27174992 DOI: 10.1126/science.aaf4822]
10 Managuli RS, Raut SY, Reddy MS, Mutalik S. Targeting the intestinal lymphatic system: a versatile path for enhanced oral bioavailability of drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2018; 15: 787-804 [PMID: 30025212 DOI: 10.1080/17425247.2018.1503249]
11 Gicheva N, Macauley MS, Arlian BM, Paulson JC, Kawasaki N. Siglec-F is a novel intestinal M cell marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 479: 1-4 [PMID: 27524237 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.055]
12 Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H, Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature* 2009; 462: 226-230 [PMID: 19907495 DOI: 10.1038/nature08529]
13 Kimura S, Yamakami-Kimura M, Obata Y, Hase K, Kitamura H, Ohno H, Iwanaga T. Visualization of the entire differentiation process of murine M cells: suppression of their maturation in cecal patches. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 650-660 [PMID: 25336168 DOI: 10.1038/mi.2014.99]
14 Kishikawa S, Sato S, Kaneto S, Uchino S, Kohsaka S, Nakamura S, Kiyono H. Allograft inflammatory factor 1 is a regulator of transcytosis in M cells. *Nat Commun* 2017; 8: 14509 [PMID: 28224999 DOI: 10.1038/ncomms14509]
15 Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ, Shattil S. Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 173-183 [PMID: 26822833 DOI: 10.1038/nrd.2015.10]
16 de Lau W, Kujala P, Schneeberger K, Middendorp S, Li VS, Barker N, Martens A, Hofhuis F, DeKoter RP, Peters PJ, Nieuwenhuis E, Clevers H. Peyer's patch M cells derived from Lgr5(+) stem cells require SpiB and are induced by RankL in cultured "miniguts". *Mol Cell Biol* 2012; 32: 3639-3647 [PMID: 22778137 DOI: 10.1128/MCB.00434-12]
17 Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol* 2017; 18: 675-682 [PMID: 28436956 DOI: 10.1038/ni.3732]
18 Hanada R, Hanada T, Sigl V, Schramek D, Penninger JM. RANKL/RANK-beyond bones. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89: 647-656 [PMID: 21445556 DOI: 10.1007/s00109-011-0749-z]
19 Hikita A, Yana I, Wakeyama H, Nakamura M, Kadono Y, Oshima Y, Nakamura K, Seiki M, Tanaka S. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF-kappaB ligand. *J Biol Chem* 2006; 281: 36846-36855 [PMID: 17018528 DOI: 10.1074/jbc.M606656200]
20 Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends *Mol Med* 2006; 12: 17-25 [PMID: 16356770 DOI: 10.1016/j.molmed.2005.11.007]
21 Ramakrishnan SK, Zhang H, Ma X, Jung I, Schwartz AJ, Triner D, Devenport SN, Das NK, Xue X, Zeng MY, Hu Y, Mortensen RM, Greenson JK, Cascalho M, Wobus CE, Colacino JA, Nunez G, Rui L, Shah YM. Intestinal non-canonical NFκB signaling shapes the local and systemic immune response. *Nat Commun* 2019; 10: 660 [PMID: 30737385 DOI: 10.1038/s41467-019-08581-8]
22 Kanaya T, Sakakibara S, Jinnohara T, Hachisuka M, Tachibana N, Hidano S, Kobayashi T, Kimura S, Iwanaga T, Nakagawa T, Katsuno T, Kato N, Akiyama T, Sato T, Williams IR, Ohno H. Development of intestinal M cells and follicle-associated epithelium is regulated by TRAF6-mediated NF-κB signaling. *J Exp Med* 2018; 215: 501-519 [PMID: 29339448 DOI: 10.1084/jem.20160659]
23 Kimura S, Kobayashi N, Nakamura Y, Kanaya T, Takahashi D, Fujiki R, Mutoh M, Obata Y, Iwanaga T, Nakagawa T, Kato N, Sato S, Kaisho T, Ohno H, Hase K. Sox8 is essential for M cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after

weaning in mice. *J Exp Med* 2019; 216: 831-846 [PMID: 30877171 DOI: 10.1084/jem.20181604]
24 Stoler A, Bouck N. Identification of a single chromosome in the normal human genome essential for suppression of hamster cell transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 570-574 [PMID: 3155863 DOI: 10.1073/pnas.82.2.570]
25 Rios D, Wood MB, Li J, Chassaing B, Gewirtz AT, Williams IR. Antigen sampling by intestinal M cells is the principal pathway initiating mucosal IgA production to commensal enteric bacteria. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 907-916 [PMID: 26601902 DOI: 10.1038/mi.2015.121]
26 Nair VR, Franco LH, Zacharia VM, Khan HS, Stamm CE, You W, Marciano DK, Yagita H, Levine B, Shiloh MU. Microfold Cells Actively Translocate Mycobacterium tuberculosis to Initiate Infection. *Cell Rep* 2016; 16: 1253-1258 [PMID: 27452467 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.080]
27 Sarnataro D, Pepe A, Zurzolo C. Cell Biology of Prion Protein. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 150: 57-82 [PMID: 28838675 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.018]
28 Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, Amatsu S, Yagita H, Kohda T, Fukuoka S, Nakamura Y, Fukuda S, Hase K, Ohno H, Fujinaga Y. Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat Commun* 2015; 6: 6255 [PMID: 25687350 DOI: 10.1038/ncomms7255]
29 Roggenbuck D, Reinhold D, Schierack P, Bogdanos DP, Conrad K, Laass MW. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: clinical and pathophysiological challenges. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 483-494 [PMID: 24231127 DOI: 10.1515/cclm-2013-0801]
30 Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Jungblut PR, Porstmann T, Laass MW, Henker J, Büning C, Feist E, Conrad K. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1620-1628 [PMID: 19549613 DOI: 10.1136/gut.2008.162495]
31 Donatsky O, Bendixen G. In vitro demonstration of cellular hypersensitivity to strep 2A in recurrent aphthous stomatitis by means of the leucocyte migration test. *Acta Allergol* 1972; 27: 137-144 [PMID: 5068538 DOI: 10.1111/j.1398-9995.1972.tb01410.x]
32 Bennett KM, Parnell EA, Sanscartier C, Parks S, Chen G, Nair MG, Lo DD. Induction of Colonic M Cells during Intestinal Inflammation. *Am J Pathol* 2016; 186: 1166-1179 [PMID: 26948422 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.015]
33 Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A. Bile salts induce long polar fimbriae expression favouring Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli interaction with Peyer's patches. *Environ Microbiol* 2013; 15: 355-371 [PMID: 22789019 DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02824.x]
34 Parnell EA, Walch EM, Lo DD. Inducible Colonic M Cells Are Dependent on TNFR2 but Not Ltβr, Identifying Distinct Signalling Requirements for Constitutive Versus Inducible M Cells. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 751-760 [PMID: 27932454 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw212]
35 Smillie CS, Biton M, Ordovas-Montanes J, Sullivan KM, Burgin G, Graham DB, Herbst RH, Rogel N, Slyper M, Waldman J, Sud M, Andrews E, Velonias G, Haber AL, Jagadeesh K, Vickovic S, Yao J, Stevens C, Dionne D, Nguyen LT, Villani AC, Hofree M, Creasey EA, Huang H, Rozenblatt-Rosen O, Garber JJ, Khalili H, Desch AN, Daly MJ, Ananthakrishnan AN, Shalek AK, Xavier RJ, Regev A. Intra- and Inter-cellular Rewiring of the Human Colon during Ulcerative Colitis. *Cell* 2019; 178: 714-730.e22 [PMID: 31348891 DOI: 10.1016/j.cell.2019.06.029]
36 Nakamura Y, Mimuro H, Kunisawa J, Furusawa Y, Takahashi D, Fujimura Y, Kaisho T, Kiyono H, Hase K. Microfold cell-dependent antigen transport alleviates infectious colitis by inducing antigen-specific cellular immunity. *Mucosal Immunol* 2020; 13: 679-690 [PMID: 32042052 DOI: 10.1038/s41385-020-0263-0]
37 Ilan Y. Oral immune therapy: targeting the systemic immune system via the gut immune system for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Transl Immunology* 2016; 5: e60 [PMID: 26900473 DOI: 10.1038/cti.2015.47]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 204-209

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.204

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值

卢曹念, 吴 健, 佘 强, 邓 彬, 丁岩冰

卢曹念, 吴健, 佘强, 邓彬, 丁岩冰, 扬州大学附属医院消化内科 江苏省扬州市 225000

卢曹念, 硕士研究生, 主要研究方向为消化道早癌.

基金项目: 江苏省社会发展重点项目, No. BE2019698; 扬州市“十三五”科教强卫专项资助, No. YXZX20184.

作者贡献分布: 卢曹念负责收集整理数据、数据分析及文章撰写; 吴健、佘强、邓彬参与此课题的实施、技术与材料支持; 丁岩冰负责课题设计、组织和指导研究.

通讯作者: 丁岩冰, 主任医师, 225000, 江苏省扬州市邗江中路368号, 扬州大学附属医院消化内科. ybding@yzu.edu.cn

收稿日期: 2020-12-03
修回日期: 2020-12-27
接受日期: 2021-01-18
在线出版日期: 2021-02-28

Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions

Cao-Nian Lu, Jian Wu, Qiang She, Bin Deng, Yan-Bing Ding

Cao-Nian Lu, Jian Wu, Qiang She, Bin Deng, Yan-Bing Ding, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China

Supported by: The Key Project for Social Development in Jiangsu Province, No. BE2019698; Strengthening Health Care via Science and Education Project of Yangzhou, No. YXZX20184.

Corresponding author: Yan-Bing Ding, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, No. 368 Hanjiang Middle Road, Yangzhou 225000, Jiangsu Province, China. ybding@yzu.edu.cn

Received: 2020-12-03
Revised: 2020-12-27
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-02-28

Abstract

BACKGROUND

China has a high incidence of gastric cancer. Studies have reported that serum pepsinogen (PG) and gastrin-17 (G-17) can be used for screening of gastric precancerous lesions.

AIM

To assess the application value of serum PG and G-17 levels in the screening of gastric precancerous lesions in the context of upper gastrointestinal tumor screening.

METHODS

From January 2019 to December 2019, 492 subjects with gastric precancerous lesions confirmed by gastroscopy and pathology (gastric precancerous lesions group) were selected from a population undergoing endoscopic screening in rural areas of Yangzhou. According to pathological changes, the subjects were divided into an atrophic gastritis group, intestinal metaplasia group, and dysplasia group. At the same time, 488 healthy subjects or patients with superficial gastritis were included as a control group. ELISA was applied to detect serum PG [pepsinogen Ⅰ (PGⅠ) and pepsinogen Ⅱ (PGⅡ)] and G-17 levels in all subjects. ROC curve analysis was used to evaluate the diagnostic efficacy of PG and gastrin-17 and calculate their optimal cut-off values for diagnosis of precancerous lesions.

RESULTS

Serum levels of G-17 and PGⅡ in the gastric precancerous lesion group were significantly higher than those in the control group, while the level of PGⅠ and PGⅠ/PGⅡ ratio (PGR) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). Compared with the atrophic gastritis group, serum G-17 significantly increased in the intestinal metaplasia group and the dysplasia group,

while serum PGI and PGR significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with patients in the intestinal metaplasia group, G-17 significantly increased in patients in the dysplasia group, while PGⅠ and PGR decreased significantly ($P < 0.05$). According to the results of ROC curve analysis, the best cut-off value of PGR for diagnosis of gastric precancerous lesions was 8.46 (sensitivity 78.3%, specificity 75.4%). The areas under the ROC curves (AUCs) of serum G-17, PGⅠ, and PGR for the diagnosis of gastric precancerous lesions were 0.601, 0.637, and 0.820, respectively, while the AUCs of PGR combined with G-17, PGⅠ and PGR combined with G-17, and combined detection of the four were 0.826, 0.832, and 0.841, respectively.

CONCLUSION

Serum G-17 and PGⅠ and PGR have appreciated value in the diagnosis of gastric precancerous lesions, and can be used as auxiliary indicators for screening gastric precancerous lesions. Combined detection can improve the accuracy of early screening of gastric precancerous lesions.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pepsinogen; Gastrin; Gastric precancerous lesions

Citation: Lu CN, Wu J, She Q, Deng B, Ding YB. Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 204-209
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/204.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.204

摘要

背景

我国是胃癌的高发国家, 有研究报道血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素-17 (gastrin-17, G-17)可用于胃癌前病变和胃癌的筛查.

目的

基于上消化道肿瘤筛查现场探讨血清PG、G-17水平在胃癌前病变筛查中的应用价值.

方法

选取2019-01/2019-12在扬州市农村地区进行内镜筛查人群中经胃镜及病理证实为胃癌前病变的492例受检者(胃癌前病变组), 根据病理变化分为萎缩性胃炎组, 肠化生组和异型增生组, 同时以488例正常或浅表性胃炎的受检者作为对照组, 应用ELISA检测所有受检者的血清PG [胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)和胃蛋白酶原Ⅱ (PGⅡ)]和G-17水平并计算PGⅠ/PGⅡ的比值(PGR), 采用ROC曲线分析指标诊断胃癌前病变的诊断效能及最佳临界值.

结果

胃癌前病变组PGⅠ和PGR水平明显低于对照组, G-17, PGⅡ明显高于对照组 ($P<0.01$). 与萎缩性胃炎组比较, 肠化生组和异型增生组PGⅠ、PGR明显降低($P<0.05$), 而异型增生组G-17升高($P<0.01$); 与肠化生组比较, 异型增生组G-17明显升高, PGⅠ, PGR明显降低($P<0.05$); ROC曲线分析, PGR为诊断胃癌前病变的敏感指标, 最佳临界值为8.46 (敏感度78.3%, 特异度75.4%), 血清G-17、PGⅠ及PGR诊断胃癌前病变的曲线下面积(AUC)分别为0.601、0.637、0.820, 而PGR联合G-17检测, PGⅠ、PGR联合G-17以及四者联合检测的AUC分别为0.826、0.832、0.841.

结论

血清G-17、PGⅠ及PGR对胃癌前病变诊断有一定价值, 可以作为胃癌前病变筛查的参考指标, 联合检测能提高早期筛查胃癌前病变的准确性.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃蛋白酶原; 胃泌素; 胃癌前病变

核心提要: 血清胃蛋白酶原I、PGR及胃泌素-17对胃癌前病变诊断有一定价值, 可以作为胃癌前病变筛查的参考指标, 联合检测能提高早期筛查胃癌前病变的准确性.

文献来源: 卢曹念, 吴健, 佘强, 邓彬, 丁岩冰. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 204-209
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/204.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.204

0 引言

据中国国家癌症中心统计数据, 我国胃癌的发病率为30.00/10万人, 死亡率为21.48/10万人, 其发病率及死亡率在所有恶性肿瘤中分别排名第2位及第3位[1].胃镜和病理检查是胃癌和胃癌前病变诊断的金标准, 但由于其侵入性, 部分患者无法耐受, 其在人群筛查中的应用有限制. 因此, 需要寻找简便、经济、可操作的胃癌前病变及胃癌的筛查方法. 胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)、胃蛋白酶原Ⅱ (PGⅡ)、胃泌素17 (G-17)三者组成了直接反映胃黏膜不同部位分泌功能的特异性标志群, 被称为胃黏膜“血清学活检”, 在早期胃癌及胃癌前疾病筛查中的作用受到关注, 并进行胃癌人群筛查[2]. Correa提出肠型胃癌模式, 认为其发生经历幽门螺杆菌感染相关性慢性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→癌变等阶

段[3]. 胃黏膜出现萎缩、肠化等癌前病变, 可导致血清中血清胃蛋白酶原(PG)、G-17水平相应的变化.本研究通过检测血清PG、G-17水平, 以胃镜活检及组织病理学为金标准, 了解PG和G-17在胃癌前病变各个阶段的变化, 并探讨血清PG和G-17在初筛胃癌前病变的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2019-01/2019-12在扬州市杨寿镇和射阳湖镇以及平山社区进行上消化道肿瘤内镜筛查人群. 纳入标准: (1)扬州市杨寿镇和射阳湖镇、平山社区的年龄>35岁常住居民; (2)具有血清胃蛋白酶原、G-17检测、胃镜及相关病理检查结果. 排除标准: (1)经胃镜证实有消化道肿瘤、消化性溃疡及食管、十二指肠病变等; (2)曾有过上消化道手术史; (3)近1 mo使用过抗生素、质子泵抑制剂或铋剂; (4)近2 wk服用阿司匹林、华法林等抗凝药; (5)合并严重的心、脑、肺、肝脏、肾功能不全等疾病. 同时选择胃镜及病理结果为正常或浅表性胃炎的受检者为对照组. 所有受检者均签署知情同意书, 本研究经扬州大学附属医院医学伦理委员会审查通过.

1.2 方法

1.2.1 血清PG、G-17检测: 抽取受检者空腹血5 mL置于分离胶/促凝剂管内, 血标本按3500 r/min的转速离心10 min分离出血清, 于-20 ℃环境下保存备用. 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清PGI、PGII和G17浓度并计算PGI/PGII比值(PGR), 严格按照说明书操作.试剂源自必欧瀚生物技术(合肥)有限公司.

1.2.2 胃镜检查: 所有胃镜检查均由高年资内镜医师完成, 所有胃镜检查者均分别在胃窦、胃体各取2块送病理检查, 如有明显病变处再取活检并分开装瓶标注.

1.2.3 病理诊断: 所有病理均经2名以上病理医生结合内镜下表现进行诊断. 病理分级采用我国慢性胃炎病理诊断标准和新悉尼系统直观模拟评分法, 活动性、慢性炎性反应、萎缩和肠化生分成无、轻、中和重度4个级别(0、+、++、+++), 病理检查报告注明每块活检标本的组织学变化.观察黏膜炎性反应、萎缩、肠化、异型增生等组织学变化, 同一个体多个病变以组织学最高级别的病灶为准. 对照组为病理提示正常或黏膜炎性反应, 未检出黏膜萎缩、肠化生和异型增生, 胃癌前病变组为病理检出黏膜萎缩、肠化生、异型增生中任一组织变化. 胃癌前病变组根据病理有无肠化生和异型增生分为萎缩性胃炎组(不伴肠化生和异型增生)、肠化生组(组织病理见肠化生, 但未见异型增生)、异型增生组.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析, 变量分布采用Kolmogorov-Smirnov检验, PG、G-17呈偏态分布, 采用中位数(第25百分位数, 第75百分位数)[*M*(P25, P75)]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验, 多个独立样本组间比较采用Kruskal-Wallis检验. 采用ROC曲线分析敏感指标诊断胃癌前病变的诊断效能及最佳临界值. *P*<0.05为差异有统计学意义.

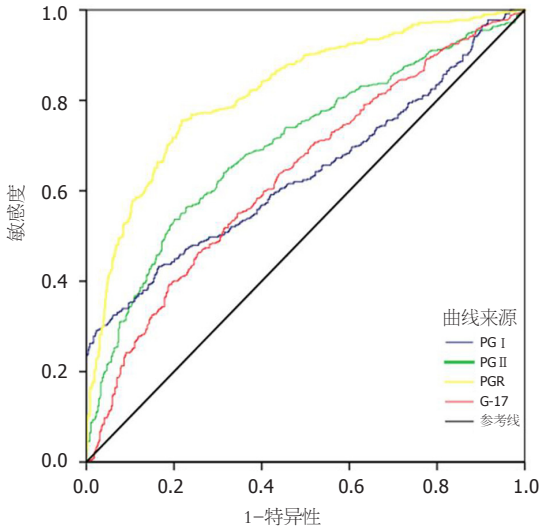


图 1 血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、PGR及胃泌素-17诊断胃癌前病变的ROC曲线.

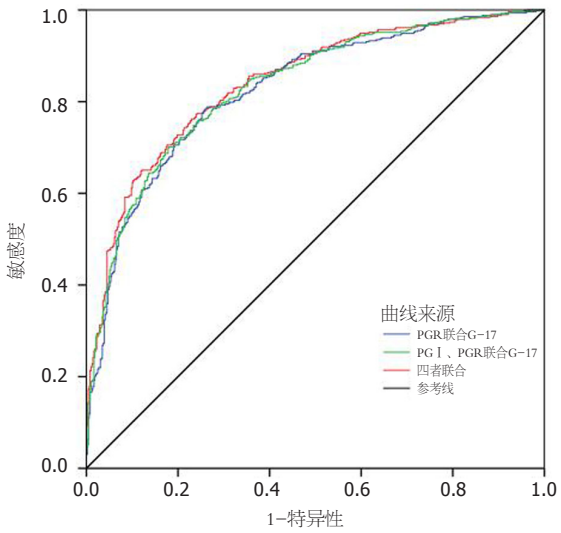


图 2 血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、PGR、胃泌素-17联合检测诊断胃癌前病变的ROC曲线.

2 结果

2.1 一般情况 共纳入980例受检者, 男性326例, 女性654例, 年龄37-72岁, 平均(57.05±8.71)岁, 其中对照组488例, 胃癌前病变组492例, 两组间性别、年龄比较差异无统计学意义. 病例组中根据有无肠化和异型增生分为萎缩性胃炎组314例, 肠化组141例, 异型增生组37例.

2.2 胃癌前病变组与对照组的PG、G-17水平比较 胃

表 1　胃癌前病变组与对照组的胃蛋白酶原、胃泌素-17水平比较[*M*(P25, P75)]

组别	*n*	PGⅠ (ng/mL)	PGⅡ (ng/mL)	PGR	G-17 (pmol/L)
对照组	488	100.75 (84.53, 129.99)	8.56 (6.47, 11.49)	12.07 (9.59, 15.60)	3.01 (1.93, 6.05)
胃癌前病变组	492	88.64 (62.23, 121.18)	12.91 (8.65, 18.30)	6.97 (4.98, 9.27)	4.80 (2.56, 10.92)
Z		−7.4	−10.863	−17.369	−7.3
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

胃蛋白酶原Ⅰ: PGⅠ; 胃蛋白酶原Ⅱ: PGⅡ; 胃泌素-17: G-17.

表 2　胃癌前病变各组胃蛋白酶原、胃泌素-17水平比较[*M*(P25, P75)]

组别	*n*	PGⅠ (ng/mL)	PGⅡ (ng/mL)	PGR	G-17 (pmol/L)
对照组	488	100.75 (84.53, 129.99)	8.56 (6.47, 11.49)	12.07 (9.59, 15.60)	3.01 (1.93, 6.05)
萎缩性胃炎组	314	92.40 (64.46, 124.40)[a]	13.48 (9.13, 18.85)[a]	7.08 (5.10, 9.42)[a]	4.43 (2.46, 10.18)[a]
肠化组	141	82.13 (59.85, 118.59)[ab]	11.32 (8.09, 17.38)[a]	6.98 (5.02, 9.28)[ab]	4.72 (2.64, 10.62)[a]
异型增生组	37	70.00 (44.38, 100.07)[abe]	11.81 (8.49, 16.65)[a]	5.97 (3.47, 8.79)[abd]	9.23 (6.44, 12.41)[ace]

与对照组比较, [a]*P*<0.01, 与萎缩性胃炎组比较, [b]*P*<0.05, [c]*P*<0.01, 与肠化生组比较, [d]*P*<0.05, [e]*P*<0.01. 胃蛋白酶原Ⅰ: PGⅠ; 胃蛋白酶原Ⅱ: PGⅡ; 胃泌素-17: G-17.

表 3　血清胃蛋白酶原Ⅰ、胃蛋白酶原Ⅱ、PGR、胃泌素-17单独及联合检测在胃癌前病变中的诊断价值

变量	AUC	95%可信区间	特异度(%)	敏感度(%)
PGⅠ	0.637	0.602-0.671	29.1	97.7
PGⅡ	0.700	0.668-0.733	79.9	53.7
PGR	0.820	0.794-0.847	75.4	78.3
G-17	0.635	0.600-0.669	74.6	46.1
PGR联合G-17	0.826	0.801-0.852	74.2	78.3
PGⅠ、PGR联合G-17	0.832	0.807-0.858	82.2	69.9
PGⅠ、PGⅡ、PGR联合G-17	0.841	0.817-0.866	77.0	79.2

胃蛋白酶原Ⅰ: PGⅠ; 胃蛋白酶原Ⅱ: PGⅡ; 胃泌素-17: G-17.

癌前病变组PGⅠ和PGR水平明显低于对照组, G-17、PGⅡ明显高于对照组, 差异均具有显著统计学意义(*P*<0.01), 见表1. 与萎缩性胃炎组比较, 肠化生组和异型增生组PGⅠ、PGR明显降低(*P*<0.05), 而异型增生组G-17明显升高(*P*<0.01), PGⅡ在肠化生组、异型增生组均降低, 但差异均无统计学意义(*P*>0.05); 与肠化生组比较, 异型增生组G-17明显升高, PGⅠ、PGR明显降低(*P*<0.01), 两组间PGⅡ水平无明显差异, 见表2.

2.3 血清PGⅠ、PGⅡ、PGR、G-17单独与联合检测在胃癌前病变中的诊断价值　PGⅠ、PGⅡ、PGR、G-17的ROC曲线下面积分别为0.637、0.700、0.820和0.635. 根据ROC曲线分析, PGR为诊断胃癌前病变的敏感指标, 最佳临界值为8.46(敏感度78.3%, 特异度75.4%), 联合检测指标分别绘制ROC曲线结果显示, AUC分别为0.826、0.832、0.842, 均高于单一检测指标, 联合检测对胃癌前病变诊断有较大意义. 见表3、图1、图2.

3 讨论

PG是胃黏膜特异性功能酶, 可分为PGⅠ和PGⅡ两种不同生化和免疫活性的亚群. PGⅠ主要由胃底的主细胞和黏液颈细胞分泌; PGⅡ除了由上述两种细胞分泌外, 还可由贲门腺、胃窦的幽门腺和十二指肠上段的Brunner腺细胞分泌.血清PG水平反映胃黏膜的形态和分泌功能的动态变化, 当胃黏膜出现萎缩时, PGⅠ和PGⅡ水平下降, PGⅠ水平下降更明显, 因而PGⅠ/PGⅡ比值随之降低. PG测定有助于判断萎缩的范围[4]. 本研究中, 胃癌前病变组PGⅠ和PGR水平则明显低于对照组(*P*<0.01). 且随着病变的进展, PGⅠ、PGR水平逐渐

降低, 这与国内相关报道的结果相似[5], 提示PG指标一定程度反映胃癌前病变的程度. 当胃黏膜萎缩时, 主细胞数量减少, 血清PGⅠ水平逐渐下降, 而PGⅡ分布广泛, 其水平保持相对稳定, 从而导致PGR下降. 随着萎缩加重, 出现肠化生、异型增生, 致癌因子使胚细胞中PG基因突变, 丧失分泌PG的能力, 血清PG水平持续降低. 因此, 检测血清PG有助于评估胃黏膜的功能和状态, 对胃癌前病变的诊断具有一定意义.

G-17是主要由胃窦G细胞合成释放的. 血清G-17检测可反映胃窦的黏膜功能状态, 当黏膜萎缩以胃窦部位为主时G-17水平降低; 胃体为主的萎缩时, G-17水平升高; 当萎缩累及全胃时, 其G-17水平略高于胃窦萎缩, 但低于胃体萎缩[5]. 陈莫耶等[6]研究发现胃癌发生、发展过程中血清G-17逐渐升高, 本研究中胃癌前病变组G-17水平高于对照组, 且G-17在异型增生组升高明显, 胃泌素除了促进胃酸释放, 它还可通过G蛋白偶联受体缩胆囊素CCK或者胃泌素受体CCK-BR介导肿瘤细胞生长、促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用[7]. 随着病变进展, 血清胃泌素水平呈升高趋势. 血清G-17在胃癌前病变中起重要作用, 因此G-17可用于胃癌前病变的筛查, 以便为胃癌早期诊断提供帮助.

为了进一步评估血清PG及G-17对胃癌前病变的诊断效能, 绘制ROC曲线分析, 结果显示PGR为诊断胃癌前病变的敏感指标, 最佳临界值为8.46 (敏感度78.3%, 特异度75.4%), 国内有研究[8]报道PGR诊断胃癌前病变的最佳临界值为8.75 (敏感度70.0%, 特异度58.0%), 提示低水平PGR能较好的预测胃癌前病变.而国内较多使用PGⅠ≤70 ug/L且PGI/PGⅡ≤3.0作为诊断萎缩性胃炎的临界值, 高发区胃癌筛查采用PGⅠ≤70 ug/L且PGⅠ/PGⅡ≤7.0[9]. 这可能与不同地区、性别、年龄等有有关, 所以在不同地区应建立符合本地区情况最佳cut-off值. 另外, 多项研究显示[10,11]G-17联合PG诊断胃癌和胃癌前病变优于单项检测, 可提高诊断的准确性. 本研究通过联合检测指标绘制ROC曲线分析, PGⅠ、PGⅡ、PGR联合G-17检测诊断胃癌前病变的AUC最大, 对诊断胃癌前病变要优于单独检测, 提示联合检测对胃癌前病变有较高的诊断价值. 因此, 早期胃癌前病变患者检测血清G-17、胃蛋白酶原水平能一定程度地初筛, 对于联合检测结果为阳性时, 再进一步行胃镜及病理学检查, 以便早期诊断和治疗.

4 结论

综上所述, 血清G-17、PGⅠ及PGR对胃癌前病变诊断有一定价值, 可以作为胃癌前病变筛查的参考指标, 联合检测能提高早期筛查胃癌前病变的准确性.

文章亮点

实验背景

我国胃癌的发病率和病死率均较高, 胃蛋白酶原Ⅰ(PGⅠ)、胃蛋白酶原Ⅱ (PGⅡ)、胃泌素17 (G-17)组成的胃黏膜“血清学活检”可应用于胃癌前病变和胃癌的筛查.

实验动机

本研究通过检测血清PG、G-17水平, 以胃镜活检及组织病理学为金标准, 了解PG和G-17在胃癌前病变各个阶段的变化, 并探讨血清PG和G-17在初筛胃癌前病变的应用价值.

实验目标

随着胃癌前病变的进展,血清中血清PG、G-17水平出现相应的变化, 可用于胃癌前病变的筛查, 联合检测可提高诊断价值, 从而早期诊断和治疗.

实验方法

采用酶联免疫吸附法测定受检者血清G-17、PG水平, 比较胃癌前病变组与对照组各指标水平变化, 建立ROC曲线比较各指标单独及联合检测诊断胃癌前病变的价值.

实验结果

胃癌前病变患者血清G-17、PGⅠ、PGR水平异常, 联合检测对胃癌前病变具有较大诊断效能.

实验结论

血清G-17、PGⅠ及PGR对胃癌前病变诊断有一定价值, 低水平PGR能较好的预测胃癌前病变, 联合检测能提高早期筛查胃癌前病变的准确性.

展望前景

进一步的筛选更多有效的生物标志物来提高对疾病的诊断效能, 以及增加样本量确定诊断胃癌前病变的最佳临界值.

5 参考文献

1 陈万青, 李贺, 孙可欣,郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 顾秀瑛, 赫捷. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中华肿瘤杂志 2018; 40: 5-13 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253?3766.2018.01.002]

2 袁媛. 胃黏膜“血清学活检”临床应用现状与展望. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 121-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.02.001]

3 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer research* 1992; 52: 6735-6740

4 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学2017; 22: 670-687 [DOI: 10.12968/coan.2017.22.11.670]
5 李梦颖, 马晨, 焦晨阳, 陈卫昌. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌和癌前病变筛查中的价值. 胃肠病学 2017; 22: 539-543 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.09.006]
6 陈莫耶, 徐倩, 孙丽萍, 孙明军. 血清胃泌素17水平与胃癌及癌前疾病的相关性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 161-165 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.02.012]
7 Copps J, F. Murphy R, Lovas S. The Production and Role of Gastrin-17 and Gastrin-17-Gly in Gastrointestinal Cancers. *Protn Pept Lett* 2009; 16 [DOI: 10.2174/092986609789839269]
8 刘应玲, 陈思, 洪海鸥, 王业涛, 王巧民, 张开光. 血清胃蛋白酶原、胃泌素17和幽门螺杆菌检测在胃癌前病变诊断中的价值. 安徽医科大学学报 2017; 52: 1227-1231 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.08.028]
9 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 361-377 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.07.001]
10 种丽莉. 血清胃泌素17联合胃蛋白酶原检测在萎缩性胃炎诊断中的价值. 河南医学研究 2020; 29: 5146-5148 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.27.066]
11 朱春平, 赵建业, 申晓军,钱维, 马颖才, 张硕, 许建明, 万秀萍, 杜奕奇, 李兆申. 血清胃泌素-17联合胃蛋白酶原检测对胃癌诊断价值的多中心临床研究. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 19-23 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.01.004]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书1204字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): 210-216

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i4.210

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

会议纪要 CONFERENCE SUMMARY

第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要

江学良, 王金山, 何健华

江学良, 山东中医药大学第二附属医院消化中心 山东省济南市 250001

王金山, 何健华, 重庆金山科技(集团)有限公司 重庆市 404100

江学良, 教授, 主要研究方向为消化内镜与消化系统疾病.

作者贡献分布: 此会议纪要由江学良设计与修改; 会议材料由王金山采集提供;纪要内容由何健华整理撰写.

通讯作者: 江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市经八路1号, 山东中医药大学第二附属医院消化中心. jiangxueliang678@126.com

收稿日期: 2020-12-18
修回日期: 2020-12-28
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-02-28

Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit

Xue-Liang Jiang, Jin-Shan Wang, Jian-Hua He

Xue-Liang Jiang, Digestive Center of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Jin-Shan Wang, Jian-Hua He, Jinshan Science & Technology Limited Company, Chongqing 404100, China

Corresponding author: Xue-Liang Jiang, PhD, Professor, 250001, Digestive Center of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China. jiangxueliang678@126.com

Received: 2020-12-18
Revised: 2020-12-28
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-02-28

Abstract

In order to emphasize the epidemic prevention during capsule endoscopy examinations, exhibit the latest achievements of capsule endoscopy, and strengthen international exchanges and cooperation in capsule endoscopy products, quality control, R&D, clinical applications, and talents, The Third Capsule Endoscopy Global Summit was held in Chongqing, China. The summit invited foreign experts to live online and remotely broadcast special academic speeches. The invited domestic experts brought the latest academic reports on the spot. A total of 17 medical experts presented a number of latest technologies and academic achievements in the field of capsule endoscopy from five levels. Professor Xue-Liang Jiang, President of the World Chinese Digestive Society and Editor-in-Chief of the World Chinese Journal of Digestology, was invited to give a report on the clinical application of capsule endoscopy.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsule endoscopy; AI; Deep convolutional neural network technology; Redundant deletion; Capsule endoscopy robot; 5G technology; Non-contact technology

Citation: Jiang XL, Wang JS, He JH. Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(4): 210-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/210.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.210

摘要

为关注胶囊内镜的消化检查防疫, 展现2020年胶囊内镜最新发展成果, 同时加强国际领域在胶囊内镜产品、质控、研发、临床应用、人才的交流与合作, 2020第三届胶囊内镜全球高峰论坛在重庆召开. 峰会邀请国外专家线上远程直播专题学术演讲, 受邀的国内专家现场带来最新学术报告, 共有17位医学专家从

5个层面呈现了胶囊内镜领域的多项最新技术和学术成果. 世界华人消化学会会长、《世界华人消化杂志》主编江学良教授应邀作了胶囊内镜临床应用的报告.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胶囊内镜; 人工智能; 深卷积神经网络技术(DCNN); 冗余筛除; 胶囊机器人; 5G技术; 无接触技术

核心提要: 峰会上展示的多项科技和学术研究成果揭示了胶囊内镜的四大发展趋势: (1)融合5G技术实现远程无接触诊查; (2)性能提升带来观察质量飞跃; (3)运用人工智能进行辅助诊断; (4)从胃、小肠到结肠, 从临床诊查到早癌筛查, 适应证范围进一步扩展.

文献来源: 江学良, 王金山, 何健华. 第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 210-216
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/210.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i4.210

0 引言

11月15日, 2020第三届胶囊内镜全球高峰论坛(The Capsule Endoscopy Global Summit, CEGS)在重庆金山科技国际会议中心隆重举行. 本届峰会由世界内镜组织(World Endoscopy Organization, WEO)、中国健康管理协会、全球胶囊内镜联盟、微系统医疗器械国家地方工程研究中心、国家胶囊内镜研究中心, 重庆医学会消化内镜专委会胶囊内镜学组、重庆金山科技集团主办和支持. 峰会以“Future is Now/未来已来”为主题, 结合疫情后的思考, 围绕胶囊内镜的热点话题展开科技和学术的分享与交流. 中国工程院院士李兆申向大会发来贺信, WEO主席、峰会外方主席Fabian EMURA, 中华医学会消化内镜学分会前任主委、峰会中方主席张澍田教授, 中华医学会消化内镜学分会现任主委令狐恩强教授为峰会开幕式致辞. 世界华人消化学会会长、《世界华人消化杂志》主编江学良教授应邀作了胶囊内镜临床应用的报告(图1). 峰会采用线上与线下结合的形式举办, 线上云集了全球100多个国家和地区的超16万名医学专家、学者, 线下数百名国内权威专家如期光临. 东西方专家远程视频连线, 云端对话. 17位来自全球消化医学的顶尖专家发表了主题演讲, 从5个层面呈现了多项胶囊内镜领域的最新成果, 为胶囊内镜的发展提供国际化的科研和学术交流平台.

1 疫情下武汉大学中南医院的胶囊内镜检查感染控制策略和流程

武汉大学中南医院消化内科主任赵秋现场分享了该院在新冠肺炎疫情下制定的胶囊内镜室感控策略和流程.

1.1 检查前的排查和消毒防护 按中华医学会消化内镜学会胶囊内镜协作组签发的《新型冠状病毒肺炎疫情防控期间胶囊内镜诊疗工作指导意见》[1](以下称《指导意见》)中对受检者(含陪同人员)进行排查和消毒防护.

1.2 检查中的医患空间隔离 将患者检查室设置为独立空间, 并按潜在感染区管理. 工作人员远程监控室、远程操作检查室、阅片室与患者检查室分开, 采用远程视频监控和语音提示完成小肠和结肠检查, 远程控制完成胃部检查.

1.3 检查后的防护处理 按照《指导意见》对胶囊内镜检查室清洁消毒与医疗废物管理.

1.4 胶囊内镜检查室的检查流程 非新冠肺炎病人检查流程: 预约登记, 病人初筛-非新冠肺炎病人-常规检查前评估、签订知情同意书、检查前准备-消化内科患者转运路线-患者根据远程指令完成检查-完成诊断报告-交待检查后注意事项并领取胶囊报告.

新冠肺炎病人检查流程: 预约登记, 病人初筛-新冠肺炎疑诊、确诊、恢复期病人-须接受时间预约制(避免交叉感染)-预约成功按消化内科新冠肺炎病人转运路线专人负责制完成内镜检查.

2 多款最新胶囊内镜技术发布: 性能升级、融合5G和人工智能技术

2.1 更高清、更高帧、更广角的胶囊内镜技术 金山科技董事长王金山在峰会上发布了OMOM胶囊内镜三大新品: 胃胶囊NCG100、小肠胶囊SC100(国内版)/HD(海外版)、胃肠一体胶囊NC100. 三大新品更高清、更高帧、更广角的性能参数刷新了业界纪录. 其中NCG100、SC100/HD采图分辨率高达512×512, SC100/HD的最高采图帧率可达10F/S, 三大新品的视场角均提升至160°.

2.2 最新小肠胶囊的智能变频技术 为保障胶囊出色的续航能力, 实现胶囊对小肠的全面检查, SC100、NC100应用了智能变频技术. 该技术能自动感知胶囊移动速度, 胶囊移动过快时, 自动调升采图帧率, 有效避免采图遗漏; 胶囊慢速移动时, 自动降低采图帧率, 减少冗余采图, 从而优化了胶囊内镜的能量使用.

2.3 小肠胶囊融合人工智能辅助诊断 为了减轻医师阅



图 1　世界华人消化学会会长、《世界华人消化杂志》主编江学良教授应邀作了胶囊内镜临床应用的报告.

读小肠图片的工作负担, 提高诊断效率, SC100、NC100融合了冗余图片智能筛除功能, 冗余筛除率可达85%-90%, 小肠胶囊HD的人工智能技术更是能识别16种小肠病变.

2.4 胶囊机器人融合5G技术实现医患无接触 性能上的不断超越, 人工智能上的突飞猛进, 已经让医患低接触的胶囊内镜技术全面进化. 而5G技术赋能胶囊机器人, 更是在无接触技术上迈出了关键的一步. 金山科技董事长王金山介绍了5G技术赋能胶囊机器人进行全自动远程诊查胃肠的技术, 实现了医患无接触, 为抗疫再添强大力量.

3 聚焦胶囊胃镜的智能检查技术

3.1 全自动智能导航胶囊机器人的临床研究最新进展 重庆医科大学附属第二医院教授梅浙川在峰会现场发表了《导航磁控全自动胶囊内镜临床研究初步报告》. 通过114例样本的前瞻性、多中心研究, 实验结果显示, 全自动智能导航胶囊机器人对胃内6个解剖位置识别, 各解剖位置检出率均为100%. 胶囊机器人与无痛电子胃镜对胃部不同解剖结构下病灶检出的一致性均在97%以上, 胃部检查时间为19.1 min±1.4 min. 胶囊机器人的全小肠检查完成率为96.5%, 胶囊通过小肠的平均时间为312.62 min±114.3 min. 胶囊在2 wk内全部排出体外, 胶囊滞留率为0%.

3.2 遗传算法数学建模引导胶囊胃镜全胃检查 南方医科大学南方医院消化内科白杨教授表示, 遗传算法是基于生物进化理论发展起来的一种广为应用的、高效的随机搜索与优化方法. 通过遗传算法得出体位变换的数学模型, 进而得出最佳的检查体位变换方式, 这样的检查模式能最大限度地减少盲区, 覆盖全胃.

4 人工智能在胶囊内镜临床应用研究的最新成果

4.1 胶囊内镜下基于深度学习的深卷积神经网络技术的辅助诊断 阿卜杜勒阿齐兹国王大学院医学副教授Emad S.Aljahdli在峰会的远程直播中表示, 使用深度学习(deep learning, DL)的人工智能(artificial intelligence, AI)已经成为一种突破性的计算机技术, 包括胃肠病学在内的各个医学领域的图像已经使用AI程序来识别或区分. 在几种DL方法中, 由人工类神经网络(artificial neural network, ANN)多层结构和逐步最小化处理组成的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)在图像分析中表现出色, 在AI中引起关注. Tomohiro Tada等专家在Degestive Endoscopy 2019杂志上发表学术论文《深度学习系统(DL)作为小肠胶囊内镜读图初筛的临床实用价值》, 探究“基于DL的CNN应用于胶囊内镜, 是否能在不漏诊的情况下减少读图时间？”该研究把20个含有37处小肠糜烂和溃疡的视频通过“使用CNN技术的胶囊内镜”, 与“只使用胶囊内镜”分组, 进行了异常识别的对照实验, 得出结论: 基于DL的CNN技术应用于胶囊内镜的检出率没有明显降低, 诊断时间却显著缩短[2].

世界内镜组织(WEO)前任主席Jean-Francois Rey也对基于CNN的人工智能技术在胶囊内镜的应用格外关注, 他在峰会的远程直播中提及了2019年在Gastrointestinal Endoscopy杂志上发表的两篇学术论文: Olivier Romain等专家的《小肠胶囊内镜下胃肠道扩张的神经网络检测算法》[3], Tomohiro Tada等专家的《基于CNN(深卷积神经网络)的无线胶囊内镜图像糜

烂和溃疡的自动检测》[4]. 他还特别讲解了2019年丁震教授在Gastroenterology上发表的《基于深度学习模型的胶囊内镜下小肠疾病和正常变异体的胃肠病学水平鉴定》, 该研究是对77个中心, 6970名患者的113426569张图片, 通过“常规读图分析”与“基于CNN的20个GI专家辅助分析”进行了分组对照实验, 实验结果表明基于CNN辅诊的每名患者敏感度: 99.88%(95%CI, 99.67%-99.96%), 基于CNN辅诊的每种病变敏感度: 99.90%(95%CI, 99.74%-99.9%), 常规读图敏感度: 74.57%(95%CI, 99.67%-99.96%), 基于CNN的阅读时间: 5.9 min±2.23 min. 常规读图时间: 96.6 min±22.53 min[5].

4.2 人工智能技术在冗余筛除方面的研究进展 阿卜杜勒阿齐兹国王大学院医学副教授Emad S.Aljahdli介绍了南方医院消化内科刘思德教授《基于OMOM胶囊内镜的冗余筛除效果评估》的研究. 南方医院进行了200例胶囊内镜的回顾性研究, 旨在评估OMOM胶囊中冗余剔除图片模式的敏感性和特异性. 研究结果表明冗余筛除模式与常规模式一样高效, 并且耗时更少. 冗余筛除模式下敏感性和特异性与常规模式相似[6].

同时他也介绍了Jean-Francois Rey, Karish Ragunath等专家在欧洲9个中心进行了一项前瞻性多中心研究, 该研究评估了新型EndoCapsule软件算法(Omni模式). 研究结果表明软件能够删除重复的图像, 同时保持病灶检测的准确性, 胶囊内镜读图时间可以平均减少40%[7].

4.3 小肠胶囊AI辅诊模式的高效性和准确性研究 陆军军医大学附属第二医院与重庆金山科技联合开展小肠胶囊AI辅助阅片系统的高效性、准确性的中期临床验证研究. 陆军军医大学附属第二医院消化内科赵晓晏教授在发布《AI辅助诊断临床验证试验中期研究报告》时指出, 该研究目前进行了1017例病例样本的实验, 研究结论表明AI辅助模式在诊断时间上显著低于正常人工阅片模式, 在病人检出率、对病人检出的敏感度、特异度、约登指数、16种病变类型的检出率等方面都显著高于正常人工阅片模式. AI赋能胶囊内镜, 减轻读图人员工作负担, 有效地提升了诊断的效率和准确性, 让病人得到更安全、更及时的诊治.

4.4 人工智能在胶囊内镜应用中的挑战和局限 阿卜杜勒阿齐兹国王大学院医学副教授Emad S.Aljahdli在峰会上指出了人工智能在胶囊内镜应用中遭遇的挑战:

到目前为止, 人工智能的大多数研究都是回顾性的, 并且仅包含单个中心或几个中心数据, 尚未达成广泛共识.

医疗应用的AI高度依赖于训练数据的质量.

需要进行前瞻性和外部验证, 以避免“过拟合”.

在大多数研究中, DCNN系统只使用静止, 清晰的数据进行培训和验证, 而非视频的, 肠道准备不足的带有气泡, 碎片和胆汁的图像.

同时他还指出了人工智能技术的局限:

缺乏机器学习(machine learning, ML)的高质量数据集.

用于开发ML算法的大多数证据来自临床前研究, 目前在临床实践中没有应用.

DL算法被认为是黑盒模型, 这使得医生很难发现潜在的混淆因素.

道德挑战“如果AI发生误诊, 谁负责？”.

5 胶囊内镜的适应证研究最新进展

5.1 非呕性胃肠出血检查 洛杉矶南加州大学凯克医学院临床医学教授Rome JUTABHA列举了大量队列研究和随机对照实验研究, 研究表明: 胶囊内镜有利于急诊科消化道出血的风险分层, 分拣出高风险患者更早进行上消化道内镜治疗, 分拣出低风险患者可更早出院.

5.1.1 急诊患者的6项前瞻性队列评估研究: 对239名急诊患者检查急性上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的6项前瞻性队列评估研究[8-13], 结论表明: 胶囊内镜安全、耐受性好、可行, 可定位出血点, 可缩短上消化道内镜的治疗时间, 能准确进行风险分层, 减少住院, 但胶囊内镜对住院病人的临床结果(例如, 再出血、输血、30天死亡率...)没有明显改善.

5.1.2 急诊科和住院病人的2项随机对照研究: 对急诊科和住院病人UGIB的2项随机对照研究表明: 胶囊内镜有利于UGIB的分诊, 也是诊查有急性上消化道出血的住院病人一种安全有效的手段[14].

5.1.3 磁控胶囊内镜与上消化道内镜的对照实验研究: 一项针对34名疑似急性上消化道出血的患者, 使用磁控胶囊内镜、上消化道内镜对上消化道损伤进行对照实验研究, 研究表明相较于上消化道内镜而言, 磁控胶囊内镜在检查上消化道出血的潜在来源上表现更优异, 耐受性更好, 能更好地帮助鉴别并分拣低风险再出血的出院病人[15].

5.2 胶囊内镜在炎症性肠病的临床应用经验

5.2.1 山东中医药大学第二附属医院的临床经验: 山东中医药大学第二附属医院消化中心主任江学良在峰会上表示, 针对不明原因的消化道出血, 长期腹痛腹泻患者用胶囊内镜进行筛查, 检查结果为阴性则可排除克罗恩病(Crohn’s disease, CD), 阳性则需进一步检查证实.

江学良教授进一步指出了胶囊内镜的CD适应证: 疑诊CD, 但胃肠镜和影像学检查阴性; 确诊CD, 但结肠镜及影像学检查无法判断病变数量、范围和特征; 评估小肠病变的疗效, 监测术后小肠吻合口复发[16].

因CD容易导致小肠狭窄梗阻, 为预防胶囊内镜检查出现滞留, 江学良教授在讲座中强调针对CD的胶囊内镜适应症和禁忌症要控制更严格一些, 提醒了预评估的重要性, 要求在检查前需要采用电脑断层扫描小肠(computed tomography enterography, CTE), 核磁共振小肠成像(magnetic resonance enterography, MRE)进行影像学评估, 没有小肠局部狭窄梗阻的患者方可行胶囊内镜检查. 如果胶囊发生滞留, 首先经内科保守治疗后胶囊自行排出, 或经克罗恩病药物治疗, 小肠粘膜炎症消退后, 胶囊可排除. 当药物治疗无效, 胶囊仍滞留, 可经口或经肛小肠镜下进行肠道狭窄扩张时顺便将胶囊取出.

江学良教授最后补充道, 如未能在小肠镜下取出滞留的胶囊, 说明滞留事件发现了造成肠梗阻的显微化病变, 应首先考虑手术治疗原发病, 而后胶囊内镜顺便排出[17].

5.2.2 胶囊内镜临床诊查炎症性肠病的欧洲经验: 俄罗斯彼得罗夫斯基·盖茨医学中心内窥镜科主任Ekaterina Ivanova介绍了2018年8月欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's Disease and Colitis Organization, ECCO)联合欧洲胃肠道和腹部放射学会(European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, ESGAR)共同发布了炎症性肠病的诊断评估指南. 指南中指出, 常规内镜检查出疑似CD的患者, 应考虑用小肠胶囊内镜或者影像学进行评估. 如果疑似出现肠道狭窄, 则应保留风险评估[18].

2015年欧洲胃肠镜协会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)发布的小肠胶囊内镜和设备辅助肠镜在小肠疾病诊疗的临床指南推荐: 在没发现梗阻或狭窄症状的情况下, 小肠胶囊内镜可以作为检查小肠疾病的初步诊断模式; 如发现, 应首先使用MRE/CTE进行小肠影像学评估[19].

5.3 结肠胶囊内镜适应证拓展的海外最新研究

5.3.1 美国结直肠癌多协会工作组在结直肠癌筛查的推荐: 俄罗斯彼得罗夫斯基·盖茨医学中心内窥镜科主任Ekaterina Ivanova在峰会的远程直播中表示, 美国结直肠癌多协会工作组(The U.S Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer)在结直肠癌筛查的推荐中指出, 胶囊结肠镜检查已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准, 可以对先前结肠镜检查不完整患者的近端结肠进行成像, 也可对需要结直肠成像但不适合或者拒绝结肠镜、电脑断层扫描结肠(computed tomography colonography, CTC)、粪便免疫化学测试(fecal immunochemical test, FIT)检查的患者进行成像[20].

5.3.2 关于结肠胶囊内镜与CTC筛查结肠息肉的对照实验: 为评估结肠胶囊内镜的诊断率, Doug Rex等专家使用结肠胶囊内镜与CTC在320名无症状人群中筛查结肠息肉, 进行了多中心、前瞻性、随机对照实验. 研究结果表明, 在无症状受试者中, 结肠胶囊内镜在识别≥6 mm结肠息肉方面优于CTC. 受试者对结肠胶囊内镜与CTC都有很好的耐受性. 与CTC一样, 结肠胶囊内镜也应被考虑作为结直肠癌筛查的适宜方法[21].

5.3.3 第二代结肠胶囊内镜在结直肠癌诊断准确率的最新研究: Stepan Suchanck等专家使用第二代结肠胶囊内镜与传统结肠镜进行了236例检测结直肠癌变准确率的对照实验, 实验结果表明第二代结肠胶囊内镜检测结直肠癌变有足够的敏感性, 是一种可选择的诊断方法. 未来的研究工作应着重于改善肠道准备, 以及第二代结肠胶囊内镜进行结直肠癌筛查的成本效益[22].

Cristiano Spada等专家进行了一项结肠胶囊内镜对晚期肿瘤检测准确性的研究, 评估了第二代结肠胶囊内镜在粪便免疫化学测试阳性的筛查患者中检测晚期肿瘤的诊断准确性. 研究表明: 以6 mm为临界值, 第二代结肠胶囊内镜诊断晚期肿瘤具有较高敏感性, 特异性较低与晚期肿瘤的选择有关[23].

5.3.4 2020欧洲胃肠镜协会(ESGE)和欧洲胃肠和腹部放射学会(ESGAR)相关应用指南中的结肠胶囊内镜: 爱丁堡皇家医院肝脏和消化疾病中心内镜专家Anastasios KOULAOZIDIS在峰会上介绍了2020欧洲胃肠镜协会(ESGE)和欧洲胃肠和腹部放射学会(ESGAR)更新发布的指南, 指南中指出: 在特定人群的筛查中, 粪便潜血试验(FOBT)或粪便免疫化学测试(FIT)呈阳性, 且结肠镜检查不完整或不可行时, 结肠胶囊内镜被建议采用. ESGE/ ESGAR不推荐结肠胶囊内镜用于结直肠癌的一线筛查方式, 也不推荐用于息肉切除后的监查[24].

5.4 胶囊内镜对早癌筛查的研究及项目开展

5.4.1 多项国内研究表明磁控胶囊胃镜适合体检中心胃早癌的机会性筛查: 中国医学科学院肿瘤医院防癌科副主任张凯在峰会的远程直播中讲解了近些年国内磁控胶囊胃镜在胃癌机会性筛查中的应用研究.

2017年的《中国磁控胶囊胃镜临床应用专家共识》中把胃癌初筛列为磁控胶囊胃镜的适应证[25].

2014-2017年国内13家医院, 基于1056例样本进行了磁控胶囊胃镜对胃疾病诊断准确性的研究. 研究结果表明: 与传统电子胃镜相比, 磁控胶囊胃镜对胃疾病诊断的敏感度为85%-92%, 特异度为67%-95%, 与胃镜检查结果一致性为87%-98%[26-33].

由李兆申院士、廖专等多位国内专家进行了一项磁控胶囊胃镜对无症状人群胃癌筛查研究. 在3182例

平均年龄为44.8岁的无症状人群中, 筛查出7例胃早癌, 无症状人群的胃癌机会性筛查发现早期肿瘤的比率0.22%[34].

张凯表示, 以上研究结果说明磁控胶囊内镜是胃肠肿瘤机会性筛查的可行性方案. 无创的磁控胶囊胃镜有较好的顺应性, 适合体检中心胃早癌的机会性筛查.

5.4.2 东南大学附属中大医院的胃癌筛查项目进展: 磁控胶囊内镜作为胃癌初筛的适宜技术, 正得到越来越多机构的认可. 东南大学附属中大医院施瑞华教授在峰会上介绍了消化道胶囊内镜区域学术联盟在胃癌筛查事业中的规划与实施.

依托微系统医疗器械国家地方工程研究中心, 东南大学附属中大医院消化科联合江苏、安徽两省医疗和健康管理机构, 成立消化道胶囊内镜区域学术联盟. 联盟面向联盟成员提供专业学术化指导, 依托读片云平台进行远程诊断, 建立区域胶囊内镜培训基地, 推进基层临床中心应用实施胶囊内镜技术进行胃癌高风险人群筛查, 收集2万个临床数据, 制定并发布区域胃肠胶囊内镜检查标准与质量控制.

第三届胶囊内镜全球高峰论坛, 在国内外参与者相互启发、交流的友好氛围中落下了帷幕. 各位国际专家、学者专业的知识、丰富的临床经验都成为了高峰论坛上的亮光. 一场场胶囊内镜未来的对话, 让高峰论坛已经成为胶囊内镜行业的品牌峰会、全球医学盛事.

6 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会胶囊内镜协作组. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间胶囊内镜诊疗工作指导意见. 中华消化内镜杂志 2020; 4: 229-230-231-232 [DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200222-00200]

2 Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Fujisawa G, Odawara N, Kondo R, Tsuboi A, Ishibashi R, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Nakahori M, Tanaka S, Koike K, Tada T. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig Endosc* 2020; 32: 585-591 [PMID: 31441972 DOI: 10.1111/den.13517]

3 Leenhardt R, Vasseur P, Li C, Saurin JC, Rahmi G, Cholet F, Becq A, Marteau P, Histace A, Dray X; CAD-CAP Database Working Group. A neural network algorithm for detection of GI angiectasia during small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 189-194 [PMID: 30017868 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.036]

4 Aoki T, Yamada A, Aoyama K, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, Niikura R, Fujishiro M, Oka S, Ishihara S, Matsuda T, Tanaka S, Koike K, Tada T. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 357-363.e2 [PMID: 30670179 DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.027]

5 Ding Z, Shi H, Zhang H, Meng L, Fan M, Han C, Zhang K, Ming F, Xie X, Liu H, Liu J, Lin R, Hou X. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology* 2019; 157: 1044-1054.e5 [PMID: 31251929 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.025]

6 Xu Y, Zhang W, Ye S, Han Z, Bai Y, Li A, Chen Z, Wan T, Liu S. The evaluation of the OMOM capsule endoscopy with similar pictures elimination mode. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 757-762 [PMID: 25282556 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.05.009]

7 Beg S, Wronska E, Araujo I, González Suárez B, Ivanova E, Fedorov E, Aabakken L, Seitz U, Rey JF, Saurin JC, Tari R, Card T, Ragunath K. Use of rapid reading software to reduce capsule endoscopy reading times while maintaining accuracy. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1322-1327 [PMID: 31981645 DOI: 10.1016/j.gie.2020.01.026]

8 Schlag C, Menzel C, Nennstiel S, Neu B, Phillip V, Schuster T, Schmid RM, von Delius S. Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 889-895 [PMID: 25432532 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.035]

9 Rubin M, Hussain SA, Shalomov A, Cortes RA, Smith MS, Kim SH. Live view video capsule endoscopy enables risk stratification of patients with acute upper GI bleeding in the emergency room: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 786-791 [PMID: 20632097 DOI: 10.1007/s10620-010-1336-9]

10 Nadler M, Eliakim R. The role of capsule endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 87-92 [PMID: 24587821 DOI: 10.1177/1756283X13504727]

11 Gralnek IM, Ching JY, Maza I, Wu JC, Rainer TH, Israelit S, Klein A, Chan FK, Ephrath H, Eliakim R, Peled R, Sung JJ. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2013; 45: 12-19 [PMID: 23254402 DOI: 10.1055/s-0032-1325933]

12 Gutkin E, Shalomov A, Hussain SA, Kim SH, Cortes R, Gray S, Judeh H, Pollack S, Rubin M. Pillcam ESO(®) is more accurate than clinical scoring systems in risk stratifying emergency room patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 193-198 [PMID: 23634183 DOI: 10.1177/1756283X13481020]

13 Chandran S, Testro A, Urquhart P, La Nauze R, Ong S, Shelton E, Philpott H, Sood S, Vaughan R, Kemp W, Brown G, Froomes P. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 891-898 [PMID: 23453185 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.003]

14 Jawaid S, Marya NB, Hicks M, Marshall C, Bhattacharya K, Cave D. Prospective cost analysis of early video capsule endoscopy versus standard of care in non-hematemesis gastrointestinal bleeding: a non-inferiority study. *J Med Econ* 2020; 23: 10-16 [PMID: 31578113 DOI: 10.1080/13696998.2019.1675671]

15 Ching HL, Hale MF, Sidhu R, Beg S, Ragunath K, McAlindon ME. Magnetically assisted capsule endoscopy in suspected acute upper GI bleeding versus esophagogastroduodenoscopy in detecting focal lesions. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 430-439 [PMID: 31082392 DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.248]

16 Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C, Leontiadis GI, Tse F, Sadowski D. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152: 497-514 [PMID: 28063287 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.032]

17 Wang Y, Liao Z, Wang P, Chen J, Guo J, Fu H, Dong Y, Li Z, Du Y. Treatment strategy for video capsule retention by double-balloon enteroscopy. *Gut* 2017; 66: 754-755 [PMID: 27247294 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311952]

18 Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European

Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144-164 [PMID: 30137275 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113]

19 Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-376 [PMID: 25826168 DOI: 10.1055/s-0034-1391855]

20 Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017; 153: 307-323 [PMID: 28600072 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013]

21 Cash BD, Fleisher MR, Fern S, Rajan E, Haithcock R, Kastenberg DM, Pound D, Papageorgiou N, Fernandez-Urien I, Hyman A, Maklansky J, Rex D. 479 A Multicenter, Prospective, Randomized Study Comparing The Diagnostic Yield Of Colon Capsule Endoscopy Versus Computed Tomographic Colonography In A Screening Population. Results Of The Topaz Study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019; 6: AB87-AB88 [DOI: 10.1016/j.gie.2019.04.072]

22 Voska M, Zavoral M, Grega T, Majek O, Martinek J, Tacheci I, Benes M, Vojtechova G, Drastich P, Bures J, Spicak J, Buckova B, Ngo O, Suchanek S. Accuracy of Colon Capsule Endoscopy for Colorectal Neoplasia Detection in Individuals Referred for a Screening Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 5975438 [PMID: 31565052 DOI: 10.1155/2019/5975438]

23 Pecere S, Senore C, Hassan C, Riggi E, Segnan N, Pennazio M, Sprujievnik T, Rondonotti E, Baccarin A, Quintero E, Adrian de Ganzo Z, Costamagna G, Spada C. Accuracy of colon capsule endoscopy for advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 406-414.e1 [PMID: 31629719 DOI: 10.1016/j.gie.2019.09.041]

24 Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Cappello G, Carretero C, Dekker E, Eliakim R, de Haan M, Kaminski MF, Koulaouzidis A, Laghi A, Lefere P, Mang T, Milluzzo SM, Morrin M, McNamara D, Neri E, Pecere S, Pioche M, Plumb A, Rondonotti E, Spaander MC, Taylor S, Fernandez-Urien I, van Hooft JE, Stoker J, Regge D. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline - Update 2020. *Eur Radiol* 2020 [PMID: 33104846 DOI: 10.1007/s00330-020-07413-4]

25 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理与体检专业委员会, 中华医学会消化内镜分会胶囊内镜协作组, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会, 中华医学会健康管理学分会, 海军军医大学(第二军医大学)长海医院, 中国医学科学院肿瘤医院. 中国磁控胶囊胃镜临床应用专家共识(2017,上海). 中华消化内镜杂志 2017; 10: 685-694 [DOI: 10.19538/j.nk2017100106]

26 Zou WB, Hou XH, Xin L, Liu J, Bo LM, Yu GY, Liao Z, Li ZS. Magnetic-controlled capsule endoscopy vs. gastroscopy for gastric diseases: a two-center self-controlled comparative trial. *Endoscopy* 2015; 47: 525-528 [PMID: 25590177 DOI: 10.1055/s-0034-1391123]

27 宋军, 谢小平, 刘俊, 张磊, 侯晓华. 磁控胶囊内镜在37例上消化道疾病患者诊断中的临床应用. 临床内科杂志 2014; 10: 684-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2014.10.010]

28 王吉, 胡梅洁, 孙颖, 蒋荷, 高天. 磁控胶囊内镜在不明原因慢性腹痛中的临床应用价值.胃肠病学 2016; 11: 650-655 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.11.003]

29 王吉, 胡梅洁, 顾玮, 姚睿宏, 高天. 磁控胶囊内镜上消化道检查40例临床分析. 中华消化杂志 2016; 10: 698-700 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.10.013]

30 顾元婷, 朱曙光, 苏松, 杜寒, 于金, 赵朕华, 安薇, 苏晓菊, 赵安静, 廖专, 李兆申. 磁控胶囊内镜500例胃部检查的临床应用分析. 中华消化内镜杂志 2016; 11: 778-783 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.012]

31 李艳, 吴际. 磁控胶囊内镜在上消化道疾病诊断中的应用价值评价. 临床医学工程 2016; 5: 577-578 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.05.0577]

32 Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, Sheng JQ, Ge ZZ, Jiang B, Hou XH, Liu JY, Li Z, Huang QY, Zhao XJ, Li N, Gao YJ, Zhang Y, Zhou JQ, Wang XY, Liu J, Xie XP, Yang CM, Liu HL, Sun XT, Zou WB, Li ZS. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1266-1273.e1 [PMID: 27211503 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.013]

33 郜玉兰, 吴晓倩, 郭磊磊, 聂倩. 磁控胶囊内镜的疾病筛查应用. 中国内镜杂志 2017; 7: 60-65 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.013]

34 Zhao AJ, Qian YY, Sun H, Hou X, Pan J, Liu X, Zhou W, Chen YZ, Jiang X, Li ZS, Liao Z. Screening for gastric cancer with magnetically controlled capsule gastroscopy in asymptomatic individuals. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 466-474.e1 [PMID: 29753039 DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.003]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年2月28日; 29(4): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

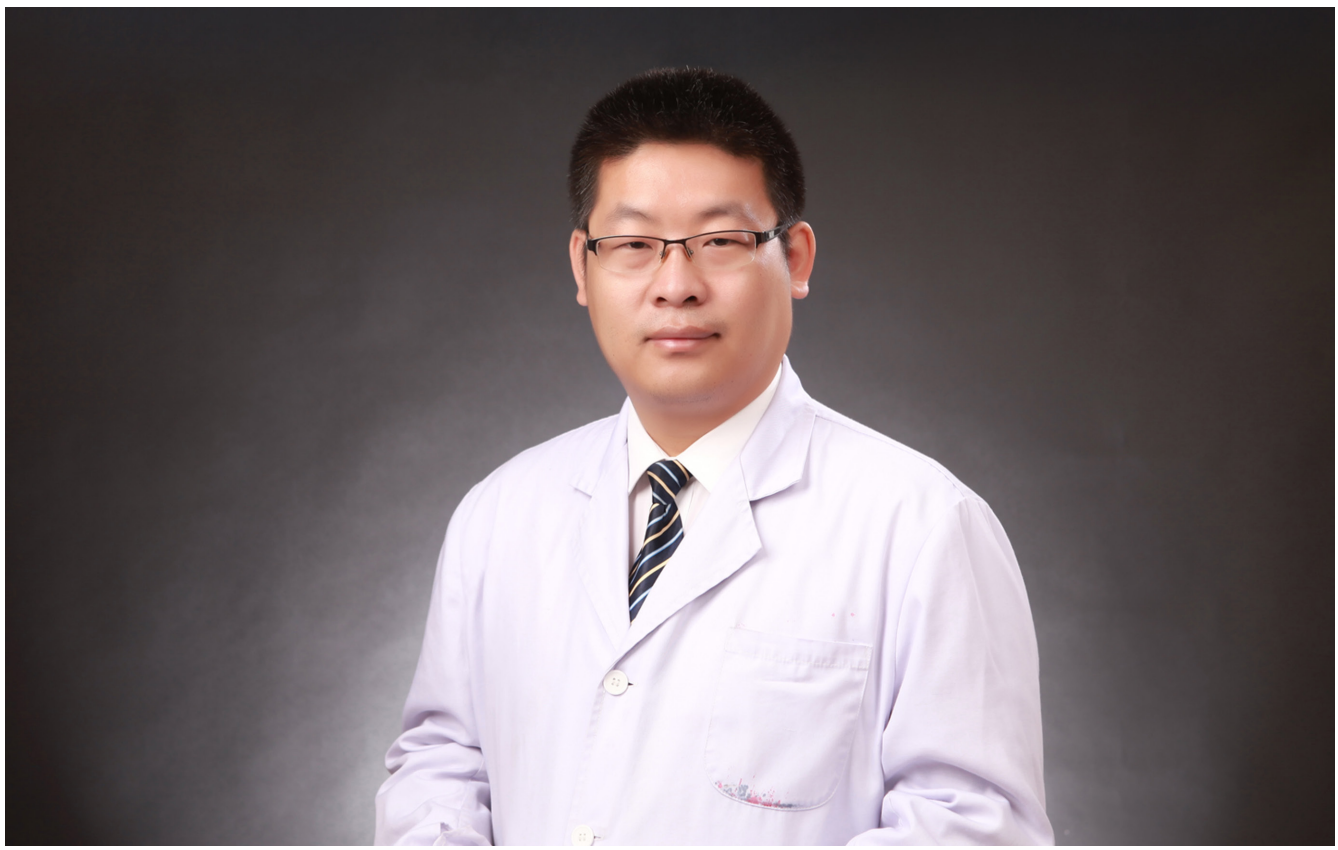
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 8 日　　第 29 卷　　第 5 期　　(Volume 29 Number 5)



5/2021

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 05>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年三月八日 第二十九卷 第五期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年3月8日 第29卷 第5期 (总第673期)

述评

217 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展

杨振, 王腾, 胡良晖

基础研究

223 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探

胡红锋, 詹雅珍, 丁金囡, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华

临床研究

231 配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究

周晴接, 陈玲淑, 潘杰

236 原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义

石光英, 孙昱, 梁星辰, 谢敬东

文献综述

242 EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展

冷雪媛, 范恒

248 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展

靳琦文, 王晓娣

临床实践

256 个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果

陶杭玲, 沈红燕, 汪丹

病例报告

265 十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略

邢国强, 运涛

消　　息

222　《世界华人消化杂志》正文要求
230　《世界华人消化杂志》参考文献要求
235　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
264　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

崔清波, 主任医师, 医学博士, 博士后, 哈尔滨医科大学附属第二医院小儿外科支部书记兼副主任, 开展了无痕手术治疗小儿及新生儿常见病及消化系统疾病(如: 小儿斜疝、新生儿肠闭锁). 中华医学会小儿外科分会小儿内镜学组委员, 黑龙江省医师协会小儿外科分会副主任委员, 哈尔滨市医学会小儿外科分会副主任委员. 获得黑龙江省医疗新技术奖7项, 黑龙江省卫健委科技成果一等奖, 获得中华医学会小儿外科年会优秀论文及手术奖4项, 获得专利1项.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 5 March 8, 2021

EDITORIAL

217 Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis
Yang Z, Wang T, Hu LH

BASIC RESEARCH

223 Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis
Hu HF, Zhan YZ, Ding JN, Guo LY, Jin WF, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

231 Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses
Zhou QJ, Chen LS, Pan J

236 Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus
Shi GY, Sun Y, Liang XC, Xie JD

REVIEW

242 Progress in research of EZH2 in digestive system tumors
Leng XY, Fan H

248 Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease
Jin QW, Wang XD

CLINICAL PRACTICE

256 Psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery
Tao HL, Shen HY, Wang D

CASE REPORT

265 A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy
Xing GQ, Yun T

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qing-Bo Cui, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 8, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

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

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 217-222

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.217

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

述评 EDITORIAL

慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展

杨 振, 王 腾, 胡良皞

杨振, 海军军医大学第一附属医院规培轮转基地 上海市 200433

王腾, 胡良皞, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

杨振, 海军军医大学第一附属医院内科规培生, 目前从事慢性胰腺炎相关临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No.81470883, No.81770635; 上海市青年科技启明星计划, No.17QA1405500; 上海青年拔尖人才计划, No.HZW2016FZ67; 上海市智慧医疗专项, No.2018ZHYL0229.

作者贡献分布: 本文主要由胡良皞指导, 王腾负责文献搜集及修改工作, 杨振撰写完成.

通讯作者: 胡良皞, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学第一附属医院消化内科. lianghao-hu@hotmail.com

收稿日期: 2020-12-04
修回日期: 2020-12-27
接受日期: 2021-01-18
在线出版日期: 2021-03-08

Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis

Zhen Yang, Teng Wang, Liang-Hao Hu

Zhen Yang, Teng Wang, Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770635 (LHH) and No. 81470883 (LHH); Shanghai Rising-Star Program, No. 17QA1405500 (LHH); Shanghai Youth Top-notch Talent Program, No. HZW2016FZ67 (LHH); and Special Foundation for Wisdom Medicine of Shanghai, No. 2018ZHYL0229 (LHH).

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Deputy Chief Physician, Associate Professor, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, No.168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@hotmail.com

Received: 2020-12-04
Revised: 2020-12-27
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-03-08

Abstract

Pain is the main clinical symptom of chronic pancreatitis (CP), as well as the most common cause of patients' recurrent hospitalizations. The management regimen for CP pain needs to be formulated according to the patient's conditions. Lifestyle changes and drug treatment can usually be used as first-line therapy. Conventional analgesics, pancreatic enzymes, and antioxidants are commonly used in treating pain of CP. In recent years, the application of conventional analgesics has been further standardized. Besides, there have been more clinical studies on the treatment of CP pain with pancreatic enzymes or antioxidants. Traditional Chinese medicine has played an increasingly important role in the treatment of CP pain. New drugs such as camostat mesylate are expected to be used in CP pain, though more high-quality studies are still needed to confirm their safety and effectiveness.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Pain; Medical treatment; Pancreatic enzymes; Antioxidants

Citation: Yang Z, Wang T, Hu LH. Progress in pharmacotherapy for alleviating pain of chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.217

摘要

疼痛是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)主要的临床表现, 是患者反复住院最常见的原因. 慢性胰腺炎疼痛的治疗方案需根据患者具体情况综合制定. 生活方式的改变和药物治疗通常可作为初始治疗. 临床上治疗慢性胰腺炎疼痛常用药物包括常规镇痛

药、胰酶、抗氧化剂等. 近年来, 常规镇痛药的应用有了进一步规范, 胰酶、抗氧化剂等药物在慢性胰腺炎疼痛治疗方面有了更多临床研究. 甲磺酸卡莫司他等新药有望用于慢性胰腺炎疼痛的治疗. 中药在慢性胰腺炎治疗中的作用也日益凸显. 本文就慢性胰腺炎疼痛的药物治疗研究进展进行综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胰腺炎; 疼痛; 药物治疗; 胰酶; 抗氧化剂

核心提要: 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)疼痛是导致患者反复住院最常见的原因. 目前运用于临床的药物主要有镇痛药、胰酶、抗氧化剂等. 近年来针对CP疼痛药物治疗开展了相应临床研究, 为指南提供了循证医学证据, 但部分药物如胰酶的有效性尚存争议. 甲磺酸卡莫司他、中药等有望给CP疼痛治疗带来新的希望.

文献来源: 杨振, 王腾, 胡良啅. 慢性胰腺炎疼痛的药物治疗进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 217-222
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/217.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.217

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是以临床上以腹痛为特征, 形态上以胰腺钙化、腺泡萎缩、破坏和间质纤维化为特征, 功能上以外分泌功能不全和内分泌功能不全为特征的慢性炎症性疾病. CP临床表现多样, 其中疼痛是CP患者住院治疗最常见的原因[1].

1999年Ammann等[2]首次提出CP疼痛的AB分型: A型是短期(一般不足10 d)的间歇性复发性疼痛, B型是持续性或频繁发作的疼痛, 每次发作持续时间大于2 mo. 为更好指导患者临床治疗, 上海长海医院消化内科根据病程中是否有急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发作将其分为4型: (1)复发性急性胰腺炎: AP反复发作(大于2次); (2)反复疼痛: 多次疼痛但血淀粉酶无升高; (3)为(1)+(2); (4)慢性胰源性疼痛: 呈持续性(>8 h/d或每次发作持续2 mo以上)或频繁发作性疼痛(>2 次/wk)[3]. 本文就非AP发作的CP疼痛药物治疗进行综述.

1 慢性胰腺炎疼痛机制

CP疼痛机制复杂, 包括氧化应激、炎症刺激、胰管压力增高、神经源性改变等, 且近期研究显示其与神经病变可能更为相关[4].

炎症是CP疼痛的重要原因. 免疫细胞在胰腺实质产生大量细胞因子(如IL-8)及趋化因子, 可导致腺泡细胞破坏及局部缺血, 从而刺激胰腺感觉神经导致疼痛信号传入[5]. CP疼痛也与胰腺中肥大细胞数量增加有关. 肥大细胞产生类胰蛋白酶, 可激活胰腺感觉神经元上蛋白酶活化受体2, 从而增强疼痛信号的传递[6].

CP动物模型及组织病理提示神经源性改变主要有以下方面: (1)神经重塑: CP疼痛患者胰腺组织中可见神经增生和肥大. 而在中枢神经系统, CP疼痛患者内脏疼痛相关的皮质厚度较正常人变薄, 灰质体积减少, 特别是在中央前回和壳核中[7]. (2)神经源性炎症: 相关研究发现[4]促炎症细胞因子(胰蛋白酶、缓激肽、H^+、Ca^{2+}等)使外周痛觉传入神经兴奋阈值降低, 从而使局部神经异常兴奋, 导致脊髓背根神经元合成大量P物质与降钙素基因相关肽, 到达胰腺炎症组织周围, 加重炎症和疼痛. (3)中枢敏化: 主要表现为中枢疼痛阈值下降, 对伤害性刺激应答增强以及感受野扩展, 导致正常组织产生疼痛. 其可能与脊髓胶质细胞过度活化, 抑制通路下调有关[8].

另有研究发现[9]CP疼痛与多个抑郁相关基因(如: *ROBO2*, *CTNND2*, *SGCZ*, *CNTN5*及*BAIAP2*)有相关性. 临床一部分CP疼痛患者使用抗抑郁药治疗有效也能支持该结论.

2 疼痛药物治疗

CP药物治疗有不同种类, 以下分别进行论述.

2.1 常规镇痛药 关于镇痛药用于CP疼痛治疗, 目前没有统一的治疗策略. 我国慢性胰腺炎诊治指南指出[10]CP疼痛治疗应遵循世界卫生组织在1986年提出的癌痛药物三阶梯治疗原则. 第一阶梯常用药物包括对乙酰氨基酚及非甾类抗炎药. 美国胃肠病学院(The American College of Gastroenterology, ACG)指南推荐第一阶梯首选对乙酰氨基酚, 因其不良反应更小[11]. 二阶梯为弱阿片类药物, 如曲马多、可待因、丁丙诺啡. 加拿大慢性非癌性疼痛(chronic non-cancer pain, CNCP)管理指南推荐曲马多、可待因可作为轻中度CNCP一线治疗, 推荐的起始剂量为100-150 mg/d, 最大剂量不超过400 mg/d[12]. 三阶梯为强阿片类药物, 如哌替啶、羟考酮、吗啡. 有文献表明, 哌替啶对于治疗CNCP无益, 因其生物利用度差且可诱发癫痫[13].

美国介入疼痛医师协会指出羟考酮短期治疗CNCP有一定疗效, 但长期应用效果尚不明确[14]. 近期一项横断面研究显示, 长期使用阿片类药物的CNCP患者中, CP患者占21%, 位列第一, 且每日使用平均剂量为189.2 mg吗啡等效剂量(morphine equivalent dose, MED)[15]. 美国疾病预防控制中心(The Center for Disease Control and Prevention, CDC)建议对于慢性疼痛病人, 应尽量避免阿片类药物用量大于90 mg MED/d[16]. 有报道

提出, CP患者阿片类药物滥用比例达3.8%, 故需进一步规范该类药物在CP疼痛治疗中的应用[17].

2.2 辅助镇痛药 近几年关于辅助镇痛药(如普瑞巴林、加巴喷丁、氯胺酮等)的研究很多, 合理使用辅助类镇痛药可有效减少阿片类药物用量[18].

普瑞巴林作为抗惊厥药, 主要作用于突触前神经元, 抑制递质释放. 在荷兰和丹麦共同开展的一项随机对照试验证实了普瑞巴林用于治疗CP疼痛的有效性[19]. 该试验共入组64例CP患者, 34名试验组患者接受了普瑞巴林75 mg 2/d, 3 d增加到150 mg 2/d, 1 wk进一步提高到300 mg 2/d, 继续服药2 wk后逐渐停药. 对照组接受相同剂量的安慰剂. 所有CP患者在药物治疗前后分别接受了定量感觉测试. 结果表明, 普瑞巴林对中枢敏化有抑制作用, 因而对于CP疼痛能起到治疗作用. 丹麦的另一项临床随机对照研究结论显示普瑞巴林治疗CP疼痛缓解率达70%, 而最显著的副作用为头晕, 发生率为38%[20].

另有研究指出普瑞巴林联合抗氧化剂可有效缓解CP疼痛, 降低CP患者病程中的住院概率[21]. 该研究入组了90名CP患者, 均分为2组. 试验组接受普瑞巴林150 mg 2/d(第1周75 mg 2/d)及抗氧化剂(2 g蛋氨酸, 600 μg有机硒, 9000 IUβ-胡萝卜素, 0.54 g抗坏血酸和270 IU生育酚)治疗, 剂量均分为3/d, 治疗8 wk. 对照组接受同等剂量安慰剂(成分为淀粉和乳糖)治疗. 在2 mo时间内, 试验组患者疼痛强度(VAS评分)明显降低(1.3±0.9 *vs* 2±08), 非阿片类镇痛药用药天数优于对照组(54.4±2.9 *vs* 55.7±1.5), 且平均住院次数降低(0.2±0.5 *vs* 0.6±0.7), 因而得出该结论.

2.3 胰酶 关于胰酶用于治疗CP疼痛的有效性一直存在争议. 目前被普遍接受的机制是胰蛋白酶在十二指肠内负反馈抑制胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分泌, 减少胰酶的分泌, 从而降低胰管内压. 有学者指出胰酶种类很关键, 要在十二指肠内负反馈抑制胰酶分泌需使用非肠衣型制剂[22].

美国、日本、欧洲等多个胰腺病学会联合制定的CP疼痛管理共识指出, 大剂量的胰酶可作为缓解CP患者疼痛的初始治疗, 并且推荐与低剂量抗氧化剂联合应用. 关于胰酶的用法与用量问题, 共识建议采用单片胰酶含量不低于25000USP单位的制剂, 每次4-8片, 每日4次[23].

一项Meta分析入组了5项随机对照研究, 4项应用肠衣型胰酶的研究并未发现胰酶治疗能缓解CP疼痛, 仅上文提到的应用非肠衣型胰酶的研究结果为阳性. 通过Meta分析发现胰酶和安慰剂对缓解CP疼痛评分无统计学差异[24]. 目前, ACG及联合欧洲胃肠病学(United European Gastroenterology, UEG)指南均不推荐胰酶用于治疗CP疼痛[11,25]. 所以其临床应用有待进一步研究证实.

2.4 抗氧化剂 CP患者体内抗氧化因子(如维生素E)水平较正常人下降, 这是抗氧化剂治疗CP的理论基础. 英国曼彻斯特一项对30名CP患者的临床队列研究10年随访结果显示抗氧化治疗对缓解CP疼痛无明显作用[26]. 另一项印度开展的随机对照试验则证实了抗氧化剂治疗CP疼痛的有效性[27]. 该试验中71名CP患者接受抗氧化剂治疗(600 g有机硒, 0.54 g抗坏血酸, 9000 IUβ-胡萝卜素, 270 IUα-生育酚及2 g蛋氨酸), 56名对照组患者接受安慰剂治疗, 结果显示试验组每mo疼痛减少天数(7.4±6.8 *vs* 3.2±4, $P<0.01$)及疼痛完全缓解率(32% *vs* 13%, $P<0.01$)均优于对照组.

有两项Meta分析均各纳入了8个临床研究, 结果均显示抗氧化剂一定程度上能缓解CP患者疼痛, 但效果有限[28,29]. 另一项Meta分析发现单独使用抗氧化剂对于缓解CP疼痛无益[30]. 不同指南关于抗氧化剂治疗CP疼痛是否有效也存在争议. ACG推荐对于CP疼痛患者使用抗氧化剂治疗, 但无法提供最佳剂型及剂量[11]. UEG指南则不推荐抗氧化剂治疗[25]. 所以要明确抗氧化剂在CP疼痛治疗中的地位, 仍有赖于后继大量临床试验及基础研究.

2.5 非特异性药物 丝氨酸蛋白酶抑制剂NI-03(甲磺酸卡莫司他)治疗CP疼痛的作用机制目前尚无定论, 但已在日本临床经验性使用. 有研究表明其通过抑制单核细胞和胰腺星状细胞的活性来减轻胰腺纤维化程度, 从而缓解CP疼痛[31]. 有前瞻性队列研究发现接受NI-03和未接受该药治疗的CP患者糖尿病发病率分别为24.3% *vs* 32.7%, 从而推断NI-03能降低CP患者中糖尿病的发生率[32]. 另外, Yamawaki等[33]入组了17例早期CP患者, 发现卡莫司他(300 mg/d)、胰酶(1200 mg/d)及雷贝拉唑(10 mg/d)三联疗法对缓解早期CP疼痛有效($P<0.01$). 此药物目前正在美国进行II期临床试验[34].

生长抑素类似物和CCK拮抗剂均可减少胰液分泌, 但因缺乏大规模临床试验证据, 并未广泛应用于CP疼痛治疗. 早期开展的一项随机对照试验中, 入组了10名CP患者, 使用生长抑素类似物奥曲肽(100 μg 3/d), 结果发现短期奥曲肽使用对缓解CP疼痛无效[35]. 佛罗里达大学一项早期的临床研究发现奥曲肽对于其他药物治疗都无效的CP患者疼痛能起到一定缓解作用, 且推荐剂量为200 μg 3/d[36]. 日本2002年的一项多中心临床研究入组了207名CP患者, 随机被分为四组, 分别接受CCK拮抗剂氯谷胺300、600、1200 mg/d及安慰剂治疗四周, 结果提示疼痛缓解率300 mg组为36%, 600 mg组为59%, 1200 mg组为52%, 对照组为36%($P<0.05$), 该研究提示氯谷胺能缓解CP疼痛, 且推荐剂量为600 mg/d[37]. 近期

一项小鼠实验证实CCK拮抗剂丙谷胺能降低CP模型小鼠胰腺炎症及纤维化基因表达, 为临床应用提供了理论基础[38].

除此之外, 一氧化氮合成酶抑制剂已在CP小鼠模型中被证实有效缓解疼痛, 待下一步临床试验数据完善, 有望为CP疼痛患者药物治疗带来新希望[39].

2.6 中医中药 疾病的分期和病性的虚实是用中药治疗CP需明确的首要问题. 脾胃虚弱证、肝胃不和证及脾胃虚寒证是以腹痛为表现的主要证型. 指南建议[40]中药联合西药治疗, 以中药治疗为主, 逐步过渡至中药代替西药治疗. 脾胃虚弱证推荐参苓白术散、六君子汤、人参健脾丸或四君子丸等. 肝胃不和证可用胡柴疏肝散、柴芍六君丸、逍遥丸或疏肝止痛丸等. 脾胃虚寒证可运用黄芪建中汤、附子建中丸或小建中片等. 另除口服用药, 也可用六合丹、双柏散等外敷治疗.

3 结论

综上, CP疼痛药物治疗与疼痛机制研究紧密相关. 常规镇痛药物在临床应用相对普遍, 但因其不良反应需注意避免滥用. 普瑞巴林等辅助镇痛药物给临床带来了新的选择. 胰酶、抗氧化剂的有效性目前尚存争议, 抗氧化剂的相关研究推荐使用复合剂型. 甲磺酸卡莫司他、一氧化氮合成酶抑制剂等有待更多高质量研究以用于临床规范化治疗. 但目前已了解的疼痛机制及治疗方法尚不能完全缓解患者的症状, 具有一定局限性, 仍需更多高质量的临床研究. 笔者认为, 在CP疼痛患者的临床治疗中, 首先要明确患者是否处于急性发作期, 若是, 治疗原则同AP. 排除急性发作后, 首先推荐大剂量胰酶联合质子泵抑制剂治疗. 若疼痛无明显改善, 再按世界卫生组织的癌痛药物升阶梯原则治疗. 若以上治疗无效, 可进一步行内镜或外科手术治疗. 同时可充分发挥中医中药的优势与特色.

4 参考文献

1 Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1721-1728 [PMID: 28523574 DOI: 10.1007/s10620-017-4605-z]

2 Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001; 40: 368-375 [PMID: 11393404 DOI: 10.2169/internalmedicine.40.368]

3 Li BR, Liao Z, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hao JF, Jiang YY, Hu LH, Li ZS. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 2014; 46: 1092-1100 [PMID: 25251205 DOI: 10.1055/s-0034-1377753]

4 Olesen SS, Krauss T, Demir IE, Wilder-Smith OH, Ceyhan GO, Pasricha PJ, Drewes AM. Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain Rep* 2017; 2: e625 [PMID: 29392239 DOI: 10.1097/pr9.0000000000000625]

5 Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 49-55 [PMID: 31764092 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421]

6 Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, Chari S, Cote G, Davis BM, Frulloni L, Gelrud A, Guda N, Humar A, Liddle RA, Slivka A, Gupta RS, Szigethy E, Talluri J, Wassef W, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Whitcomb DC. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology* 2016; 16: 83-94 [PMID: 26620965 DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.015]

7 Frøkjær JB, Bouwense SA, Olesen SS, Lundager FH, Eskildsen SF, van Goor H, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Reduced cortical thickness of brain areas involved in pain processing in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 434-8.e1 [PMID: 22155560 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.024]

8 Bouwense SA, de Vries M, Schreuder LT, Olesen SS, Frøkjær JB, Drewes AM, van Goor H, Wilder-Smith OH. Systematic mechanism-orientated approach to chronic pancreatitis pain. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 47-59 [PMID: 25574079 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.47]

9 Dunbar E, Greer PJ, Melhem N, Alkaade S, Amann ST, Brand R, Coté GA, Forsmark CE, Gardner TB, Gelrud A, Guda NM, LaRusch J, Lewis MD, Machicado JD, Muniraj T, Papachristou GI, Romagnuolo J, Sandhu BS, Sherman S, Wilcox CM, Singh VK, Yadav D, Whitcomb DC; NAPS2 study group. Constant-severe pain in chronic pancreatitis is associated with genetic loci for major depression in the NAPS2 cohort. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1000-1009 [PMID: 32681239 DOI: 10.1007/s00535-020-01703-w]

10 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州). 中国实用内科杂志 2018; 11 [DOI: 10.19538/j.nk2018110166]

11 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 322-339 [PMID: 32022720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535]

12 Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician* 2011; 57: 1257-1266, e407-e418 [PMID: 22084455]

13 Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 776-783 [PMID: 15222668 DOI: 10.1592/phco.24.8.776.36066]

14 Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown KR, Bruel BM, Bryce DA, Burks PA, Burton AW, Calodney AK, Caraway DL, Cash KA, Christo PJ, Damron KS, Datta S, Deer TR, Diwan S, Eriator I, Falco FJ, Fellows B, Geffert S, Gharibo CG, Glaser SE, Grider JS, Hameed H, Hameed M, Hansen H, Harned ME, Hayek SM, Helm S 2nd, Hirsch JA, Janata JW, Kaye AD, Kaye AM, Kloth DS, Koyyalagunta D, Lee M, Malla Y, Manchikanti KN, McManus CD, Pampati V, Parr AT, Pasupuleti R, Patel VB, Sehgal N, Silverman SM, Singh V, Smith HS, Snook LT, Solanki DR, Tracy DH, Vallejo R, Wargo BW; American Society of Interventional Pain Physicians. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. *Pain Physician* 2012; 15: S1-65 [PMID: 22786448]

15 Lin TC, Ger LP, Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Wang JO, Ho ST. Long-term use of opioids in 210 officially registered patients with chronic noncancer pain in Taiwan: A cross-sectional study. *J Formos Med Assoc* 2017; 116: 257-265 [PMID: 28024664

DOI: 10.1016/j.jfma.2016.10.015]
16 Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A. [CDC guidelines for prescribing opioids for chronic pain]. *Semergen* 2017; 43: e53-e54 [PMID: 27342625 DOI: 10.1016/j.semerg.2016.04.013]
17 Olesen SS, Poulsen JL, Broberg MC, Madzak A, Drewes AM. Opioid treatment and hypoalbuminemia are associated with increased hospitalisation rates in chronic pancreatitis outpatients. *Pancreatology* 2016; 16: 807-813 [PMID: 27320721 DOI: 10.1016/j.pan.2016.06.004]
18 Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 499-512 [PMID: 32798493 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31318-0]
19 Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e42096 [PMID: 22879908 DOI: 10.1371/journal.pone.0042096]
20 Olesen AE, Broens S, Olesen SS, Niesters M, van Velzen M, Drewes AM, Dahan A, Olofsen E. A Pragmatic Utility Function to Describe the Risk-Benefit Composite of Opioid and Nonopioid Analgesic Medication. *J Pharmacol Exp Ther* 2019; 371: 416-421 [PMID: 30442653 DOI: 10.1124/jpet.118.253716]
21 Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, Rajesh BS, Abdulbasith KM, Vijayakumar C, Palanivel C, Pazhanivel M, Kate V. Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig Dis Sci* 2020 [PMID: 33206270 DOI: 10.1007/s10620-020-06711-7]
22 Ketwaroo GA, Graham DY. Rational Use of Pancreatic Enzymes for Pancreatic Insufficiency and Pancreatic Pain. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1148: 323-343 [PMID: 31482505 DOI: 10.1007/978-981-13-7709-9_14]
23 Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 720-731 [PMID: 28734722 DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006]
24 Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 8541839 [PMID: 27446871 DOI: 10.1155/2016/8541839]
25 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]
26 Rupasinghe SN, Siriwardena AK. Long-term outcome of patients with chronic pancreatitis treated with micronutrient antioxidant therapy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 209-214 [PMID: 28381387 DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60128-5]
27 Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 149-159.e2 [PMID: 18952082 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.028]
28 Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015; 44: 812-818 [PMID: 25882696 DOI: 10.1097/mpa.0000000000000327]
29 Talukdar R, Murthy HV, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2015; 15: 136-144 [PMID: 25648074 DOI: 10.1016/j.pan.2015.01.003]
30 Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS, Li YQ, Wang W, Wu SX. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: 521-532 [PMID: 24284838]
31 Emori Y, Mizushima T, Matsumura N, Ochi K, Tanioka H, Shirahige A, Ichimura M, Shinji T, Koide N, Tanimoto M. Camostat, an oral trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of a superoxide dismutase inhibitor in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 895-899 [PMID: 15946137 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03826.x]
32 Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, Naruse S, Kuroda Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42: 291-297 [PMID: 17464458 DOI: 10.1007/s00535-006-1996-6]
33 Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, Agawa S, Higuchi K, Murakami M, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Kodaka Y, Ueki N, Gudis K, Kawamoto C, Iwakiri K. Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. *Digestion* 2019; 99: 283-292 [PMID: 30391941 DOI: 10.1159/000492813]
34 Ramsey ML, Nuttall J, Hart PA; TACTIC Investigative Team. A phase 1/2 trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of NI-03 in patients with chronic pancreatitis: study protocol for a randomized controlled trial on the assessment of camostat treatment in chronic pancreatitis (TACTIC). *Trials* 2019; 20: 501 [PMID: 31412955 DOI: 10.1186/s13063-019-3606-y]
35 Malfertheiner P, Mayer D, Büchler M, Domínguez-Muñoz JE, Schiefer B, Ditschuneit H. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide. *Gut* 1995; 36: 450-454 [PMID: 7698708 DOI: 10.1136/gut.36.3.450]
36 Singh VV, Toskes PP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 110-116 [PMID: 12631450 DOI: 10.1007/s11894-003-0079-6]
37 Shiratori K, Takeuchi T, Satake K, Matsuno S; Study Group of Loxiglumide in Japan. Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan. *Pancreas* 2002; 25: e1-e5 [PMID: 12131781 DOI: 10.1097/00006676-200207000-00003]
38 Nadella S, Ciofoaia V, Cao H, Kallakury B, Tucker RD, Smith JP. Cholecystokinin Receptor Antagonist Therapy Decreases Inflammation and Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1376-1384 [PMID: 31598921 DOI: 10.1007/s10620-019-05863-5]
39 Demir IE, Heinrich T, Carty DG, Saricaoglu ÖC, Klauss S, Teller S, Kehl T, Mota Reyes C, Tieftrunk E, Lazarou M,

Bahceci DH, Gökcek B, Ucurum BE, Maak M, Diakopoulos KN, Lesina M, Schemann M, Erkan M, Krüger A, Algül H, Friess H, Ceyhan GO. Targeting nNOS ameliorates the severe neuropathic pain due to chronic pancreatitis. *EBioMedicine* 2019; 46: 431-443 [PMID: 31401195 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.055]

40 中华中医药学会脾胃病分会, 刘凤斌, 胡玲, 陈苏宁, 唐旭东, 劳绍贤, 陈斌, 李培武, 侯政昆, 庄昆海, 文艺, 姚思梦, 黄远程, 张长荣, 温艳东, 王凤云, 吕林. 消化系统常见病急性胰腺炎中医诊疗指南(基层医生版). 中华中医药杂志 2020; 4

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 223-230

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.223

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

基础研究 BASIC RESEARCH

瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探

胡红锋, 詹雅珍, 丁金囡, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华

胡红锋, 詹雅珍, 丁金囡, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华, 绍兴市中心医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

胡红锋, 本科, 副主任医师, 研究方向为炎症性肠病.

作者贡献分布: 胡红锋负责立项设计课题和主导实际操作; 詹雅珍、丁金囡、郭绿云、金伟芳、章兴华负责资料收集、材料提供和后期服务.

通讯作者: 胡红锋, 本科, 副主任医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号绍兴市中心医院消化科. shitui876@163.com

收稿日期: 2020-12-18
修回日期: 2021-01-03
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-08

Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis

Hong-Feng Hu, Ya-Zhen Zhan, Jin-Nan Ding, Lv-Yun Guo, Wei-Fang Jin, Xing-Hua Zhang

Hong-Feng Hu, Ya-Zhen Zhan, Jin-Nan Ding, Lv-Yun Guo, Wei-Fang Jin, Xing-Hua Zhang, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Feng Hu, Bachelor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, No. 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. shitui876@163.com

Received: 2020-12-18
Revised: 2021-01-03
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-08

Abstract

BACKGROUND

Daphnein is the first new drug in China. In addition to the treatment of cardiovascular diseases and coronary heart disease, daphnein also has anti-inflammatory, anti-apoptosis, analgesia, and immunity-enhancing activities. Some studies have reported that daphnetin may inhibit the activities of cyclooxygenase and 5-ester oxidase and produce anti-inflammatory and anti-allergic reactions by inhibiting the synthesis of prostaglandin and leukotriene.

AIM

To explore the efficacy of daphnetin in the treatment of colitis, and observe its effect on the composition of microbiota and the balance of regulatory T cells (Treg)/helper Th17 cells (Th17).

METHODS

One hundred and eight patients with ulcerative colitis (UC) admitted to our hospital from June 2017 to November 2019 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 54 cases in each group. Both groups were given conventional Western medicine treatment, and the observation group was additionally given daphnetin. The total effective rate, Baron endoscopic score, Geboes mucosal histology score, modified Mayo activity index, intestinal flora distribution, Treg/Th17 balance changes [$CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg, interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor β (TGF-β), $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$ Th17, interleukin-17 (IL-17), and interleukin-21 (IL-21)], the simplified Chinese version of the Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Scale (IBDQ) score, and adverse reactions of the two groups were compared.

RESULTS

The total effective rate of the observation group was 90.74%, which was higher than that of the control group (70.37%; $P < 0.05$). Baron endoscopy score, Geboes mucosal histology score, and modified Mayo activity index of the observation group after treatment were

significantly lower than those of the control group (P < 0.05). The numbers of *E. coli*, *Bacteroides*, and *Enterococcus* in the observation group were significantly lower and those of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05). $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg, IL-10, and TGF-β were significantly higher and $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$ Th17, IL-17, and IL-21 were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The scores of emotional ability, intestinal symptoms, social ability, and systemic symptoms on the IBDQ scale were significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Daphnetin can promote the healing of the intestinal mucosa of UC patients by modulating the microbiome composition and Treg/Th17 balance and effectively improve the patient's condition and quality of life, which is safe and reliable.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Daphnetin; Microbiome composition; Treg/Th17 balance; Colitis; Mucosal healing; Quality of life

Citation: Hu HF, Zhan YZ, Ding JN, Guo LY, Jin WF, Zhang XH. Clinical observation and preliminary study of mechanism of daphnetin in improving therapeutic effects for colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 223-230
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.223

摘要

背景

瑞香素为我国首创的新药, 除了用于对心血管和冠心病等疾病的治疗外, 还具有抗炎、抗细胞凋亡、镇痛, 增强免疫等功能. 有研究报道, 瑞香素可能有抑制环氧化酶和5-酯氧化酶活性作用, 还可能通过抑制前列腺素和白三烯合成, 产生抗炎和抗变态反应.

目的

探讨瑞香素治疗结肠炎的疗效, 并观察其对微生物群组成和调节性T细胞(Treg)/辅助性Th17细胞(Th17)平衡的改善作用.

方法

选取2017-06/2019-11我院收治的108例溃疡性结肠炎患者, 简单随机化分为两组, 各54例. 对照组给予西医常规治疗, 观察组在此基础上加用瑞香素. 比较两组总有效率、治疗前后Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数、肠道菌群分布、Treg/Th17平衡变化[$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、白介素-10 (IL-10)、转化生长因子β(TGF-β)、$CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17、白介素-17(IL-17)、白介素-21(IL-21)], 简体中文版炎症性肠病生存质量量表(IBDQ)评分、不良反应.

结果

观察组总有效率为90.74%, 高于对照组的70.37% (P<0.05); 观察组治疗后Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数低于对照组(P<0.05); 观察组治疗后大肠杆菌、拟杆菌、肠球菌低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、IL-10、TGF-β高于对照组, $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17、IL-17、IL-21低于对照组($P$<0.05); 观察组治疗后IBDQ量表情感能力、肠道症状、社会能力、全身症状评分均高于对照组(P<0.05).

结论

瑞香素能通过调节微生物群组成和Treg/Th17平衡, 促进患者肠黏膜愈合, 有效改善患者病情, 提高患者生活质量, 且安全可靠.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 瑞香素; 微生物群组成; 调节性T细胞/辅助性Th17细胞平衡; 结肠炎; 黏膜愈合; 生活质量

核心提要: 目前对于结肠炎的治疗周期较长, 复发率较高, 且常伴随肠道菌群平衡的失调, 而提取自长白瑞香的瑞香素除了常被用于冠心病、闭塞性血管疾病的治疗, 还具有抗炎、抗细胞凋亡的功能, 且在肠道菌群失调、调节性T细胞/辅助性Th17细胞失衡、在UC发病与病情进展中起到重要作用.

文献来源: 胡红锋, 詹雅珍, 丁金囡, 郭绿云, 金伟芳, 章兴华. 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 223-230
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/223.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.223

0 引言

结肠炎是由各种原因引起的结肠炎症性疾病, 其中溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率较高, 是最常见的结肠炎之一, 可引起腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等, 且病程漫长, 常反复发作, 严重影响患者工作、生活, 治疗难度较大, 因此研究其安全有效疗法意义重大[1]. 目前西医处理UC常采用美沙拉嗪、益生菌等, 能在一定程度上缓解患者临床症状[2,3], 但笔者长期临床工作经验发现, 单纯依赖美沙拉嗪、益生菌

部分患者难以获得满意疗效. 长白瑞香辛、温, 归心、肝、肺三经, 可舒筋活络、活血化瘀、消肿利咽等. 瑞香素提取自长白瑞香, 为我国首创的新药, 因具有扩张冠状血管、增加冠脉血流量、减少心肌耗氧量等作用, 被用于冠心病、闭塞性血管疾病的治疗[4]. 新近的研究发现, 瑞香素还具有抗炎、抗细胞凋亡的功能[5]. 本研究前期小样本量的预试验表明, 瑞香素应用于以慢性炎症为特征的UC患者, 具有有效性与可行性, 但仍需大样本量、前瞻性报道的进一步论证. 研究表明, 肠道菌群失调、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)/辅助性Th17细胞(The helper 17 cells, Th17)失衡、在UC发病与病情进展中起到重要作用[6,7]. 而瑞香素能否通过以上两途径改善UC尚不明确. 鉴于此本研究选取108例UC患者, 首次从调节微生物群组成和Treg/Th17平衡等角度, 探讨瑞香素治疗UC的疗效及机制.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-11我院收治的108例UC患者, 简单随机化分为两组, 各54例, 两组年龄22-66岁. 组间年龄、性别、体质量指数、病程、饮酒史、吸烟史、病变位置、改良Truelove疾病严重程度、合并疾病等资料均衡可比(P>0.05), 见表1. 本研究获我院伦理委员会审核通过, 患者充分知情同意, 并自愿签署同意书.

纳入、排除标准: (1)纳入标准: 西医符合UC诊断标准[8]; 处于疾病活动期; 中医符合湿热瘀阻证诊断标准[9], 主证见腹部冷痛、腹泻黏液脓血便、里急后重, 次症见肛门灼热、口干口苦、小便短赤, 舌红苔黄厚腻或舌淡红苔薄黄, 脉弦细、滑数、濡数, 具备主症及≥1项次症即可确诊; 入组前2周无相关药物治疗史; 无相关药物过敏史; 年龄≥18岁; 改良Truelove疾病严重程度为轻中度患者; (2)排除标准: 合并结肠癌者等恶性肿瘤者; 哺乳期、备孕期、妊娠期患者; 伴有肠穿孔者; 中毒性巨结肠者; 肠梗阻者; 过敏体质者; 认知障碍、精神疾患者; 肝肾功能不全者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予西医常规治疗. 美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148) 1.0 g/次, 4次/d, 口服; 双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司, 国药准字S20060010) 420 mg/次, 3次/d, 口服.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上加用瑞香素胶囊(长春迪瑞制药有限公司, 国药准字H22024495) 0.45 g/次, 3次/d, 口服, 餐后服用. 两组均治疗3 mo.

两组均在治疗前告知患者干预目的、意义, 并告知患者严格遵医接受治疗, 疗程完成后, 先对患者用药情况进行一对一评估, 若有不遵医用药者, 予以剔除.

1.2.3 临床疗效评价[9]: 主证见腹部冷痛、腹泻黏液脓血便、里急后重, 次症见肛门灼热、口干口苦、小便短赤, 均采用0、1、2、3分评分法, 依次表示无、轻、中、重度, 总积分取各项之和, 疗效指数 = (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%. 临床缓解: 疗效指数≥95%; 显效: 疗效指数70%-94%; 有效: 疗效指数30%-69%; 无效: 疗效指数<30%. 总有效率 = (临床缓解+显效+有效)/总例数×100%.

1.3 观察指标 (1)比较两组治疗后总有效率; (2)比较两组治疗前后Baron内镜评分[10]、Geboes黏膜组织学评分[11]、改良Mayo活动指数[12]: 其中Baron内镜评分范围0-3分, Geboes黏膜组织学分为0-5级, 两者分值越高, 黏膜愈合越差; 改良Mayo活动指数包括腹泻、出血、黏膜表现、医师评估病情, 共12分, 分值越高, 病情越严重; (3)比较两组治疗前后肠道菌群分布: 大肠杆菌、肠球菌、拟杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌, 采集新鲜粪便标本, 采用光冈氏法分析; (4)比较两组治疗前后Treg/Th17平衡变化: $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)、$CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17、白介素-17(interleukin-17, IL-17)、白介素-21(interleukin-21, IL-21), 采用流式细胞仪(美国BD公司vantage型)检测$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、$CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17, 采用全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司DXC800型)与美国罗氏公司酶联免疫吸附法试剂盒检测IL-10、TGF-β、IL-17、IL-21; (5)比较两组治疗前后生活质量: 采用简体中文版炎症性肠病生存质量量表(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)[13]评估, 包括情感能力(12个问题)、肠道症状(10个问题)、社会能力(5个问题)、全身症状(5个问题)4个方面, 各问题采用1-7分评分法, 分值与生活质量成正比; (6)比较两组不良反应.

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据, 计量资料采取Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以(mean±SD)表示, 采用t检验, 计数资料用n(%)表示、χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后积分、疗效 两组均完成治疗, 无脱落病例, 主观诉说无不遵医行为. 两组治疗后积分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组(P<0.05); 观察组总有效率为90.74%, 高于对照组的70.37%(P<0.05). 见表2、3.

2.2 Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良

表 1　两组人口学资料、病变位置、改良Truelove疾病严重程度、合并疾病对比

资料	观察组(n = 54)	对照组(n = 54)	t/χ^2	P
年龄(岁)	41.28 ± 9.55	40.97 ± 9.31	0.171	0.865
性别(女/男)	24/30	26/28	0.149	0.700
体质量指数(kg/m^2)	22.35 ± 2.20	22.29 ± 2.17	0.143	0.887
病程(年)	5.24 ± 1.26	5.18 ± 1.19	0.254	0.800
饮酒史	31 (57.41)	27 (50.00)	0.596	0.440
吸烟史	25 (46.30)	20 (37.04)	0.952	0.329
病变位置				
直肠	10 (18.52)	14 (25.93)	1.171	0.557
乙状结肠	29 (53.70)	24 (44.44)		
降结肠	15 (27.78)	16 (29.63)		
改良Truelove疾病严重程度				
轻度	12 (22.22)	15 (27.78)	0.444	0.505
中度	42 (77.78)	39 (72.22)		
合并疾病				
高脂血症	6 (11.11)	3 (5.56)	0.485	0.486
糖尿病	8 (14.81)	5 (9.26)	0.787	0.375
心脏病	3 (5.56)	1 (1.85)	0.260	0.610
高血压	2 (3.70)	4 (7.41)	0.177	0.674

表 2　两组治疗前后积分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分	t	P
观察组	54	12.14 ± 3.01	4.67 ± 1.89	15.445	<0.001
对照组	54	11.85 ± 4.17	6.91 ± 2.03	7.827	<0.001
t		0.414	5.935		
P		0.679	<0.001		

表 3　两组疗效比较n(%)

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效	总有效率
观察组	54	21 (38.89)	20 (37.04)	8 (14.81)	5 (9.26)	49 (90.74)
对照组	54	9 (16.67)	19 (35.19)	10 (18.52)	16 (29.63)	38 (70.37)
χ^2						7.153
P						0.008

Mayo活动指数 治疗前组间Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数低于对照组(P<0.05). 见表4.

2.3 肠道菌群分布变化 治疗前组间肠道菌群分布比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后大肠杆菌、拟杆菌、肠球菌低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组(P<0.05). 见表5.

2.4 Treg/Th17平衡变化 组间治疗前Treg/Th17各指标比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$Treg、IL-10、TGF-β高于对照组, CD3$^+$CD4$^+$IL-17A$^+$Th17、IL-17、IL-21低于对照组(P<0.05). 见表6.

2.5 IBDQ评分 治疗前组间IBDQ量表各维度评分比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后IBDQ量表情感能力、肠道症状、社会能力、全身症状评分均高于对照组(P<0.05). 见表7.

2.6 不良反应 观察组不良反应发生率(3.70%)与对照组(7.41%)比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 两组不良反

表 4　两组Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	Baron内镜评分		Geboes黏膜组织学评分		改良Mayo活动指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	54	2.15 ± 0.24	0.54 ± 0.17	3.25 ± 0.24	1.02 ± 0.15	6.59 ± 1.28	2.77 ± 1.02
对照组	54	2.18 ± 0.21	0.87 ± 0.19	3.20 ± 0.26	1.39 ± 0.17	6.64 ± 1.15	3.94 ± 0.96
t		0.691	9.512	1.038	11.993	0.214	6.138
P		0.491	<0.001	0.301	<0.001	0.831	<0.001

表 5　两组肠道菌群分布变化比较(mean ± SD, lgCFU/g)

时间	组别	例数	大肠杆菌	拟杆菌	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠球菌
治疗前	观察组	54	10.92 ± 2.61	12.59 ± 2.70	8.62 ± 1.05	9.65 ± 1.33	10.26 ± 2.31
	对照组	54	10.81 ± 2.49	12.48 ± 2.63	8.57 ± 1.12	9.57 ± 1.29	10.19 ± 2.27
	t		0.224	0.215	0.239	0.317	0.159
	P		0.823	0.831	0.811	0.752	0.874
治疗后	观察组	54	4.64 ± 0.75	6.49 ± 1.15	15.44 ± 2.16	17.52 ± 2.49	5.02 ± 1.03
	对照组	54	4.18 ± 0.62	7.95 ± 1.07	13.86 ± 2.07	15.11 ± 2.27	6.87 ± 1.12
	t		3.474	6.830	3.881	5.256	8.934
	P		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6　两组调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)/辅助性Th17细胞(The helper 17 cells, Th17)平衡变化比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg (%)	IL-10 (ng/mL)	TGF-β (ng/L)	$CD3^+CD4^+IL-17A^+$Th17 (%)	IL-17 (ng/L)	IL-21 (pg/mL)
治疗前	观察组	54	3.76 ± 0.56	20.56 ± 9.27	10.05 ± 2.23	3.56 ± 0.44	36.46 ± 4.69	155.80 ± 11.63
	对照组	54	3.80 ± 0.54	20.14 ± 9.05	9.97 ± 2.18	3.60 ± 0.45	36.57 ± 5.12	153.97 ± 10.88
	t		0.378	0.238	0.189	0.467	0.116	0.844
	P		0.706	0.812	0.851	0.641	0.908	0.400
治疗后	观察组	54	5.21 ± 0.62	32.26 ± 8.25	16.08 ± 2.47	1.99 ± 0.28	31.42 ± 3.26	130.44 ± 10.28
	对照组	54	4.19 ± 0.57	28.74 ± 7.88	14.63 ± 2.28	2.69 ± 0.31	33.51 ± 3.15	138.59 ± 9.27
	t		8.899	2.267	3.170	12.314	3.388	4.327
	P		<0.001	0.025	0.002	<0.001	0.001	<0.001

应均为轻度, 可耐受, 给予饮食调整指导后, 无持续发生情况, 未影响用药. 见表8.

3 讨论

近年来随着饮食结构、环境变化、生活习惯改变、诊断技术的提高等, UC发病率逐年升高[14]. 加之现阶段UC尚缺乏特效疗法, 使其成为临床常见且棘手的问题. 本研究首次采用瑞香素联合西医常规治疗UC, 结果显示观察组总有效率、治疗后IBDQ量表情感能力、肠道症状、社会能力、全身症状评分高于对照组, 治疗后Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数低于对照组, 表明瑞香素治疗UC, 能促进患者肠黏膜愈合, 有效改善患者病情, 提高生活质量. 中医学中无UC病名, 根据其症状体征可归属于“泄泻”、“肠澼”等, 病机多由饮食不节, 损伤脾胃, 脾弱气虚, 脾运失司, 不能运化水湿, 致使湿邪停于内, 蕴结肠中, 加之气虚日久, 血行无力, 因湿而滞, 遇热而结, 郁化热毒, 下注肠道, 壅塞气血; 血瘀形成后, 可阻滞气血, 气滞血瘀互为因果, 瘀血内留, 又可造成脾胃运化失司, 气虚更甚, 瘀血愈聚, 形成恶性循环, 从而造成病程迁延难愈, 以致肠腑气血凝滞, 肉腐血败而成痈疡, 下痢赤白. 可见脾胃虚弱, 瘀血内停, 血不归经是UC主要病机, 其中脾胃虚弱是发病之本, 瘀毒是致病之标, 其中标实是发病关键, 故治疗的关键在于活血化瘀. 瑞香素具有活血化瘀之功效, 化瘀使瘀血祛, 新血生, 肠络活, 一方面为组织的修复和再生创造条件, 另一方面, 化瘀行血, 解除瘀血内停的现象, 可阻断脾胃虚弱与血瘀的恶性循环, 促进脾胃功能修复和恢复, 使其各司其职, 升降复常, 故适宜用于UC的治疗. 同时中医学中UC发病还与湿毒内蕴肠腑、熏蒸肠道有关, 导致肠络受损, 血败肉

表 7　两组IBDQ评分比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	例数	情感能力	肠道症状	社会能力	全身症状
治疗前	观察组	54	51.26 ± 6.39	35.61 ± 7.02	17.36 ± 5.94	15.82 ± 6.17
	对照组	54	50.78 ± 7.21	34.95 ± 7.14	17.11 ± 5.75	15.76 ± 6.39
	t		0.366	0.484	0.222	0.050
	P		0.715	0.629	0.825	0.961
治疗后	观察组	54	69.54 ± 7.28	56.01 ± 5.23	26.44 ± 6.29	27.22 ± 4.16
	对照组	54	62.77 ± 8.33	48.56 ± 5.79	22.14 ± 5.08	21.94 ± 4.52
	t		4.497	7.017	3.908	6.316
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 8　两组不良反应比较*n* (%)

组别	例数	口干	胃部不适	头晕	不良反应发生率
观察组	54	1 (1.85)	1 (1.85)	0 (0)	2 (3.70)
对照组	54	0 (0)	3 (5.56)	1 (1.85)	4 (7.41)
χ^2					0.177
P					0.674

腐, 化为脓血而下. 瑞香素除散瘀外, 还具有利湿解毒之功效, 促进受损肠络的修复, 并能与瑞香素祛瘀的作用协同, 健脾调气, 标本同治. 现代医学认为, 瑞香素具有抗发炎、抗微生物、抗氧化等性能, 能从多靶点、多途径改善UC患者病情[15]. 且以往资料显示, UC患者常存在凝血-抗凝系统失衡, 表现为血液高凝状态[16]. 而瑞香素是一种天然香豆素衍生物, 具有抗凝作用, 还能通过改善血液高凝状态缓解UC患者病情[17].

人体肠道内寄生着大量且种类繁多的微生物, 形成肠道黏膜屏障, 参与人体多项生理活动及代谢, 与人类的健康和疾病紧密相关, 其中部分细菌及其代谢产物能通过与受体结合、刺激炎症因子分泌等, 引起炎症反应, 参与UC发病[18]. 炎症性肠病小鼠肠道菌群与正常小鼠存在明显差异, 而给予用酵母衍生的复杂饮食多糖进行预处理, 可抑制肠道炎症, 改变微生物群组成, 改善小鼠症状, 提示纠正肠道菌群有利于促进病情的缓解[19,20]. 本研究显示, 观察组治疗后大肠杆菌、拟杆菌、肠球菌低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组, 提示瑞香素能调节UC患者肠道微生物群组成, 这可能是其发挥抗UC疗效的一个机制. 分析其原因可能是, 瑞香素通过抗炎、抗凝、抗氧化应激等作用, 改善了肠道微环境, 使其适宜于有益菌的生长, 并遏制有害菌的繁殖, 从而改善肠道菌群组成. 肠道菌群紊乱的纠正, 可控制UC患者肠道炎症反应, 并有利于结肠上皮化, 从而发挥抗UC效果[21].

T淋巴细胞是免疫反应的主要效应细胞, 大量$CD4^+$ T细胞聚集于肠道黏膜是UC显著特征之一[22]. Treg、Th17均由$CD4^+$ T细胞分化而来, Treg/Th17免疫轴是近年来UC领域研究的一个热点, 报道显示, UC中Treg/Th17降低, 平衡向Th17偏移[23]. Treg细胞可抑制肠黏膜炎症反应, Th17可促进肠道炎症, 故Treg/Th17失衡成为UC的重要发病诱因. $CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg是Treg的标志分子, IL-10是Treg的细胞因子, 可反映Treg. TGF-β可促进Treg生长于分化. $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17是Th17的主要形式, 可反映Th17. IL-17是Th17细胞因子, 可作为反映Th17的一个指标. IL-21对Th17具有增长和促进功能. 本研究显示, 观察组治疗后$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、IL-10、TGF-β高于对照组, $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17、IL-17、IL-21低于对照组, 提示瑞香素可纠正Treg/Th17失衡状态, 这可能是其发挥疗效的另一机制. 在炎症性肠病动物模型中, 瑞香素可改变肠道葡聚糖的组成与硫酸葡聚糖钠处理小鼠的代谢谱, 增强Treg细胞功能, 减弱Th17细胞功能, 本研究观点与之相似, 佐证了瑞香素调节Treg/Th17平衡的作用[24]. 但其详细机制尚不清楚, 结合资料推测, 瑞香素调节微生物群组成的作用, 可恢复肠道防御功能和免疫调节功能, 并通过调控$CD4^+$ T细胞分化纠正Treg/Th17失衡. 本研究不足之处在于, 研究点较为新颖, 缺乏大量相似报道的论证, 因此结果的可靠性仍有待后续研究的进一步验证, 且本文设置了2组, 未设置单独瑞香素干预的组别, 是本研究另一不足, 故单独应用瑞香素治疗UC

的效果尚有待后续的探讨与论证.

4 结论

综上所述, 瑞香素能通过调节微生物群组成和Treg/Th17平衡, 促进患者肠黏膜愈合, 有效改善患者病情, 提高患者生活质量, 且安全可靠.

文章亮点

实验背景

结肠炎在消化道疾病中发病率较高, 西药的治疗治愈周期长, 复发率较高. 中药提取物具有副作用小, 机体的综合调节和改善具有积极地作用, 中西结合治疗目前成为治疗的热点. 瑞香素除近期被研究证实还具有抗炎、抗细胞凋亡的功能.

实验动机

本研究选取大样本的UC患者, 首次从调节微生物群组成和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)/辅助性Th17细胞(The helper 17 cells, Th17)平衡等角度, 探讨瑞香素治疗UC的疗效及机制.

实验目标

通过瑞香素的治疗, 可恢复肠道防御功能和免疫调节功能, 并通过调控$CD4^+$ T细胞分化纠正Treg/Th17失衡, 为结肠炎患者的根本治愈具有进一步的意义.

实验方法

本文采用了临床实验、观察和调查等方法进行研究. 优势在于中药提取物与传统西药治疗相结合, 通过改善肠道微生菌群的环境, 提高机体免疫功能, 达到从根本上治愈顽固结肠炎的目的.

实验结果

本研究发现治疗后, 观察组总有效率高于对照组, 观察组Baron内镜评分、Geboes黏膜组织学评分、改良Mayo活动指数低于对照组, 观察组大肠杆菌、拟杆菌、肠球菌低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组, 观察组$CD4^+CD25^+Foxp3^+$Treg、IL-10、TGF-β高于对照组, $CD3^+CD4^+IL\text{-}17A^+$Th17、IL-17、IL-21低于对照组, 观察组IBDQ量表情感能力、肠道症状、社会能力、全身症状评分均高于对照组.

实验结论

瑞香素能通过调节微生物群组成和Treg/Th17平衡, 促进患者肠黏膜愈合, 有效改善患者病情, 提高患者生活质量, 且安全可靠.

展望前景

本研究不足之处在于, 缺乏大量相似报道的论证, 因此结果的可靠性仍有待后续同行的研究发表报道, 进行共同的验证.

5 参考文献

1 Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL; Mexican Consensus on Ulcerative Colitis Working Group. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex* 2018; 83: 144-167 [DOI: 10.1016/j.rgmxen.2018.04.001]

2 黄林生, 沈通一, 施嫣红, 秦环龙. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊对溃疡性结肠炎患者肠道菌群的影响. 中国微生态学杂志 2018; 30: 57-61

3 邓国孙. 美沙拉嗪联用高压氧治疗溃疡性结肠炎患者临床疗效及血清免疫学指标的变化. 中华航海医学与高气压医学杂志 2018; 25: 359-363 [DoI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2018.06.005]

4 Zhi J, Duan B, Pei J, Wu S, Wei J. Daphnetin protects hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-induced injury. *J Cell Biochem* 2019; 120: 4132-4139 [PMID: 30260007 DOI: 10.1002/jcb.27698]

5 Chen X, Kuang N, Zeng X, Zhang Z, Li Y, Liu W, Fu Y. Effects of daphnetin combined with Bcl2-siRNA on antiapoptotic genes in synovial fibroblasts of rats with collagen-induced arthritis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 884-890 [PMID: 29115552 DOI: 10.3892/mmr.2017.8008]

6 Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10 [PMID: 29285689 DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5]

7 Liu YJ, Tang B, Wang FC, Tang L, Lei YY, Luo Y, Huang SJ, Yang M, Wu LY, Wang W, Liu S, Yang SM, Zhao XY. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner. *Theranostics* 2020; 10: 5225-5241 [PMID: 32373209 DOI: 10.7150/thno.43716]

8 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.12.002]

9 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895

10 王连荣, 宋敏. 美沙拉嗪口服联合保留灌肠治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效分析. 中国肛肠病杂志 2020; 40: 25-27 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2020.02.011]

11 冯燕燕, 冯婷, 杨秉政. 柳氮磺胺吡啶对老年溃疡性结肠炎患者血清降钙素原、C反应蛋白水平的影响. 实用临床医药杂志 2019; 23: 24-28 [DOI: 10.7619/jcmp.201907007]

12 郑伟伟, 王嘉嘉. 清肠止痢汤和艾灸辅助治疗溃疡性结肠炎的效果及对炎症因子的影响. 中国临床药理学与治疗学 2019; 24: 198-204 [DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.02.013]

13 刘蔚, 王进, 吕帅, 白霞, 陈香宇, 李建生. 应激和社会支持对溃疡性结肠炎患者生命质量的影响. 中华消化杂志 2018; 38: 613-617 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.09.009]

14 Yamada K, Samura H, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J. Filiform polyposis in ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med* 2019; 129: 199-200 [DOI: 10.20452/pamw.4416]

15 Xu K, Guo L, Bu H, Wang H. Daphnetin inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation, oxidative stress

and inflammation in human glomerular mesangial cells. *J Pharmacol Sci* 2019; 139: 91-97 [PMID: 30595336 DOI: 10.1016/j.jphs.2018.11.013]
16 施煜燕, 周建波. 老年溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子、T淋巴细胞亚群和凝血功能变化. 中国老年学杂志 2018; 38: 382-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.02.054]
17 柳溪. 瑞香素及其衍生物对2型糖尿病大鼠微循环及血液流变学的影响. 吉林大学 2009; 3-17
18 Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, Wu Q, You L, Wang Y, Lin Y, Li X, Wang Y, Bian JS, Sun D, Kong L, Birnbaumer L, Yang Y. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E2960-E2969 [PMID: 29531080 DOI: 10.1073/pnas.1720696115]
19 Gudi R, Suber J, Brown R, Johnson BM, Vasu C. Pretreatment with Yeast-Derived Complex Dietary Polysaccharides Suppresses Gut Inflammation, Alters the Microbiota Composition, and Increases Immune Regulatory Short-Chain Fatty Acid Production in C57BL/6 Mice. *J Nutr* 2020; 150: 1291-1302 [PMID: 31879786 DOI: 10.1093/jn/nxz328]
20 Nunberg M, Werbner N, Neuman H, Bersudsky M, Braiman A, Ben-Shoshan M, Ben Izhak M, Louzoun Y, Apte RN, Voronov E, Koren O. Interleukin 1α-Deficient Mice Have an Altered Gut Microbiota Leading to Protection from Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 29766049 DOI: 10.1128/mSystems.00213-17]
21 Darnaud M, Dos Santos A, Gonzalez P, Augui S, Lacoste C, Desterke C, De Hertogh G, Valentino E, Braun E, Zheng J, Boisgard R, Neut C, Dubuquoy L, Chiappini F, Samuel D, Lepage P, Guerrieri F, Doré J, Bréchot C, Moniaux N, Faivre J. Enteric Delivery of Regenerating Family Member 3 alpha Alters the Intestinal Microbiota and Controls Inflammation in Mice With Colitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1009-1023.e14 [PMID: 29133078 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.003]
22 Li J, Ueno A, Iacucci M, Fort Gasia M, Jijon HB, Panaccione R, Kaplan GG, Beck PL, Luider J, Barkema HW, Qian J, Gui X, Ghosh S. Crossover Subsets of $CD4^+$ T Lymphocytes in the Intestinal Lamina Propria of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2357-2368 [PMID: 28573508 DOI: 10.1007/s10620-017-4596-9]
23 Ma YH, Zhang J, Chen X, Xie YF, Pang YH, Liu XJ. Increased CD4+CD45RA-FoxP3low cells alter the balance between Treg and Th17 cells in colitis mice. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9356-9367 [DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9356]
24 Ji J, Ge X, Chen Y, Zhu B, Wu Q, Zhang J, Shan J, Cheng H, Shi L. Daphnetin ameliorates experimental colitis by modulating microbiota composition and T_{reg}/T_h17 balance. *FASEB J* 2019; 33: 9308-9322 [PMID: 31145641 DOI: 10.1096/fj.201802659RR]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 231-235

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.231

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究

周晴接, 陈玲淑, 潘 杰

周晴接, 陈玲淑, 潘杰, 温州市中心医院消化内科 浙江省温州市 325000

周晴接, 主治医师, 幽门螺杆菌感染及消化道早癌的诊治.

作者贡献分布: 周晴接与潘杰对此文所作贡献均等; 此课题由周晴接及潘杰设计; 研究过程由周晴接、潘杰、陈玲淑操作完成; 数据分析由周晴接完成; 本论文写作由周晴接完成.

通讯作者: 周晴接, 主治医师, 325000, 温州市鹿城区江滨西路252号, 温州市中心医院消化内科. 420269601@qq.com

收稿日期: 2021-01-08
修回日期: 2021-01-18
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-08

Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses

Qing-Jie Zhou, Ling-Shu Chen, Jie Pan

Qing-Jie Zhou, Ling-Shu Chen, Jie Pan, Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qing-Jie Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Wenzhou Central Hospital, No. 252 Jiangbin West Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. 420269601@qq.com

Received: 2021-01-08
Revised: 2021-01-18
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-08

Abstract

BACKGROUND

The main transmission route of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is oral-oral or fecal-oral transmission, while the traditional eating habits in China may lead to an increased risk of cross-infection and intra-family aggregation. As the closest contact within the family, spouses are also likely to have a *H. pylori* cross-infection.

AIM

To investigate the status and possibility of *H. pylori* transmission between spouses.

METHODS

The spouses who underwent the ^{13}C urea breath test at our hospital between October 2018 to April 2019 were selected in this study. According to the results of the ^{13}C urea breath test, the spouses of the positive subjects were included in an observation group, and the spouses of the negative subjects were included in a control group.

RESULTS

A total of 134 spouses were included in this study, of which 91 were in the observation group and 43 in the control group. The incidence of *H. pylori* infection in the observation group was significantly higher than that of the control group [64.84% (59/91) *vs* 39.53% (17/43); odds ratio (OR) = 2.82, 95% confidence interval: 1.34-5.96, $P < 0.05$]. The incidence of *H. pylori* infection in the observation group was higher than that of the control group at each different stage of marriage age (OR > 1). The incidence of *H. pylori* infection increased with the age of marriage.

CONCLUSION

There is a certain familial aggregation of *H. pylori* infection. Having a *H. pylori* positive spouse is a risk factor for *H. pylori* infection and the risk may increase with the age of marriage. Both spouses should be advised to undergo *H. pylori* testing and treatment during clinical diagnosis and treatment.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Spouse; Age of marriage

Citation: Zhou QJ, Chen LS, Pan J. Investigation of *Helicobacter pylori* transmission between spouses. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 231-235
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/231.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.231

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的主要传播途径为口-口或粪-口传播, 而我国传统的合餐制饮食习惯可能造成交叉感染风险增加和家庭内聚集现象, 配偶作为家庭内接触最密切的人, 也很可能存在*H. pylori*的互相传播现象.

目的

调查研究配偶间*H. pylori*的感染状况, 探讨配偶间相互感染的可能性.

方法

选取2018-10/2019-04间配偶双方都在我院行^{13}C尿素呼气试验检查的受试者, 根据配偶中先行^{13}C尿素呼气试验检查者的检测结果, 将阳性者的配偶纳入*H. pylori*阳性配偶组, 阴性者的配偶纳入*H. pylori*阴性配偶组, 对两组受试者的*H. pylori*感染情况进行统计学分析.

结果

共有134例受试者纳入本研究, 其中, *H. pylori*阳性配偶组91例, *H. pylori*阴性配偶组43例; *H. pylori*阳性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为64.84%(59/91), *H. pylori*阴性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为39.53%(17/43), *H. pylori*阳性配偶组明显高于*H. pylori*阴性配偶组($P<0.05$), 危险因素OR值为2.82, 95%可信区间CI为1.34-5.96. 对婚龄进行分层分析, *H. pylori*阳性配偶组不同婚龄阶段的*H. pylori*感染率均高于*H. pylori*阴性配偶组, 危险因素OR值均大于1, 且危险因素随着婚龄的增加有逐渐增加的趋势.

结论

*H. pylori*感染存在家庭聚集现象, 拥有*H. pylori*阳性的配偶是*H. pylori*感染的危险因素, 且这种风险可能随婚龄的增加而增加. 在临床诊治过程中, 应建议配偶双方均应该接受*H. pylori*的检测与治疗.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 配偶; 婚龄

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是一种感染性疾病, 且存在家庭聚集现象, 拥有*H. pylori*阳性的配偶是*H. pylori*感染的危险因素, 且这种风险可能随婚龄的增加而增加. 在临床诊治过程中, 应建议配偶双方均应该接受*H. pylori*的检测与治疗.

文献来源: 周晴接, 陈玲淑, 潘杰. 配偶间幽门螺杆菌感染的调查研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 231-235
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/231.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.231

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染已经被定义为一种感染性疾病[1], 并与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织样淋巴瘤(mucosal associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)等疾病密切相关, 因此明确*H. pylori*传播途径及其致病机制对预防*H. pylori*感染和上述疾病的发生具有重要意义[2,3]. 目前普遍认为, *H. pylori*主要的传播途径为口-口或粪-口传播, 而我国传统的合餐制饮食习惯可能造成交叉感染风险增加和家庭内聚集现象[4]. 目前相关的研究证据主要集中在儿童在家庭中的感染情况[5,6], 而配偶作为家庭内接触最密切的人, 也很可能存在*H. pylori*的互相传播现象. 本研究旨在调查配偶间*H. pylori*感染状况, 探讨配偶间相互感染的可能性.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选取2018-10/2019-04间配偶双方都在我院行^{13}C尿素呼气试验检查的受试者.

纳入标准: (1)温州本地居民, 已婚, 配偶双方均长期在温州居住10年以上.

排除标准: (1)进行过*H. pylori*根除治疗者; (2)胃部分切除术后者; (3)长期与配偶分居者; (4)有严重心、脑、肺、肝、肾疾病者. 本研究经温州市中心医院伦理委员批准, 告知受试者试验过程和目的, 所有受试者签署知情同意书后纳入研究.

1.1.2 *H. pylori*感染诊断标准: 参照《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[7]将^{13}C尿素呼气试验阳性者诊断为*H. pylori*感染, 且^{13}C尿素呼气试验检测前必须停用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)至少2 wk, 停用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药至少4 wk.

1.2 方法

1.2.1 ^{13}C尿素呼气试验检测方法: 空腹或禁食2 h以上

表 1　两组受试者不同婚龄阶段的*H. pylori*感染情况(%)

婚龄	< 10年	10–19年	20–29年	30–39年	≥40年	合计
*H. pylori*阳性配偶组	72.73(8/11)	69.23(9/13)	62.96(17/27)	66.67(18/27)	53.85(7/13)	64.84(59/91)
*H. pylori*阴性配偶组	33.33(2/6)	60.00(6/10)	28.57(2/7)	28.57(4/14)	50.00(3/6)	39.53(17/43)
*P*值	0.16	0.69	0.20	0.03	1.00	0.01
OR值	5.33	1.50	4.25	5.00	1.17	2.82

H. pylori: 幽门螺杆菌.

的受试者正常吹气至气袋饱满(0 min呼气). 之后, 彻底漱口并服用^{13}C 尿素颗粒, 静坐30 min再次收集气体(30 min呼气). 分别对两次呼气的^{13}CO2进行检测, 并依据两次检测值差值判定患者呼气试验结果. 检测值≥4.0判定为阳性, <4.0判定为阴性.

1.2.2 试验处理: 将^{13}C尿素呼气试验阳性视为*H. pylori*现症感染, 根据配偶中先行^{13}C尿素呼气试验检查者的检测结果, 将阳性者的配偶纳入*H. pylori*阳性配偶组, 阴性者的配偶纳入*H. pylori*阴性配偶组, 同时记录受试者的婚龄、饮食习惯等, 对两组受试者的*H. pylori*感染情况进行统计学分析.

统计学处理 应用SPSS 19.0软件, 计量资料以mean+SD表示, 计数资料以例数表示. 婚龄对*H. pylori*感染率的影响采用危险因素OR值表示, OR值 = 1表示该因素不起作用; OR值大于1表示该因素是一个危险因素; OR值小于1表示该因素是一个保护因素. 使用χ^2检验比较两组受试者的*H. pylori*感染情况, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病例资料特点 共有134例受试者纳入本研究, 其中, *H. pylori*阳性配偶组91例, 男48例、女43例, 年龄25-73岁, 平均(50.33±11.43)岁; *H. pylori*阴性配偶组43例, 男25例、女18例, 年龄30-75岁, 平均(50.28±12.70)岁, 两组间性别、年龄均无统计学差异. 两组受试者配偶间饮食习惯均为合餐制.

2.2 两组受试者的*H. pylori*感染情况 *H. pylori*阳性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为64.84%(59/91), *H. pylori*阴性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为39.53%(17/43), *H. pylori*阳性配偶组明显高于*H. pylori*阴性配偶组(P<0.05), 危险因素OR值为2.82, 95%可信区间(CI)为1.34-5.96. 对婚龄进行分层分析, *H. pylori*阳性配偶组不同婚龄阶段的*H. pylori*感染率均高于*H. pylori*阴性配偶组, 危险因素OR值均大于1, 且危险因素随着婚龄的增加有逐渐增加的趋势(见表1).

3 讨论

*H. pylori*感染是一个全球性的问题, 其全球感染率高达50%以上, 我国目前的*H. pylori*感染率为40%-60%, 多数地区人群感染率在50%以上[8]. *H. pylori*的感染与社会经济水平、家庭人口密度、饮食习惯、卫生状况等都有关系, 我国家庭生活的特点及饮食习惯, 使*H. pylori*的感染具有明显的家族聚集性, 当家庭中一名成员感染*H. pylori*时可导致父母、配偶和子女的*H. pylori*感染风险增加[4]. 目前普遍认为*H. pylori*的感染主要发生在儿童时期, 然而有研究显示*H. pylori*的感染率随着年龄的增长而增长, 这提示在成年时期获得*H. pylori*感染的可能性[9]; 而配偶是接触最密切的人, 因此配偶间传播是成年时期获得*H. pylori*感染的主要方式. 同时, 大量研究显示配偶共同治疗能够提高*H. pylori*的根除率及减少复发率[10,11]. 因此, 明确*H. pylori*在配偶间传播途径及影响因素对预防与治疗*H. pylori*感染均具有重要意义.

本研究结果显示, *H. pylori*阳性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为64.84%(59/91), *H. pylori*阴性配偶组受试者的*H. pylori*感染率为39.53%(17/43), *H. pylori*阳性配偶组明显高于*H. pylori*阴性配偶组(P<0.05), 危险因素OR值为2.82, 95%可信区间(CI): 1.34-5.96, 提示拥有*H. pylori*阳性的配偶是*H. pylori*感染的危险因素. 对婚龄进行分层分析, *H. pylori*阳性配偶组不同婚龄阶段的*H. pylori*感染率均高于*H. pylori*阴性配偶组, 危险因素OR值均大于1, 且危险因素随着婚龄的增加有逐渐增加的趋势, 提示这种危险因素在配偶间持续存在, 并可能随婚龄的增加而增加.

当然, 本研究也存在一些局限与不足之处. 首先, 本研究虽然是一项前瞻性队列研究, 但是两组受试者的分组依据为配偶中先行^{13}C尿素呼气试验检查者的检测结果, 而非随机分组, 造成两组之间样本量差别较大, 且总样本量相对较少, 统计结果可能会有偏倚, 需要后续大样本的研究加以验证. 其次, 本研究涉及影响受试者*H. pylori*感染率的因素只有婚龄及饮食习惯, 未涉及其他

影响因素如社会经济水平、卫生状况、吸烟、饮酒、基础疾病等, 研究内容及深度相对不足; 本研究只针对受试者的*H. pylori*感染现状进行研究, 未对后续的治疗情况加以进一步研究与随访.

4 结论

综上所述,*H. pylori*感染存在家庭聚集现象, 拥有*H. pylori*阳性的配偶是*H. pylori*感染的危险因素, 且这种风险可能随婚龄的增加而增加. 在临床诊治过程中, 应建议配偶双方均应该接受*H. pylori*的检测与治疗.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种感染性疾病, 明确*H. pylori*传播途径及其致病机制对预防*H. pylori*感染和相关疾病的发生具有重要意义.

实验动机

*H. pylori*的主要传播途径为口-口或粪-口传播, 我国传统的合餐制饮食习惯可能造成交叉感染风险增加和家庭内聚集现象, 配偶作为家庭内接触最密切的人, 也很可能存在*H. pylori*的互相传播现象, 因此明确*H. pylori*在配偶间传播途径及影响因素对预防与治疗*H. pylori*感染均具有重要意义.

实验目标

本研究旨在调查配偶间*H. pylori*感染状况, 探讨配偶间相互感染的可能性及影响因素, 为临床*H. pylori*感染的诊治提供参考, 从而提高*H. pylori*的根除率及减少复发率.

实验方法

本研究将*H. pylori*阳性者的配偶与阴性者的配偶的*H. pylori*感染情况进行统计学分析, 并对所有配偶的婚龄进行分层分析, 探讨配偶间相互感染的可能性及影响因素.

实验结果

*H. pylori*阳性配偶组*H. pylori*感染率明显高于*H. pylori*阴性配偶组($P<0.05$), 危险因素OR值为2.82, 95%可信区间CI: 1.34-5.96; 对婚龄进行分层分析, *H. pylori*阳性配偶组不同婚龄阶段的*H. pylori*感染率均高于*H. pylori*阴性配偶组, 危险因素OR值均大于1.

实验结论

*H. pylori*感染存在家庭聚集现象, 拥有*H. pylori*阳性的配偶是*H. pylori*感染的危险因素, 且这种风险可能随婚龄的增加而增加.

展望前景

本研究样本量相对较少, 且涉及影响受试者*H. pylori*感染率的因素只有婚龄及饮食习惯, 未来需要进一步进行涉及其他影响因素如社会经济水平、卫生状况、吸烟、饮酒、基础疾病等的大样本前瞻性研究, 并对后续的治疗情况加以进一步研究与随访.

5 参考文献

1 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]

2 葛超, 刘亚军, 张星星. 消化道疾病患者幽门螺杆菌感染临床分析. 江苏医药 2017; 43: 269-270 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685]

3 Linz B, Windsor HM, Gajewski JP, Hake CM, Drautz DI, Schuster SC, Marshall BJ. Helicobacter pylori genomic microevolution during naturally occurring transmission between adults. *PLoS One* 2013; 8: e82187 [PMID: 24340004 DOI: 10.1371/journal.pone.0082187]

4 杨亮, 刘改芳, 朱新影. 幽门螺杆菌感染的家庭聚集性现状调查和分析. 胃肠病学. 2019; 24: 416-419 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125]

5 徐晓红, 蒋成鹏, 刘东海, 王宝林, 晁荣. 兰州地区儿童幽门螺杆菌感染864例状况分析. 中国儿童保健杂志 2013; 21: 892-893, 896

6 Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, Kido H, Maeda T, Sugasawa Y, Miyazaki T, Honda Y, Nakanishi K, Shimada N, Nakajima H, Sugimoto M, Urita C. Role of infected grandmothers in transmission of Helicobacter pylori to children in a Japanese rural town. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 394-398 [PMID: 23560808 DOI: 10.1111/jpc.12191]

7 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈烨, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2017; 56: 532-545 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.014]

8 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 中华医学会健康管理学分会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理与体检专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海). 中华健康管理学杂志 2019; 13: 285-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2019.04.004]

9 Fialho AM, Braga AB, Braga Neto MB, Carneiro JG, Rocha AM, Rodrigues MN, Queiroz DM, Braga LL. Younger siblings play a major role in Helicobacter pylori transmission among children from a low-income community in the Northeast of Brazil. *Helicobacter* 2010; 15: 491-496 [PMID: 21073604 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00791.x]

10 梁崇芬, 彭玉堂, 姚民武. 夫妻共同治疗对幽门螺杆菌根除率及复发率的影响. 中国医药科学 2019; 9: 182-184. [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616]

11 Bruce MG, Bruden DL, Morris JM, Reasonover AL, Sacco F, Hurlburt D, Hennessy TW, Gove J, Parkinson A, Sahagun G,

Davis P, Klejka J, McMahon BJ. Reinfection after successful eradication of Helicobacter pylori in three different populations in Alaska. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1236-1246 [PMID: 25068917 DOI: 10.1017/S0950268814001770]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 236-241

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.236

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义

石光英, 孙 昱, 梁星辰, 谢敬东

石光英, 新疆生产建设兵团医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

孙昱, 新疆生产建设兵团第六师奇台医院内二科 新疆维吾尔自治区奇台县 831800

梁星辰, 石河子大学医学院, 新疆维吾尔自治区石河子市 832003

谢敬东, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科 上海市 200025

石光英, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 乙肝、丙肝及其肝硬化、肝癌的临床及基础研究.

基金项目: 新疆兵团科技计划项目, No. 2016AD011.

作者贡献分布: 此课题由谢敬东设计; 研究过程由石光英和梁星辰操作完成; 研究所用试剂由康圣达医学检验有限公司提供;数据分析由孙昱完成; 本论文写作由石光英完成.

通讯作者: 谢敬东, 研究生, 副教授, 200025, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科感染科. shigy5715695@126.com

收稿日期: 2020-08-05
修回日期: 2020-09-19
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-08

Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus

Guang-Ying Shi, Yu Sun, Xing-Chen Liang, Jing-Dong Xie

Guang-Ying Shi, Department of Hepatology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yv Sun, Second Department of Internal Medicine, Qitai Hospital, 6th Division, Xinjiang Production and Construction Corps, Qitai 831800, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xing-Chen Liang, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832003, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jing-Dong Xie, Department of Infection, Ruijin Hospital, School of medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Supported by: Science and Technology Project of Xinjiang Corps, No. 2016AD011.

Corresponding author: Jing-Dong Xie, Postgraduate, Associate Professor, Department of infection, Ruijin Hospital, School of medicine, Shanghai Jiaotong University, No. 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. shigy5715695@126.com

Received: 2020-08-05
Revised: 2020-09-19
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-08

Abstract

BACKGROUND

Studies have reported that serum insulin like growth factor 1 (IGF-1) levels decrease in patients with primary liver cancer or type 2 diabetes, but there are also reports that serum IGF-1 levels increase in these patients. Whether primary liver cancer and type 2 diabetes have a mutual promotion effect remains unclear. Evaluating the prognostic effect of serum IGF-1 in these patients will provide a theoretical basis for early detection of liver cancer and liver cancer with type 2 diabetes.

AIM

To investigate the IGF-1 expression in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) complicated with type 2 diabetes mellitus (DM2).

METHODS

From 2014 to 2018, 80 patients with DM2, 80 patients with HCC, and 80 patients with HCC complicated with DM2 were collected from Xinjiang Hospitals. Serum IGF-1, alpha-fetoprotein (AFP), and carbohydrate antigen 199

(CA199) were measured in all patients.

RESULTS

The three groups had significantly different levels of serum IGF-1, AFP, and CA199. The level of serum IGF-1 was significantly higher in the DM2 group and HCC complicated with DM2 group than in the HCC group ($P < 0.05$). The levels of serum AFP and CA199 were significantly higher in the HCC group and HCC complicated with DM2 group than in the DM2 group ($P < 0.05$). The levels of serum IGF-1, AFP, and CA199 in the HCC complicated with DM2 group did not differ significantly among patients with different HCC stages ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The levels of IGF-1 in patients with HCC complicated with DM2 group are higher than those of patients with HCC alone. This finding may be used to guide the early screening of patients with HCC complicated with DM2.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Type 2 diabetes mellitus; Insulin like growth factor 1

Citation: Shi GY, Sun Y, Liang XC, Xie JD. Clinical significance of expression of serum insulin-like growth factor-1 in patients with primary liver cancer and diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 236-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/236.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.236

摘要

背景

在单纯原发性肝癌和2型糖尿病患者血清中研究结果报告称有血清胰岛素样生长因子1 (insulin like growth factor 1, IGF-1)水平下降, 但是也有报道称其升高的情况, 观察原发性肝癌和2型糖尿病是否有相互促进作用, 进而评估血清IGF-1对该类患者的预后影响, 以期根据血清中IGF-1水平早期发现肝癌提供理论依据, 为肝癌合并2型糖尿病的早期治疗以及预防提供有力支持, 这对肝癌患者的有效防治及尽可能的延长其生存时间具有重要的科学价值及社会意义.

目的

探究IGF-1在原发性肝癌合并2型糖尿病患者中的表达及其临床意义.

方法

选取2014-2018年新疆生产建设兵团医院、新疆医学院、昌吉州医院糖尿病患者80例、原发性肝癌患者80例及原发性肝癌合并2型糖尿病患者80例, 入院或门诊检测患者IGF-1、甲胎蛋白(a-feto-protein, AFP)和糖类抗原199 (carbohydrate antigen 199, CA199)水平.

结果

3组患者IGF-1、AFP、CA199比较, 差异均有统计学意义. 其中, 糖尿病患者组、原发性肝癌合并2型糖尿病患者组的IGF-1高于原发性肝癌患者组; 原发性肝癌合并2型糖尿病患者组、原发性肝癌组的AFP和CA199高于糖尿病组. 不同分期的原发性肝癌组患者IGF-1、AFP和CA199比较, 差异无明显统计学意义. 不同分期的原发性肝癌合并糖尿病组患者IGF-1、AFP和CA199比较, 差异无明显统计学意义.

结论

原发性肝癌合并2型糖尿病患者组的IGF-1较原发性肝癌组升高, 或可用于指导原发性肝癌合并2型糖尿病人群肿瘤的早期筛查. 但是具体的检测数值指标尚不明确, 拟在后续研究中深入开展相关课题研究.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 2型糖尿病; 血清胰岛素样生长因子1

核心提要: 2型糖尿病可作为原发性肝癌的独立危险因子, 血清胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)与糖尿病有关. 同时, IGF-1与肿瘤的恶性侵袭、发生发展密切相关. 本文旨在研究IGF-1在原发性肝癌合并糖尿病患者中的表达及其临床意义.

文献来源: 石光英, 孙昱, 梁星辰, 谢敬东. 原发性肝癌合并糖尿病患者血清胰岛素样生长因子1水平及临床意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 236-241
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/236.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.236

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第五大恶性肿瘤, 在亚洲及非洲的沙哈拉地区被认为是最常见的恶性肿瘤之一, 而中国是原发性肝癌的高发国家, 其发病率逐年上升, 这和乙型/丙型肝炎病毒的感染及酗酒等危险因素密切相关[1]. 近年来, 有研究结果表明2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, DM2)可以作为原发性肝癌的独立危险因子导致肝癌的发生, 即2型糖尿病可以增加原发性肝癌的患病风险[2,3]. 目前已进行的2型糖尿病与肝细胞性肝癌相关性的研究多数为病例对照研究, 属于回顾性研究, 尚缺乏前瞻性的研究证实二者之间的因果关系[4]. 在回顾性研究中通过对2型糖尿病及肝细胞性肝癌病程的研究仍可以证明2型糖尿病增加了肝细胞性肝癌的发病率. 尤其近期的一些研究[5,6]结

表 1 病例基本特征情况及分析

临床特征	糖尿病患者	原发性肝癌患者	原发性肝癌合并2型糖尿病患者	*P*值
性别				>0.05
男	56	54	48	
女	24	26	32	
年龄(岁)				>0.05
≥60	45	49	53	
<60	35	31	27	
BMI/(kges^{-2})	27.65±2.86	23.45±3.89	26.54±3.24	>0.05
空腹血糖(FPG) (mmol/L)	8.5±3.6	5.1±0.9[a]	9.0±3.8	
糖化血红蛋白(HbA1c) (%)	8.2±2.9	5.3±1.1[a]	8.9±3.1	
肝功能				
A级	78[b]	15	9	
B级	2[b]	33	30	
C级	0[b]	32	41	

与糖尿病患者组相比, [a]*P*<0.05; 与原发性肝癌患者组相比, [b]*P*<0.05.

果均表明2型糖尿病可以作为肝细胞性肝癌的独立危险因子导致肝癌的发生. 2型糖尿病与肝细胞性肝癌存在相关性, 可以增加肝细胞性肝癌的患病风险, 其是肝癌发病的独立危险因素.

血清胰岛素样生长因子1(Insulin like growth factor 1, IGF-1)是一类具有胰岛素类似结构和生理功能的多肽, 与糖尿病及其并发症关系密切, 可以通过与其受体IGF-1R结合, 促进细胞分化和增殖, 也具有促进生长发育、物质代谢以及免疫调节等作用[7]. 此外, IGF-1与多种恶性肿瘤的侵袭、发生以及发展密切相关[8]. 本文旨在研究IGF-1在原发性肝癌合并2型糖尿病患者中的表达及其临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取自2014-01/2018-12各家医院(新疆生产建设兵团医院、新疆医学院、昌吉州医院)糖尿病患者80例、原发性肝癌患者80例及原发性肝癌合并2型糖尿病患者80例, 收集其性别、年龄、BMI、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肝功能、甲胎蛋白(AFP)等相关资料. 肝功能分级依据Child-Pugh分级标准分为A、B、C级, 肝癌临床分期根据巴塞罗那分期分为早期、中期和进展期[6].

1.2 方法 采用无抗凝剂干燥食管采集上述病例患者的外周静脉血, 分离后留存血清, 采用酶联免疫吸附法(Elisa)检测各组血清IGF-1、AFP和CA199水平, 试剂盒由上海远慕生物科技有限公司提供, 操作严格按照说明书进行.

统计学处理 本研究采用SPSS 22.0统计学软件处理各组数据, 采用正态性检验和方差检验, 其中计量数据资料用平均数±标准差(mean±SD)表示, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病例基本特征分析 收集选取自2014-01/2018-12各家医院(新疆生产建设兵团医院、新疆医学院、昌吉州医院)糖尿病患者80例、原发性肝癌患者80例及原发性肝癌合并2型糖尿病患者80例, 其中, 男性158例, 女性82例, 年龄区间38-85岁, 平均年龄(61.4±10.5)岁. 所有肝癌患者组、肝癌合并糖尿病患者组均经病理学确诊(表1).

2.2 各组血清IGF-1、AFP和CA199的表达水平比较 3组患者IGF-1、AFP和CA199比较, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 其中, 糖尿病患者组、原发性肝癌合并2型糖尿病患者组的IGF-1高于原发性肝癌患者组, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 原发性肝癌合并2型糖尿病患者组、原发性肝癌组的AFP和CA199高于糖尿病组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 见表2.

2.3 不同分期的原发性肝癌患者组IGF-1、AFP和CA199检测结果比较 不同分期的原发性肝癌组患者IGF-1、AFP和CA199比较, 差异均无明显统计学意义(表3).

2.4 不同分期的原发性肝癌合并2型糖尿病患者组IGF-1、AFP和CA199检测结果比较 不同分期的原发性肝癌合并糖尿病组患者IGF-1、AFP和CA199比较, 差异均无明显统计学意义(表4).

表 2　各组血清胰岛素样生长因子1、甲胎蛋白和糖类抗原199的表达水平比较

组别	例数	IGF-1/(pg*Ml^{-1})	AFP/(ug/L)	CA199(U/L)
糖尿病患者	80	89.89 ± 9.56	2.8 ± 1.1	13.8 ± 8.6
肝癌患者	80	45.68 ± 10.98[a]	45.6 ± 117.6[a]	256.1 ± 201.5[a]
肝癌伴有糖尿病患者	80	49.68 ± 9.85[ab]	589.6 ± 435.6[ab]	253.4 ± 254.7[ab]
*F*值		4.896	1.782	17.546
*P*值		0.015	0.001	0.001

与糖尿病患者组相比, [a]*P*<0.05; 与原发性肝癌患者组相比, [b]*P*<0.05. IGF-1: 血清胰岛素样生长因子1; AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

表 3　不同分期的原发性肝癌患者组血清胰岛素样生长因子1、甲胎蛋白和糖类抗原199检测结果比较

分期	例数	IGF-1/(pg*Ml^{-1})	AFP/(ug/L)	CA199 (U/L)
早期	12	40.68 ± 9.65	39.6 ± 18.9	298.5 ± 257.6
中期	30	42.988 ± 10.25	68.6 ± 85.6	248.9 ± 223.5
进展期	38	48.688 ± 9.39	42.6 ± 45.5	258.6 ± 261.8
*F*值		0.057	0.891	0.061
*P*值		0.875	0.478	0.895

IGF-1: 血清胰岛素样生长因子1; AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

表 4　不同分期的原发性肝癌合并2型糖尿病患者组血清胰岛素样生长因子1、甲胎蛋白和糖类抗原199检测结果比较

分期	例数	IGF-1/(pg*Ml^{-1})	AFP/(ug/L)	CA199 (U/L)
早期	8	43.54 ± 8.95	468.2 ± 541.2	218.5 ± 198.6
中期	29	58.65 ± 11.25	795.4 ± 217.3	238.4 ± 246.1
进展期	43	52.68 ± 10.47	298.7 ± 542.9	284.5 ± 241.6
*F*值		0.110	2.578	0.167
*P*值		0.587	0.078	0.932

IGF-1: 血清胰岛素样生长因子1; AFP: 甲胎蛋白; CA199: 糖类抗原199.

3 讨论

原发性肝癌因其恶性程度高、进展快, 发现时往往已属中晚期, 患者常常已失去了手术治疗的机会. 与此同时, 常规化疗药物作用于肝癌并不敏感, 且容易产生耐药性. 在临床中, 常常将中医药与手术、放疗、化疗等联合使用, 以期提高远期疗效、改善生活质量. 因此, 早期发现肝癌的诊断尤为重要.

近年来, 越来越多的研究发现糖尿病也是肝癌发生发展的独立危险因素之一, 糖尿病患者患肝癌的发生率是不患糖尿病者的4倍, 且发生肝癌的风险还与糖尿病的病程相关, 病程越长, 肝癌患病风险越高[9-12]. 其中Lai[13,14] 等的研究均显示, 糖尿病患者中原发性肝细胞癌发病率的升高具有统计学意义. 美国第一个针对糖尿病与肝细胞癌的大规模人群病例对照研究, 对2061名肝细胞癌患者及6183名非癌症患者进行了分析, 在未排除与肝细胞癌相关的其他主要因素(HCV, HBV, 血色病, 酒精性肝病)情况下, 得出糖尿病使患肝细胞癌的危险性增加3倍的结果; 在对排除了感染HCV、HBV, 血色病, 酒精性肝病的病例进行分析时, 糖尿病患者的OR值虽有所下降, 但仍具有统计学意义(adjusted OR, 2.87; 95%CI, 2.49-3.30)[15]. 上述研究的结论都支持糖尿病是肝细胞癌的一个独立病因. 现有的两个大规模人群队列分析研究显示糖尿病人群因就诊机会增加, 更易发现并诊断出肝癌, 使其被纳入研究对象的机会增加. 作为干扰因素的肥胖、饮食习惯等一些肝癌的潜在病因未被有效排除. 许多研究都把重点放在糖尿病与肝炎病毒、

酒精对肝癌的协同作用上, 另外血色病、免疫性肝病、非特异性肝硬化、肥胖和非酒精性肝硬化等也是值得关注的因素. 现有的研究大都支持糖尿病可作为肝细胞癌的一个协同病因, 但关于糖尿病是否是肝癌的一个独立病因这一问题, 还没有统一的观点, 还需要更多关于机制的基础研究及更大样本的队列研究. 在生理情况下, 血IGF-1水平是均衡稳定的, 主要受生长激素、胰岛素和血糖、营养状态、性激素以及IGF结合蛋白的调节. 虽然也受外界影响, 但通过自身调节机制能够保持平衡. 在病理情况下, IGF-1水平变化超出其自身调节范围, 就会出现异常[16]. 一般认为, 糖尿病患者血浆IGF-1水平减低是由于胰岛素水平下降, 血糖升高抑制了肝脏合成IGF-1的功能, 引起IGF-1减少. 2型糖尿病患者血清IGF-1水平会下降, 这可能与高血糖有关, 研究表明高血糖能够抑制IGF-1的合成及释放, 同时高血糖能阻断生长激素对IGF-1合成的促进作用[17].

本研究结果发现, 糖尿病患者组、原发性肝癌合并2型糖尿病患者组的IGF-1高于原发性肝癌患者组, 差异有统计学意义. 这可能是因为IGF-1主要在肝脏中合成, 肝癌患者导致肝脏细胞受损, 肝癌患者血清中IGF-1水平降低. 此外, Huynh[18-20]等实验结果也显示, 在人肝癌组织中, IGF-1mRNA和蛋白质表达量显著低于癌旁组织和非肝组织细胞, IGF-1低表达可能是由于肝组织病变导致, 或者与肝癌组织中生长激素受体表达减少进而导致生长激素刺激的减少有关.

4 结论

综上所述, 检测IGF-1水平的变化对了解原发性肝癌合并2型糖尿病患者的病情和预后观察或有一定的临床价值.

文章亮点

实验背景

评估糖尿病患者外周血清胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)的水平或许有望对于肝癌的诊断尤其是早期肝癌提供更多证据, 从而未来临床也许会增加这一手段作为原发性肝癌的早期筛查.

实验动机

本篇论文主要评估血清IGF-1水平在糖尿病患者、原发性肝癌、原发性肝癌合并2型糖尿病患者的关系, 以期根据血清中的IGF-1水平早期发现肝癌提供理论依据, 为在全基因组范围内寻找与肿瘤发生、发展相关的基因提供强有力的支持, 肿瘤相关基因的获得还将为肿瘤的早期诊断、早期治疗奠定基础做到为肝癌预防做到强有力支持.

实验目标

通过2型糖尿病、原发性肝癌、原发性肝癌合并2型糖尿病患者外周血IGF-1水平的变化, 判断预后及确定随访方案, 以达到总体上延长患者生命、改善生活质量、减少个人及社会经济负担的目的.

实验方法

本篇论文主要对比糖尿病患者组、原发性肝癌合并2型糖尿病患者组及原发性肝癌患者组的外周血清IGF-1水平.

实验结果

本篇论文研究结果显示糖尿病患者组、原发性肝癌合并2型糖尿病患者组的IGF-1水平均高于原发性肝癌患者组, 早期观察原发性肝癌合并2型糖尿病患者的IGF-1水平变化有助于早期判断患者的病情及预后.

实验结论

通过早期检测2型糖尿病患者IGF-1水平有助于早期诊断原发性肝癌, 进而做到早期治疗, 改善其预后, 提高患者生存时间.

展望前景

IGF-1水平的检测尚未在众多医院的常规检测中普及, 仍有许多患者无法及时完善该项检测, 在未来的研究中可进一步探索IGF-1在肝炎患者、肝硬化患者、原发性肝癌患者等其他疾病中的水平变化, 增加其实用性, 以促进常规检测IGF-1水平早日实现.

5 参考文献

1 Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604 [PMID: 31439937 DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y]

2 Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. *Metabolism* 2020; 111S: 154299 [PMID: 32569680 DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154299]

3 Pazgan-Simon M, Kukla M, Zuwała-Jagiełło J, Derra A, Bator M, Menżyk T, Lekstan A, Grzebyk E, Simon K. Serum visfatin and vaspin levels in hepatocellular carcinoma (HCC). *PLoS One* 2020; 15: e0227459 [PMID: 31935230 DOI: 10.1371/journal.pone.0227459]

4 Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2054-2060 [PMID: 19549812 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1131]

5 Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, Kuo YH, Tsai MC, Lu SN, Lee CM. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2265-2271 [PMID: 20458764 DOI: 10.3748/wjg.v16.i18.2265]

6 Donadon V, Balbi M, Ghersetti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2506-2511 [PMID: 19469001 DOI: 10.3748/wjg.15.2506]

7 De Luca F. Regulatory role of NF-κB in growth plate chondrogenesis and its functional interaction with Growth Hormone. *Mol Cell Endocrinol* 2020; 514: 110916 [PMID: 32569858 DOI: 10.1016/j.mce.2020.110916]

8 刘芳, 段钊. 宫颈癌患者中期因子表达及与侵袭转移能力的关系探讨. 昆明医科大学学报 2015; 2: 93-96

9 Teng JA, Wu SG, Chen JX, Li Q, Peng F, Zhu Z, Qin J, He ZY. The Activation of ERK1/2 and JNK MAPK Signaling by Insulin/IGF-1 Is Responsible for the Development of Colon Cancer with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2016; 11: e0149822 [PMID: 26901856 DOI: 10.1371/journal.pone.0149822]

10 Fujita K, Iwama H, Miyoshi H, Tani J, Oura K, Tadokoro T, Sakamoto T, Nomura T, Morishita A, Yoneyama H, Masaki T. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6100-6113 [PMID: 27468203 DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6100]

11 Singh MK, Das BK, Choudhary S, Gupta D, Patil UK. Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 991-1002 [PMID: 30119271 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.095]

12 Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5202684 [PMID: 29379799 DOI: 10.1155/2017/5202684]

13 Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, Chen TH. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection. *Hepatology* 2006; 43: 1295-1302 [PMID: 16729295 DOI: 10.1002/hep.21208]

14 Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-121 [PMID: 18505690 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.073]

15 Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-539 [PMID: 15753540 DOI: 10.1136/gut.2004.052167]

16 陈瑜, 南映瑜, 叶果, 钟艺华, 黄恬, 龙波, 李倩, 张宇琳. 2型糖尿病患者血浆胰岛素样生长因子-1水平研究. 重庆医学 2013; 20: 2330-2331 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.20.008]

17 Teppala S, Shankar A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 2257-2259 [PMID: 20639451 DOI: 10.2337/dc10-0770]

18 Huynh H, Chow PK, Ooi LL, Soo KC. A possible role for insulin-like growth factor-binding protein-3 autocrine/paracrine loops in controlling hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Cell Growth Differ* 2002; 13: 115-122 [PMID: 11959812]

19 Ma Y, Han CC, Li Y, Wang Y, Wei W. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibits IGF-1-induced proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by controlling bFGF and PDGF autocrine/paracrine loops. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 964-969 [PMID: 27521890 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.059]

20 Liu GM, Zeng HD, Zhang CY, Xu JW. Key genes associated with diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152510 [PMID: 31591054 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152510]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 242-247

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.242

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

文献综述 REVIEW

EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展

冷雪媛, 范 恒

冷雪媛, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

冷雪媛, 硕士研究生在读, 主要研究中西医结合消化系统疾病方向.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No.81904009; No.81774093.

作者贡献分布: 冷雪媛与范恒对此文所作贡献均等; 此课题由范恒指导设计; 本文思路由范恒指导; 查阅文献和论文写作由冷雪媛完成.

通讯作者: 范恒, 主任医师, 教授, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科. fanheng009@aliyun.com

收稿日期: 2020-12-03
修回日期: 2020-12-22
接受日期: 2021-01-18
在线出版日期: 2021-03-08

Progress in research of EZH2 in digestive system tumors

Xue-Yuan Leng, Heng Fan

Xue-Yuan Leng, Heng Fan, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81904009; No.81774093.

Corresponding author: Heng Fan, Chief Physician, Professor, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2020-12-03
Revised: 2020-12-22
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-03-08

Abstract

EZH2 is a key member of the PcG protein family and a subunit of catalytic activity in the PRC2 complex. It has histone methylation transferase activity and plays an important role in epigenetic modification. A large number of studies have shown that it is closely related to the occurrence, development, and prognosis of various digestive system tumors and is highly expressed in tumor tissues, such as gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and gallbladder cancer. In this paper, we review the biological characteristics of EZH2d , its role in digestive system tumors, and the prospect of targeted therapy for EZH2.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PcG; PRC2; EZH2; Hstone methyltransferases; Tumor of digestive system

Citation: Leng XY, Fan H. Progress in research of EZH2 in digestive system tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 242-247
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.242

摘要

果蝇*Zeste*基因增强子人类同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)是多梳蛋白家族(polycomb group, PcG)中关键成员之一, 也是多梳抑制性复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)复合物中具有催化活性的亚单位, 具有组蛋白甲基化转移酶活性, 在表观遗传修饰过程中扮演重要角色. 大量研究表明, 它与多种消化系统肿瘤的发生发展、转归预后密切相关, 在肿瘤组织中呈高表达, 例如食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、胆囊癌等. 本文总结了EZH2的生物学特性及其在消化系统肿瘤中的研究进展, 并对EZH2的靶向治疗方面提出了展望.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PcG; PRC2; EZH2; 组蛋白甲基化转移酶; 消化系统肿瘤

核心提要: 果蝇*Zeste*基因增强子人类同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)与恶性肿瘤的发生、转移、免疫、代谢、耐药等密切相关, 影响肿瘤的发生发展和转归预后, 它已逐渐成为表观遗传修饰修饰方面的研究热点, 并且有望成为治疗各类消化系统恶性肿瘤的新型潜在靶点.

文献来源: 冷雪媛, 范恒. EZH2在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 242-247
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/242.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.242

0 引言

多梳家族(polycomb group, PcG)蛋白复合体成员果蝇*Zeste*基因增强子人类同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)是多梳抑制性复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的核心催化亚基. EZH2具有组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)活性,能诱导组蛋白H3第27位点赖氨酸(histone H3 on lys27, H3K27)甲基化, 从而起到沉默靶基因转录表达的作用, 在机体内发挥着重要生理作用[1]. 大量研究强调了这种进化保守蛋白作为人类分化的主要调控因子的作用, 它参与了同源基因的抑制、X染色体的失活、细胞生长周期的调控、胚胎干细胞的多能性等多种细胞水平活动, 同时也与包括免疫相关性疾病、恶性肿瘤性病变在内的多种临床病症的发生发展密切相关.

1 PcG蛋白复合体和EZH2的生物学特性

1.1 PcG蛋白复合体 PcG蛋白复合体是人体生长发育过程中调控细胞分化、增殖及维持稳态的重要物质. 它在物种进化中非常保守, 在多种生物的胚胎发育中起关键作用. PcG蛋白和三胸家族(trithorax group, TrxG)蛋白借助分节基因作用于同源基因或同源异型基因, 两者作用相反, 前者抑制靶基因活化, 后者促使靶基因活化, 从而共同维护胞内转录稳态. PcG蛋白以复合物的形态发挥抑制基因转录的作用, 由其构成的多梳抑制性复合物具有多样性, 在生物不同发育阶段以不同形式存在[2], 包括多梳抑制性复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)、PRC2、多梳抑制性复合物3(polycomb repressive complex 3, PRC3)和多梳抑制性复合物4(polycomb repressive complex 4, PRC4), 在人体内主要分为PRC1和PRC2两大类, 目前认为PRC3和PRC4是PRC2的异构体. 其中PRC2是促使PcG蛋白沉默基因的初始复合物, 以基因启动子为靶目标, 催化组蛋白甲基化, 致使染色质结构混乱, 进而沉默基因表达[1]. PRC2由EZH2、胚胎外胚层发育蛋白 (embryonic ectoderm development, EED)、基因抑制子(suppressor of Zeste 12, Zeste SUZ12)、视网膜母细胞瘤结合蛋白46/48(retinoblastoma binding proteins 46/48, RbAp46/48)和人植物同源结构域指蛋白1(plant homeodomain finger protein 1, PHF1)组成, 其中前三者为其核心组分[3]. EZH2作为有催化活性的亚基, 充分参与H3K27甲基化进程[4]; EED与SUZ12共同维护PRC2稳态; RbAp46/48、PHF1对PRC2酶的活性和靶基因识别均有作用[5]. 表观基因沉默的建立和维持是细胞功能的基础, 参与遗传抑制基因活性的基本表观遗传系统是PcG蛋白和DNA甲基化系统, EZH2在PRC2和PRC3中与DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)相互作用, 并与体内DNMT活性相关[6].

1.2 EZH2生物学特性

1.2.1 EZH2的发现与命名: EZH2又名ENX-1、KMT6, 于1996年在酵母双杂交实验中最早被发现[7], 当时研究人员将其命名为ENX-1. Abel等[8]在研究乳腺癌易感基因1(*breast cancer susceptibility gene 1*, *BRCA1*)基因位点的附近基因时发现EZH2定位于17q2l. 随后Chen等[9]在研究21-三体综合症时认为该基因位于染色体21q22.22位点. 但在2000年Cardoso等[10]的研究表明其位于7q35位点, 并证明染色体21q22.22位点序列为假基因. Xiao等[11]在2003年的实验研究也进一步证实了EZH2位于染色体7q35上.

1.2.2 EZH2的分布: Chen等[9]运用诺瑟杂交技术分析EZH2的分布情况, 表明它在人体各阶段各种组织内均存在, 但在成年人的心、肾和脑中表达水平显著下降. 近年各类报道均指出EZH2的异常过表达常出现于一些恶性疾病中, 如肺癌、大肠癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等.

1.2.3 EZH2的结构: EZH2基因组结构内有20个外显子, 长度为41-323bp; 有19个内含子, 长度为0.15-17.7kb. 无论是内含子还是外显子, 均遵从GT-AG规则. EZH2有异构体a和异构体b的两个剪接体结构, 前者mRNA链长2695.0bp, 后者mRNA链长2563.0bp. EZH2蛋白共由746个氨基酸残基组成, 内部共有4个保守区域, 即N端的区域Ⅰ、区域Ⅱ、半胱氨酸富集区及C端的SET区域[1,11]. N端的三个结构域与果蝇*Zeste*基因具有同源性, 而C端的SET结构域进化呈高度保守. 后者对EZH2的催化活性具有重大意义, EZH2抑制转录作用的发挥有赖于SET结构域的完整性[10,12,13].

2 EZH2与消化系统肿瘤的关系

大量研究指出EZH2的表达水平与多种类型恶性肿瘤的发生发展具有相关性, 具体表现在与其他生理组织比较, 恶性肿瘤病理组织中EZH2的表达异常活跃. EZH2与肿瘤的发生、转移、免疫、代谢、耐药等相关[14], 影响肿瘤的组织学分化程度、临床分期、病理大小、转移发展和疾病转归等.

2.1 EZH2与食管癌 EZH2与食管癌的发生、发展、浸润、转移及预后密切相关, 有望成为各类型食管癌的早期诊断及预后评估的重要分子指标和抗肿瘤治疗的潜在作用靶点. 彭燕等[15]通过解剖食管癌组织标本检测EZH2蛋白的表达情况, 免疫印迹分析表明食管鳞癌组织中EZH2蛋白的表达量明显高于癌旁组织, 而癌旁组织中EZH2蛋白表达水平同样高于正常黏膜组织; 在发生浸润或转移的食管鳞癌组织中, EZH2蛋白表达明显上调,与未发生浸润或转移的癌组织相比, 差异具有显著性. 另一研究[16]通过细胞增殖实验和克隆形成实验, 分析改变EZH2表达后4种食管癌细胞增殖能力的变化, 结果显示降低食管癌细胞EZH2表达可显著抑制细胞的增殖和克隆形成能力; 而过表达EZH2能诱导食管癌细胞的增殖和克隆形成率, 这表明EZH2基因能促进食管癌细胞的增殖和克隆形成. 刘飞等[17]通过转染EZH2过表达或敲低EZH2来探讨EZH2和组蛋白H3K27对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)细胞迁移和侵袭能力的影响, 发现过表达EZH2后ESCC细胞株的穿膜数目明显增多, 迁移距离也明显增大; 而敲低EZH2后细胞珠的穿膜数目和迁移距离明显减少, 证实EZH2通过增加靶基因启动子上组蛋白H3K27的三甲基化从而增强ESCC的迁移和侵袭能力. EZH2与食管癌的研究目前多处于表型检测方面, 而对其促癌的内在调控机制的研究较少, 下一步可深入机制探讨.

2.2 EZH2与胃癌 胃癌的发生发展是多因素、多阶段及多基因变异的综合性病变结果, 其致病机制主要是端粒酶激活、抑癌基因失活和癌基因激活[18]. Zhou等[19]采用病例－对照研究的方法对311例胃癌和425例中国汉族人群进行了*EZH2*基因分型分析, 探讨*EZH2*基因变异与胃癌遗传易感性的关系, 发现*EZH2*基因的5个单核苷酸多态性(SNP;rs12670401、rs6464926、rs2072407、rs734005、rs734004)与胃癌发病风险显著相关, 证实*EZH2*基因变异与胃癌风险显著相关, 该研究首次为研究*EZH2*基因变异在中国汉族胃癌发生中的易感性因素提供了新的视角. 目前临床上对消化系统肿瘤提倡早发现早治疗, 在胃癌的早期阶段, 当侵犯局限于黏膜或黏膜下层时, 特别建议行内镜下切除肿瘤, 包括小病变的内镜黏膜切除术和大肿瘤的内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 而EZH2可能对早期癌变的内镜下治疗具有指导意义. 临床研究[20]通过免疫组化等方法共检测了20例正常胃粘膜、21例肠上皮化生、24例异型增生、23例早期胃癌和65例进展期胃癌组织中EZH2的表达情况, 研究发现EZH2参与早期胃癌的发病过程, 并且随着病变发展恶化EZH2的表达水平愈高, 在上述五种组织中的高表达率分别为0、23.8%、45.8%、52.2%和56.9%, 具有统计学意义, 这表明EZH2有望成为胃癌的早期诊断指标, 为内镜下治疗提供更多手术依据, 但具体指导方案有待进一步研究确定. EZH2在胃癌的侵袭、转移及预后中同样发挥着重要作用, 有项Meta分析[21]选取了10项相关研究, 共录取了872位胃癌患者, 发现EZH2蛋白在胃癌组织的表达显著高于癌旁织和正常组织, EZH2表达水平与胃癌TNM分期、癌细胞淋巴结转移呈正相关, EZH2阳性表达的胃癌患者的生存时间较EZH2阴性的患者明显缩短. Sun等[22]对330例胃癌患者*EZH2*基因型及其与淋巴结转移和胃壁浸润深度(T分期)的关系进行研究, 结果提示*EZH2 TT*基因型(rs2072408)与胃癌淋巴结转移及胃癌浸润深度有关, 在此研究中淋巴结转移和T3-4期的总体发生率分别为70．6%和60.6%, 而*EZH2 TT*基因型患者的发生率分别增加了23.8%和20.0%, 表明*EZH2*的*TT*基因型与胃癌患者的淋巴结转移和肿瘤侵壁深度有关. Gan等[23]发现EZH2通过与PTEN启动子结合来诱导胃癌细胞获得上皮-间充质转化表型, 从而增强癌细胞的迁移和侵袭能力, 特别是EZH2增强了胃癌细胞的成球能力, 说明其在肿瘤干细胞富集过程中具有促进作用. EZH2也影响化疗对胃癌细胞的敏感性和耐药性, 其中以铂类药物为主的联合化疗是进展期胃癌化疗的一线治疗方法, 有研究[24]采用转染siRNA技术下调胃癌细胞中*EZH2*基因的表达水平、CCK-8法检测下调EZH2表达后胃癌细胞随时间变化的增殖能力情况以及用不同浓度奥沙利铂处理后细胞的增殖抑制率变化情况,进而分析胃癌细胞中*EZH2*基因的表达与铂类药物敏感性的关系, 结果表明下调*EZH2*基因的表达能显著抑制胃癌细胞的增殖,并且提高胃癌细胞对铂类药物的敏感性.

2.3 EZH2与肝癌 在肝脏免疫调节方面也扮演着重要角色, 参与多种肝病的病理变化过程, 涉及肝炎的进展和肝癌的发生发展. 有动物实验表明EZH2的表达量下调会导致信号转导与转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)和T-BOX转录因子2(T-box transcription factor 2, TBX2)的表达水平明显下降[25], 而这两者参与诱发自身免疫性肝炎[26,27]. 从研究者对慢性丙型病毒性肝炎患者的临床调研结果发现, Th1关联基因与病毒的杀灭率及免疫耐受能力相关[27,28], 因此

EZH2的缺乏将引起免疫系统失调, 从而可能会诱发甚或加重肝脏疾病. 另外, Belloni等[29]的研究提示了EZH2在IFN-α介导乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA的转录抑制过程中起到了重要的作用, 这对慢性乙型肝炎的临床治愈提供了新思路. 肝癌是我国常见的消化系统肿瘤, 常由肝炎迁延失治而成, 具有发病隐匿、进展迅速、易发生转移、病死率高等特点, 因此探究其发病机制以及寻找潜在诊疗靶点显得尤为关键. 有研究[30]表明EZH2通过表观遗传修饰抑制miR-22, 调控miR-22启动子上H3K27的三甲基化, 从而下调半乳糖蛋白-9的表达, 促进肝癌细胞的增殖和转移, 因此抑制EZH2的表达可延缓肝癌细胞的转移扩散, 为临床治疗提供时间和机会. 目前已知自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)介导的肿瘤细胞清除可抑制肿瘤的发生和发展, Bugide等[31]发现抑制EZH2表达可以增强NK细胞对肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的根除能力, 并且EZH2在一定程度上通过抑制免疫反应发挥着促癌作用. 对于晚期HCC患者, 临床上通过索拉非尼治疗肿瘤是可行有效的, 然而癌细胞对索拉非尼产生耐药性是难以避免的问题, 最近的研究表明, 这种耐药与癌症干细胞(cancer stem cell, CSCs)的出现有关, Wang等[32]发现NOTCH1信号在索拉非尼耐药的肝癌细胞中被激活, NOTCH1的激活通过增强自我更新和致瘤性赋予肝癌细胞索拉非尼耐药, 此外延长索拉非尼治疗后CSCs的出现需要EZH2的过表达. 因此, 可以通过H3K27me3上调NOTCH1相关因子的表达来调节EZH2的活性, 从而抑制NOTCH1通路的激活, 进而降低索拉非尼的自我更新能力和致瘤性, 使索拉非尼继续发挥其抗肿瘤作用, 这表明EZH2/NOTCH1通路可能是治疗索拉非尼耐药HCC的潜在靶点.

2.4 EZH2与结直肠癌 结直肠癌是全世界较为常见的消化系统恶性肿瘤, 在中国其发病率呈现逐年上升趋势. 有研究[33]采用免疫组织化学Max Vision两步法检测110例手术切除的原发性结直肠腺癌组织中EZH2的表达情况,发现结直肠癌组织中EZH2的阳性表达率为40.91%(45/110), 结直肠癌远处转移患者的EZH2蛋白阳性表达率高于无远处转移患者, 多因素分析结果表明EZH2蛋白的表达是结直肠癌患者预后差的独立影响因素, 结直肠癌组织中EZH2过表达与肿瘤细胞的增殖活性有关. Di等[34]通过机制研究发现酪氨酸蛋白激酶受体A7(Tyrosine protein kinase receptor A7, EPHA7)介导核内小RNA宿主基因14(*small nuclear RNA host gene14, SNHG14*), 从而促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发展, 而EPHA7和*SNHG14*均受EZH2的调控, 其中EZH2是EPHA7的转录因子, 因此EZH2影响CRC的进展, 通过EPHA7/*SNHG14*促进癌细胞转移. 另一项数据[35]显示, 在结直肠癌组织和细胞株中, 核仁小分子RNA宿主基因6(*small nuclear RNA host gene 6*, *SNHG6*)和EZH2 mRNA表达均上调, 而miR-26a表达下调, EZH2是miR-26a的直接靶点, lncRNA *SNHG6*通过miR-26a/EZH2轴促进结直肠癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化. Liu等[36]分析了结肠癌组织和细胞中EZH2与组蛋白H2B第37位点络氨酸(H2B at tyrosine 37, $H2B^{Y37ph}$)磷酸化的关系以及EZH2-$H2B^{Y37ph}$轴对结肠癌细胞自噬的影响, 发现EZH2在结肠癌组织和细胞中与$H2B^{Y37ph}$呈正相关, 饥饿状态下EZH2可以通过诱导结肠癌细胞自噬来促进结肠癌的发生和发展.

2.5 EZH2与胰腺癌 胰腺癌是世界范围内最具攻击性和致命性的恶性肿瘤之一, 其起病隐匿, 且解剖位置复杂, 初诊时往往已无手术机会, 加之对化疗、放疗等治疗敏感性欠佳, 因此预后往往较差, 其5年生存率不足10%. Wang等[37]通过基因表达芯片分析和一系列体外实验发现肌动蛋白结合蛋白(ainllni, ANLN)在胰腺癌中的高表达与肿瘤大小、肿瘤分化程度、TNM分期、淋巴结转移、远处转移及预后不良有关, ANLN的下调显著抑制裸鼠细胞增殖、集落形成、迁移、侵袭和致瘤性. 研究还发现ANLN诱导的EZH2可以上调增强子从而参与调控胰腺癌细胞进展, 部分逆转ANLN下调产生的抑瘤作用. Agrawal等[38]检测了EZH2下调联合照射对体外培养的胰腺癌细胞PANC-1和MIA PaCa-2增殖和凋亡的影响, 证实了EZH2下调在胰腺癌放射增敏治疗中的积极作用. Zhou等[39]发现通过干扰膀胱癌相关转录因子1(bladder cancer associated transcript 1, BLACAT1)来阻断EZH2募集, 促进细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子1C(cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, CDKN1C)表达, 抑制细胞周期蛋白表达, 从而抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和有氧糖酵解; LncRNA-BLACAT1通过EZH2诱导的H3K27me3抑制CDKN1C, 促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和有氧糖酵解. 综上可知, EZH2与胰腺癌发生发展及预后密切相关, 参与胰腺恶性肿瘤的病理演变, 调控癌细胞的免疫应答机制.

2.6 EZH2与胆囊癌 胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤,具有早期临床表现不典型、进展快、预后差的特点. 近年研究发现EZH2在胆囊癌病理生物学和进化中具有重要作用, 在癌前病变、早期癌变等阶段亦有显著表达, 因此EZH2有望成为胆囊癌诊治的全新靶点. Behera G等[40]应用免疫组化方法分析胆囊癌(39例)、胆囊异型增生(12例)和良性黏膜(16例)中EZH2的表达, 发现EZH2在前两组组织中均为阳性表达, 其中在胆囊癌组的表达量明显高于胆囊异型增生组, 而EZH2在良性粘膜病例中呈阴性表达, 其次EZH2在低分化胆囊恶性肿瘤中的

表达也较高, 且与癌细胞的增殖活性和恶化程度呈正相关.

3 讨论

消化系统恶性肿瘤的早期诊断和有效治疗是临床实践中的关键和难点, 而EZH2基因在消化系统肿瘤中被多次证明与肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭有关, 并在一定程度上影响肿瘤的转归和预后, 此外EZH2还影响肿瘤细胞对化疗药物的耐药性. 正是由于EZH2在多种恶性肿瘤的发生发展病程中发挥着重要作用, 目前它已逐渐成为表观遗传修饰修饰方面的研究热点, 有望成为治疗各类消化系统恶性肿瘤的新型潜在靶点.

虽然近年以来EZH2已在相关领域的研究中取得了一定的进展, 但它在肿瘤中的部分作用机制的下游基因仍不清楚, EZH2与其下游调控基因是如何相互调控而促进肿瘤的发生发展, EZH2在早癌诊治中是否具有显著指导意义以及如何规范化诊疗早癌从而延缓病情恶化, 上述这些问题仍需深入研讨.

目前全世界范围内已研发出不同类型的EZH2抑制剂, 针对不同癌症类型的EZH2靶向药物也正在进行多项临床试验. 尽管EZH2抑制剂作为一种治疗手段还处于早期发展阶段, 但对其耐药机制的证据已经开始出现[41], 在细胞系模型中, 长期暴露于EZH2抑制剂后, 耐药细胞中发现了EZH2的两个新的次级突变(Y111L和Y661D), 并被发现能协同产生耐药性. 因此, 进一步研究开发高效、低毒、高选择性的EZH2抑制剂是今后发展方向之一, 考虑EZH1/EZH2双抑制可能具有更强的抗肿瘤作用, 当EZH2抑制作用受到影响时EZH1可以进行补偿, 这提示高选择性靶向其共同序列的EZH1/EZH2双抑制剂或者将高选择性EZH1抑制剂与高选择性EZH2抑制剂相结合的药理方式都是值得深入探索的. 其次, 鉴于单一药物疗效有限, EZH2抑制剂与免疫治疗、常规化疗、靶向治疗、外科治疗、内分泌治疗等其他抗癌治疗方法的联合使用也是一个很有必要的选择和未来的发展方向, 联合治疗可提高疗效, 克服单一治疗的局限性和单独使用抑制剂的耐药性, 但如何建立安全有效的联合用药机制同样是亟需探究的难题之一. 除此之外, 筛选预测性生物标志物也是一大方向, 如EZH2突变或过表达, 帮助适合EZH2靶向治疗的肿瘤患者获得更个性化的精准医疗服务. 最后, 开展更多的临床试验来评估和验证EZH2靶向抑制剂和标志物的诊疗效果也是很有意义的, 为一系列的药物和标志物的研发提供了准确可靠的临床数据.

4 结论

消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率正逐年上升, 日益成为影响人们身体健康最主要的恶性肿瘤之一. 作为一种表观遗传修饰的负性调控因子, EZH2高表达被发现与多种消化系统肿瘤的发生、发展及不良预后密切相关. 虽然近年来对 EZH2与消化系统肿瘤关系的研究取得了重要进展,但EZH2促进消化系统肿瘤发生发展的具体机制尚未完全阐明, 因此在该领域的进一步深入研究和探讨, 将为肿瘤的靶向治疗提供新靶标和新途径, 为消化系统肿瘤患者带来新的希望.

5 参考文献

1 陈薪宇, 张红胜, 吴同超. 组蛋白甲基酶EZH2的研究进展. 生物技术通讯 2014; 25: 723-726 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2014.05.028]
2 Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A, Preissner TS, Scher M, Kirmizis A, Ouyang X, Brockdorff N, Abate-Shen C, Farnham P, Reinberg D. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1859-1864 [PMID: 15684044 DOI: 10.1073/pnas.0409875102]
3 Ringrose L, Paro R. Epigenetic regulation of cellular memory by the Polycomb and Trithorax group proteins. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 413-443 [PMID: 15568982 DOI: 10.1146/annurev.genet.38.072902.091907]
4 Chou RH, Yu YL, Hung MC. The roles of EZH2 in cell lineage commitment. *Am J Transl Res* 2011; 3: 243-250 [PMID: 21654879]
5 Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
6 Viré E, Brenner C, Deplus R, Blanchon L, Fraga M, Didelot C, Morey L, Van Eynde A, Bernard D, Vanderwinden JM, Bollen M, Esteller M, Di Croce L, de Launoit Y, Fuks F. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature* 2006; 439: 871-874 [PMID: 16357870 DOI: 10.1038/nature04431]
7 Hobert O, Jallal B, Ullrich A. Interaction of Vav with ENX-1, a putative transcriptional regulator of homeobox gene expression. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3066-3073 [PMID: 8649418 DOI: 10.1128/mcb.16.6.3066]
8 Abel KJ, Brody LC, Valdes JM, Erdos MR, McKinley DR, Castilla LH, Merajver SD, Couch FJ, Friedman LS, Ostermeyer EA, Lynch ED, King MC, Welcsh PL, Osborne-Lawrence S, Spillman M, Bowcock AM, Collins FS, Weber BL. Characterization of EZH1, a human homolog of Drosophila Enhancer of zeste near BRCA1. *Genomics* 1996; 37: 161-171 [PMID: 8921387 DOI: 10.1006/geno.1996.0537]
9 Chen H, Rossier C, Antonarakis SE. Cloning of a human homolog of the Drosophila enhancer of zeste gene (EZH2) that maps to chromosome 21q22.2. *Genomics* 1996; 38: 30-37 [PMID: 8954776 DOI: 10.1006/geno.1996.0588]
10 Cardoso C, Mignon C, Hetet G, Grandchamps B, Fontes M, Colleaux L. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 174-180 [PMID: 10780782 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200439]
11 Xiao Y. Enhancer of zeste homolog 2: A potential target for tumor therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 474-477 [PMID: 21241820 DOI: 10.1016/j.biocel.2011.01.005.]
12 Laible G, Wolf A, Dorn R, Reuter G, Nislow C, Lebersorger A, Popkin D, Pillus L, Jenuwein T. Mammalian homologues of the Polycomb-group gene Enhancer of zeste mediate gene silencing in Drosophila heterochromatin and at S. cerevisiae telomeres. *EMBO J* 1997; 16: 3219-3232 [PMID: 9214638 DOI: 10.1093/emboj/16.11.3219]
13 Cardoso C, Timsit S, Villard L, Khrestchatisky M, Fontès M,

Colleaux L. Specific interaction between the XNP/ATR-X gene product and the SET domain of the human EZH2 protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 679-684 [PMID: 9499421 DOI: 10.1093/hmg/7.4.679]
14 Duan R, Du W, Guo W. EZH2: a novel target for cancer treatment. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 104 [PMID: 32723346 DOI: 10.1186/s13045-020-00937-8]
15 彭燕, 陈海滨, 苏中静, 陈玲, 张锦, 许丽艳. EZH2蛋白在食管癌组织中的表达. 解剖学报 2006; 6: 650-655 [DOI: 10.16098/j.issn.0529 -1356.2006.06.009]
16 黄卫娜, 古丽娜, 刘飞, 桑梅香. EZH2基因对人食管癌细胞增殖的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 960-965 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.006]
17 刘飞, 尹丹静, 黄卫娜, 谷丽娜, 吴云艳, 刘世娜, 桑梅香. EZH2和H3K27me3的表达对食管癌细胞迁移和侵袭能力的影响. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 490-496 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.006]
18 Xin Y, Li XL, Wang YP, Zhang SM, Zheng HC, Wu DY, Zhang YC. Relationship between phenotypes of cell-function differentiation and pathobiological behavior of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 53-59 [PMID: 11819733 DOI: 10.3748/wjg.v7.i1.53]
19 Zhou Y, Du WD, Wu Q, Liu Y, Chen G, Ruan J, Xu S, Yang F, Zhou FS, Tang XF, Tang HY, Zuo XB, Zhang FY, Sun LD, Zhang XJ. EZH2 genetic variants affect risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Mol Carcinog* 2014; 53: 589-597 [PMID: 22228224 DOI: 10.1002/mc.21871]
20 高福利, 曹俊, 吕瑛, 邹晓平. 组蛋白修饰在胃癌中的研究进展. 胃肠病学 2011; 16: 562-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2011.09.013]
21 Guo L, Yang TF, Liang SC, Guo JX, Wang Q. Role of EZH2 protein expression in gastric carcinogenesis among Asians: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 6649-6656 [PMID: 24705718 DOI: 10.1007/s13277-014-1888-y]
22 Sun B, Lin Y, Wang X, Lan F, Yu Y, Huang Q. Single Nucleotide Polymorphism of the Enhancer of Zeste Homolog 2 Gene rs2072408 is Associated with Lymph Node Metastasis and Depth of Primary Tumor Invasion in Gastric Cancer. *Clin Lab* 2016; 62: 2099-2105 [PMID: 28164661 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160302]
23 Gan L, Xu M, Hua R, Tan C, Zhang J, Gong Y, Wu Z, Weng W, Sheng W, Guo W. The polycomb group protein EZH2 induces epithelial-mesenchymal transition and pluripotent phenotype of gastric cancer cells by binding to PTEN promoter. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 9 [PMID: 29335012 DOI: 10.1186/s13045-017-0547-3]
24 万倩, 李弦, 邓野, 王丹, 杨继元. 下调EZH2提高胃癌SGC7901细胞对奥沙利铂的敏感性. 国际肿瘤学杂志 2018; 45: 65-69 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.11.xx]
25 Tong Q, He S, Xie F, Mochizuki K, Liu Y, Mochizuki I, Meng L, Sun H, Zhang Y, Guo Y, Hexner E, Zhang Y. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice. *J Immunol* 2014; 192: 5012-5022 [PMID: 24760151 DOI: 10.4049/jimmunol.1302943]
26 Li X, Chen H, Cai Y, Zhang P, Chen Z. Association of STAT4 and PTPN22 polymorphisms and their interactions with type-1 autoimmune hepatitis susceptibility in Chinese Han children. *Oncotarget* 2017; 8: 60933-60940 [PMID: 28977835 DOI: 10.18632/oncotarget.17458]
27 朱莉, 李明, 朱传武. EZH2在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志2018; 26: 951-956 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i16.951]
28 Singh P, J FPD. A Biomolecular Network Driven Proteinic Interaction in HCV Clearance. *Cell Biochem Biophys* 2018; 76: 161-172 [PMID: 29313175 DOI: 10.1007/s12013-017-0837-y]
29 Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Levrero M. IFN-α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]
30 Chen S, Pu J, Bai J, Yin Y, Wu K, Wang J, Shuai X, Gao J, Tao K, Wang G, Li H. EZH2 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-22/galectin-9 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 3 [PMID: 29316949 DOI: 10.1186/s13046-017-0670-6]
31 Bugide S, Green MR, Wajapeyee N. Inhibition of Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) induces natural killer cell-mediated eradication of hepatocellular carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E3509-E3518 [PMID: 29581297 DOI: 10.1073/pnas.1802691115]
32 Wang S, Cai L, Zhang F, Shang X, Xiao R, Zhou H. Inhibition of EZH2 Attenuates Sorafenib Resistance by Targeting NOTCH1 Activation-Dependent Liver Cancer Stem Cells via NOTCH1-Related MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2020; 13: 100741 [PMID: 32092673 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.01.002]
33 侯鸿发, 苏永辉, 卜巨源, 王霄, 侯冰宗. EZH2表达与结直肠癌肿瘤细胞增殖和血管生成及预后的关系. 中山大学学报(医学科学版) 2017; 38: 866-872 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2017.0138]
34 Di W, Weinan X, Xin L, Zhiwei Y, Xinyue G, Jinxue T, Mingqi L. Long noncoding RNA SNHG14 facilitates colorectal cancer metastasis through targeting EZH2-regulated EPHA7. *Cell Death Dis* 2019; 10: 514 [PMID: 31273190 DOI: 10.1038/s41419-019-1707-x]
35 Zhang M, Duan W, Sun W. LncRNA SNHG6 promotes the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by miR-26a/EZH2 axis. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 3349-3360 [PMID: 31118686 DOI: 10.2147/OTT.S197433]
36 Liu Z, Yang L, Zhong C, Zhou L. EZH2 regulates H2B phosphorylation and elevates colon cancer cell autophagy. *J Cell Physiol* 2020; 235: 1494-1503 [PMID: 31283006 DOI: 10.1002/jcp.29069]
37 Wang A, Dai H, Gong Y, Zhang C, Shu J, Luo Y, Jiang Y, Liu W, Bie P. ANLN-induced EZH2 upregulation promotes pancreatic cancer progression by mediating miR-218-5p/LASP1 signaling axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 347 [PMID: 31395079 DOI: 10.1186/s13046-019-1340-7]
38 Agrawal R, Chen M, Bukhari Z, Ogunwobi OO, Haseeb MA, Martello LA. EZH2 Downregulation Augments the Effect of Irradiation in Reducing Pancreatic Cancer Cell Proliferation in vitro. *Ann Clin Lab Sci* 2020; 50: 45-56 [PMID: 32161011]
39 Zhou X, Gao W, Hua H, Ji Z. LncRNA-BLACAT1 Facilitates Proliferation, Migration and Aerobic Glycolysis of Pancreatic Cancer Cells by Repressing CDKN1C via EZH2-Induced H3K27me3. *Front Oncol* 2020; 10: 539805 [PMID: 33072570 DOI: 10.3389/fonc.2020.539805]
40 Behera G, Mitra S, Mishra TS, Purkait S. Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) in Malignant Progression of Gallbladder Carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2020 [PMID: 33051796 DOI: 10.1007/s12029-020-00536-3]
41 Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 2016; 22: 128-134 [PMID: 26845405 DOI: 10.1038/nm.4036]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 248-255

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.248

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

文献综述 REVIEW

维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展

靳琦文, 王晓娣

靳琦文, 北京大学中日友好临床医学院 北京市 100029

王晓娣, 北京中日友好医院消化内科 北京市 100029

靳琦文, 医师, 研究方向为炎症性肠病的临床特点及治疗.

作者贡献分布: 靳琦文对此文作主要贡献, 王晓娣进行论文审核.

通讯作者: 王晓娣, 主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花园东街2号, 北京中日友好医院消化内科. xdwang60@hotmail.com

收稿日期: 2020–12–17
修回日期: 2021–01–02
接受日期: 2021–01–18
在线出版日期: 2021–03–08

Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease

Qi-Wen Jin, Xiao-Di Wang

Qi-Wen Jin, Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China

Xiao-Di Wang, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Xiao-Di Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, China-Japan Friendship Hospital, No. 2 Yinghuayuan East Street, Chaoyang District, Beijing 100029, China. xdwang60@hotmail.com

Received: 2020-12-17
Revised: 2021-01-02
Accepted: 2021-01-18
Published online: 2021-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease is a kind of chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract with unclear etiology. At present, its main therapeutic drugs include aminosalicylates, glucocorticoids, immunosuppressive agents, and biological agents. With the deepening study of the disease and the progress of science and technology, there have been more and more studies on the targets for biological agents, including tumor necrosis factor-α, Janus kinase, interleukin, intestinal integrin, *etc*. As a humanized integrin antagonist, vedolizumab can selectively inhibit the interaction between integrin α4β7 and mucosal addressin cell adhesion molecule-1, and block the migration of lymphocytes to the intestinal tract to alleviate the intestinal inflammation, so as to achieve the therapeutic effect. This article reviews the mechanism, clinical efficacy, and application of vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Vedolizumab; Integrin antagonists; Intestinal selectivity

Citation: Jin QW, Wang XD. Progress in research of vedolizumab in treatment of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 248-255
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/248.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.248

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因尚不明确的慢性炎症性肠道疾病, 目前主要治疗药物包括氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等. 随着科技进步及对疾病的深入研究, 对生物制剂的作用靶点研究也越来越多, 包括有肿瘤坏死因子-α、Janus激酶、白细胞介素、肠道整合素等. 维得利珠单抗作为一种人源化的整合素拮抗剂选择性抑制整合素α4β7与黏膜地址素细胞

黏附分子-1(mucosaladdressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)相互作用, 阻断淋巴细胞向肠道迁移来减轻肠道炎症达到治疗效果, 本文对维得利珠单抗治疗炎症性肠病的作用机制、疗效和临床应用作一综述.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 维得利珠单抗; 整合素拮抗剂; 肠道选择性

核心提要: 维得利珠单抗作为一种人源化的整合素拮抗剂通过选择性抑制整合素α4β7与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)相互作用, 阻断淋巴细胞肠道归巢以达到治疗效果, 本文对维得利珠单抗治疗炎症性肠病的作用机制、疗效和安全性作一综述.

文献来源: 靳琦文, 王晓娣. 维得利珠单抗治疗炎症性肠病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 248-255

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/248.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.248

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类与免疫相关且病因未明的慢性炎症性肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和病理不能确定为UC或CD的未定型结肠炎(indeterminatecolitis, IC). Ng等人[1]的一项研究表明: 总体而言, 在北美和欧洲, 22项关于CD的研究中有16项(72.7%)和18项关于UC的研究中有15项(83.3%)报告了炎性肠病的发生率稳定或下降. 自1990年以来, 非洲, 亚洲和南美等新兴工业国家的发病率一直在上升, 我国现有的流行病学数据表明IBD发病率和患病率均有上升趋势, 根据2014年中国疾病预防控制中心数据统计: 中国2005-2014年间IBD总病例约为35万, 到2025年, 预计中国的IBD患者将达到150万例[2]. 目前IBD的主要治疗药物有氨基水杨酸类[3-5]、糖皮质激素、免疫抑制剂及包括抗肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)-α在内的生物制剂[6-8]等, 但在临床上对治疗药物无效或不耐受的情况下, 使用新的治疗策略显得尤为必要. 近年来, 整合素拮抗剂维得利珠单抗(Vedolizumab, VDZ)成为一种新的治疗选择[9], 本文就维得利珠单抗在IBD治疗中的作用机制及应用的研究进展作一综述.

1 IBD的发病机制

IBD的病因和发病机制目前尚未完全明确, 但大量研究显示其主要是受到遗传易感性、免疫失衡和共生肠道菌群变化的影响[10-14]导致的特发性、慢性、复发性炎症性疾病.

1.1 遗传学因素 众多研究已经确定了240多个遗传风险位点, 其中约30多个遗传位点在CD和UC中共享[15], 其中包括如*CARD 15*(又称为*NOD2*)、*DLG5*、*MDR1*、*PPARG*、*IL23R*变异体等基因[16], 这些基因的异常影响了包括免疫调节、黏膜屏障完整、微生物清除、细胞迁徙以及细胞内环境稳态相关等重要生物功能[17,18], 致使肠道上皮屏障功能遭到破坏.

1.2 肠道微生物环境 肠道微生物是一类长期定植在肠道黏膜表面或肠腔的微生物, 这种肠道微生物环境对于肠道内稳态和功能、健康和疾病都是必要的[19], 但必须保持对肠道微生物区系的耐受性, 才能从中受益; 相反若上皮屏障被破坏, 这些肠道微生物会通过屏障受损处进入固有层细胞激发异常免疫反应, 诱发IBD[20-22].

1.3 环境因素 众多关于IBD流行病学的研究已证实环境因素在IBD发病机制中的重要作用, 目前主要影响因素包括饮食[23-25]、吸烟[26]、肥胖、心理压力、阑尾切除[27]、药物等, 这些因素通过不同的机制导致肠道上皮屏障受损, 促进细菌进行肠道移位从而激活了强烈的免疫应答, 产生大量细胞因子及炎症介质引起黏膜炎症反应. 一项研究发现大量食用加工肉等蛋白质类及饮酒更易诱导IBD复发[28], 而低可发酵低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligo-, di-, mono-saccharides, andpolyols, FODMAPs)饮食可改善IBD患者的腹痛、腹胀、排便习惯改变等胃肠功能紊乱症状[29].

1.4 免疫因素 IBD的免疫失调的特征是上皮屏障的损伤, 屏障破坏后肠道菌群驱动的炎症扩张和大量细胞浸润固有层, 其中包括T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞. 激活的固有层细胞在肠道局部组织中产生高水平的促炎细胞因子, 包括TNF、白细胞介素(interleukin, IL)-1β、干扰素-γ和IL-23/Th17途径的细胞因子[30]. 若此时免疫调节未控制炎症反应, 免疫细胞就会对持续暴露的微生物的产物或来自微生物的抗原产生免疫应答并分泌细胞因子, 促进肠道慢性炎症的发展, 逐渐发展为各种并发症[31].

2 生物制剂是治疗IBD的新型药物

传统治疗IBD的药物多为非生物制剂药物(包括氨基水杨酸、 类固醇和免疫抑制剂等), 该些药物虽能改善症状, 但不能阻止潜在的炎症过程, 也不能改变疾病进程[32]. 随着人们对人体免疫系统和IBD发病机制研究的不断深入, 众多新型生物制剂被开发出来, 这些新型生物制剂针对不同的靶点达到不同程度的临床诱导及缓解, 下面对新型生物制剂的作用及不良反应进行综述.

2.1 抗TNF-α 目前可用的TNF-α抑制剂包括英夫利昔单抗(Infliximab, IFX)、阿达木单抗(Adalimumab, ADA)、依那西普(Etanercept)、戈利木单抗(Golimumab)、赛妥珠单抗(Certolizumab-pegol, CZP)等, Infliximab是最早被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗IBD的生物制剂, 对免疫抑制剂及激素不能耐受或无效的中、重度UC患者均有效, 目前常作为UC的二线治疗药物, TNF-α抑制剂主要不良反应包括感染、肿瘤发生风险等, 且TNF-α对于肉芽肿形成是非常重要的, 故禁用于活动性肺结核和其他严重感染或机会性感染的患者; ABBASS等[33]的一项研究表明ADA治疗常见的不良事件包括注射部位反应、腹痛、乏力、恶心及CD加重等.

2.2 抗IL-12/23 目前应用较广的抗IL-12/23抗体为乌司奴单抗(Ustekinumab), 瑞莎珠单抗(Risankizumab, Skyrizi)、Brazikumab、Mirikizumab, 其中乌司奴单抗2016年被FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准可用于治疗对常规或抗TNF治疗无效的CD患者, 是首个针对IL-12和IL-23细胞因子的IgG1型单克隆抗体, 是抗TNF-α无效的一种新选择, 在乌司奴单抗的临床试验中, 最常见的不良反应包括鼻咽炎、上呼吸道感染和咳嗽等.

2.3 JAK抑制剂 JAK抑制剂不同于其他生物制品属于非免疫原性口服小分子制剂, 通过特异性抑制JAK/STAT信号通路阻断大量促炎细胞因子的下游效应, 从而改善疾病临床表现[34]. 常用的JAK抑制剂有托法替尼(Tofacitinib)、菲戈替尼(Filgotinib, GLPG0634), 目前处于临床试验阶段[35], 其中托法替尼已获得FDA和EMA的批准, 用于治疗中重度UC患者, 但该药说明书中有严重感染和恶性肿瘤风险增加的黑框警告.

2.4 鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂 鞘氨醇-1-磷酸(Sphingosine-1-Phosphate, S1P)是一种信号分子, 调节淋巴细胞从淋巴器官进入血液和炎症组织的运输. 奥扎尼莫德(Ozanimod)属于S1P调节剂的一组, 它们是下调淋巴细胞上S1P受体亚型1和5的小分子, 阻止淋巴细胞从淋巴结运输到炎症部位[36], 此外还有埃特拉西蒙德(amislimod, APD334)和伊曲西莫德(Etrasimod, MT1303)处于临床试验阶段.

2.5 整合素拮抗剂 目前可应用的整合素拮抗剂有那他珠单抗及维得利珠单抗, 前者于2004年FDA批准用于治疗复发性多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和CD, 后因其罕见不良事件: 进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)退出市场[37]; 后者为具有肠道选择性的整合素拮抗剂, 本文主要对维得利珠单抗的作用机制及临床试验及应用做一综述讨论.

3 维得利珠单抗的简介

维得利珠单抗, 又称MLN-02、LDP-02 、MLN0002[38], 是一种人源化的IgG1型单克隆抗体, 2014年, EMA和FDA批准其用于治疗中到重度UC和CD, 自此Vedolizumab可作为一线生物制剂或用于对TNF-α拮抗剂治疗应答不充分、失应答或不耐受的中至重度活动性UC和CD患者[39,40]并于2020年3月12日获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批注上市.

4 维得利珠单抗治疗IBD的作用机制

已知肠道黏膜免疫系统异常反应导致的炎症过程在IBD发病中起重要作用, 而IBD的病程进展与淋巴细胞向胃肠道迁移相关, 这种特殊的选择性迁移粘附过程是由淋巴细胞表面的粘附分子-整合素及其内皮配体相互作用完成的. 整合素由α和β两个亚基组成, 表达于某些B和T淋巴细胞表面, 通过两个亚基的不同组合, 截至目前可鉴定出至少24种特定的整合素, 其中与淋巴细胞迁移到胃肠道组织相关的包括α2β2、α4β1和α4β7[41], 通过拮抗以上受体即可在炎症过程中抑制淋巴细胞向胃肠黏膜的迁移[38,42]. α4β7整合素主要表达于记忆性T淋巴细胞表面[43], 其配体MAdCAM-1分子主要表达于肠道黏膜相关淋巴组织及固有层的血管内皮细胞上, 整合素α4β7与MAdCAM-1相互作用, 介导淋巴细胞穿越内皮细胞间隙, 渗入胃肠道炎症部位, 对IBD的慢性炎症活动进展有重要影响.

在认识到α4β7与MAdCAM-1间的选择性作用后, 研究证实小鼠抗体ACT-1可以与α4β7复合物选择性结合[44], 并在绢毛猴的慢性结肠炎模型中导致快速缓解[45]. 维得利珠单抗是ACT-1的人源化版本, 通过阻止整合素α4β7与MAdCAM-1配体的结合, 抑制T细胞的活化、粘附和向肠粘膜的迁移, 从而发挥抗炎作用[46].

Hesterberg等人[45]为明确整合素α4β7在结肠炎发病机制中的功能相关性, 利用人类溃疡性结肠炎的动物模型-绢毛猴, 分别给予抗整合素α4β7的单克隆抗体和无关的对照单克隆抗体, 发现前者在慢性结肠炎动物中应用时, 可以改善炎症活性, 并迅速改善血便等症状. 此外, 通过对粘膜活检样本的形态计量分析, 抗体治疗降低了$\alpha4\beta7^{+}$淋巴细胞和α4β7中性粒细胞和巨噬细胞的粘膜密度($P<0.05$), 证实了抗α4β7单克隆抗体是治疗调节胃肠道炎症的有效药物; 为进一步确定整合素α4β7的拮抗作用是否能在灵长类动物中产生唯一的肠道选择性抗炎活性, Fedyk等人[47]用维得利珠单抗重复给药4、13、26 wk, 观察其对健康食蟹猴肠道内外的潜在影

响. 最后通过对各器官组织形态学分析显示只有胃肠道组织中白细胞的数量降低. 胃肠道组织中$\beta7^+$淋巴细胞频率显著降低(P<0.05), 而外周血中$\alpha4\beta7^+$记忆性T淋巴细胞频率显著升高(P<0.05). 这种升高是针对$\alpha4\beta7^+$记忆辅助T淋巴细胞的, 其他白细胞亚群的水平仍然不受影响, 并且维得利珠单抗没有系统地抑制适应性或先天免疫反应. 研究表明[47]在灵长类动物中, 维得利珠单抗可以通过阻断整合素$\alpha4\beta7$产生肠道选择性抗炎作用.

在多项动物实验证实维得利珠单抗药物有效性及安全性的基础上, 各个国家开始了关于维得利珠单抗的临床试验及多中心真实世界经验研究, 为临床应用提供了更多的支持证据.

5 维得利珠单抗治疗IBD的临床疗效及安全性

5.1 临床疗效

5.1.1 临床试验: GEMINI Ⅰ期试验[9]评估了维得利珠单抗对UC患者的疗效, 在诱导试验中, 374名患者(队列1)在第0、2周接受vedolizumab(300 mg剂量)或安慰剂静脉注射, 521名患者(队列2)在第0、2周接受维得利珠单抗开放标签治疗, 在第6周进行疾病评估, 结果显示: 第6周时队列1中治疗组和安慰剂组临床应答率分别为47.1%(106/225)和25.5%(38/149)(P＜0.001)、临床缓解率分别为16.9%(38/225)和5.4%(8/149)(P = 0.001)、黏膜愈合率分别为40.9%(92/225)和24.8%(37/149)(P = 0.001). 第6周时将上述两个队列中达到临床应答的373名患者随机分配为维得利珠单抗维持治疗组(4 wk/次、8 wk/次)和安慰剂组, 第52周时维持治疗组临床缓解率分别为41.8%(51/122)和44.8%(56/125)均显著高于安慰剂组15.9%(20/126)(P＜0．001). 研究表明作为UC的诱导和维持治疗, 维得利珠单抗与安慰剂相比显著有效. 此外一项系统分析[48]纳入了四项研究表明维得利珠单抗在UC的诱导缓解(RR = 0.86, 95%CI: 0.80-0.91)、临床反应(RR = 0.82, 95%CI: 0.75-0.91)及内镜下缓解(RR = 0.82, 95%CI: 0.75-0.91)方面均优于安慰剂.

Feagan等人[49]对GEMINI Ⅰ期试验的数据进行了事后分析, 收集了464名未接受过TNF拮抗剂治疗的患者和367名TNF拮抗剂治疗失败的患者, 在这些人群中评估GEMINI Ⅰ期试验的预定结果. 结果显示: 在未接受TNF拮抗剂治疗和TNF拮抗剂治疗失败的患者中, 维得利珠单抗诱导和维持治疗UC的疗效好于安慰剂, 并且在接受多珠单抗治疗的第6周, 未接受TNF拮抗剂治疗者的治疗效果优于接受TNF拮抗剂治疗失败者.

GEMINI Ⅱ期试验[50]评估了维得利珠单抗对中-重度活动性CD患者的疗效, 在诱导试验中, 368名患者(队列1)在第0、2周随机分配接受维得利珠单抗(300 mg剂量)或安慰剂静脉注射, 747名患者(队列2)在第0、2周接受维得利珠单抗开放标签治疗, 在第6周进行疾病评估, 结果显示: 第6周时队列1中治疗组临床缓解率为14.5%(32/220), 明显高于安慰剂组6.8%(10/148)(P = 0.02), 但治疗组与安慰剂组的疾病活动指数(Crohn′s Disease Activity Index, CDAI)-100反应(CDAI得分较基线下降≥100)率分别为31.4%(69/220)和25.7%(38/148)(P = 0.23), 差异无统计学意义. 第6周时将上述两个队列中达到临床应答的461名患者随机分为维得利珠单抗维持治疗组(4 wk/次、8 wk/次)和安慰剂组, 第52周时维持治疗组临床缓解率分别为39.0%(60/154)和36.4%(56/154), 均显著高于安慰剂组21.6%(33/153)(每4 wk P = 0.004, 每8 wk P＜0.001), CDAI-100反应率分别为43.5%和45.5%, 安慰剂组为30.1%(每4 wk P = 0.005, 每8 wk P = 0.01). 上述研究表明作为CD的诱导和维持治疗, 维得利珠单抗与安慰剂相比显著有效, 但在第6周的诱导治疗期, 治疗组与安慰剂组的CDAI-100反应率差异无统计学意义.

GEMINI Ⅲ期试验[51]评估了维得利珠单抗对抗TNF药物治疗失败的中-重度活动性CD患者的疗效, 将416名中、重度活动期(CDAI: 220-400分)CD患者随机分为治疗组和安慰剂组, 分别于0、2、6周给予维得利珠单抗或安慰剂治疗, 初步分析包括既往对TNF拮抗剂治疗失效的315名患者; 二次分析包括整个人群, 分别在第6、10周时进行疾病评估. 结果显示: 初步分析中治疗组和安慰剂组在第6周时的临床缓解率分别为15.2%和12.1%, 两组差异无统计学意义(P = 0.433), CDAI-100反应率分别为39.2%和22.3%, 治疗组高于安慰剂组(P = 0.001); 在第10周时治疗组和安慰剂组临床缓解率分别为26.6%和12.1%(P = 0.001), CDAI-100反应率分别为46.8%和24.8%(P＜0.0001), 维得利珠单抗治疗组均高于安慰剂组, 研究表明维得利珠单抗对抗TNF药物治疗失败的 CD 患者有效, 但起效较慢, 通常需要10wk甚至更长时间; 但无论是第6周还是第10周, 维得利珠单抗治疗组的CDAI-100反应率均高于安慰剂组. 二次分析中发现对未接受过TNF拮抗剂治疗的患者中, 其治疗组和安慰剂组的10周临床缓解率分别为35.3%和16.0%(P = 0.025), 表明维得利珠单抗对未接受过TNF拮抗剂药物治疗的患者比安慰剂更有效.

Sands等人[52]对GEMINI Ⅱ、Ⅲ期试验的数据进行了事后分析, 收集了516名未接受过TNF拮抗剂治疗的患者和960名TNF拮抗剂治疗失败的患者, 在第6、10、52周对临床缓解、CDAI-100反应率、持续的临床缓解以及无激素缓解率进行评估. 结果显示在未接受过TNF拮抗剂治疗或治疗失败的人群中, 维得利珠单抗都比安

慰剂有效, 证实维得利珠单抗可以有效诱导和维持CD临床应答, 尤其是未使用过抗TNF药物的患者.

VERSITY研究[53]评估了维得利珠单抗与阿达木单抗对中至重度活动性UC的疗效, 是一项多中心的3b期双盲、双模拟的随机对照试验. 研究纳入了769名患者将其随机分组至维得利珠单抗组及阿达木单抗组, 在第2、4、6、14、22、30、38、46、52周对临床应答率、临床缓解率、黏膜愈合及组织学缓解方面进行评估. 从研究数据分析可得知维得利珠单抗组最早在第2周就达到了临床应答, 并在第6周超过了阿达木单抗组; 从第14周起, 维得利珠单抗临床应答率一直保持显著高于阿达木单抗(67.1% *vs* 45.9%, P<0.0001); 52 wk时维得利珠单抗组和阿达木单抗组的临床缓解率分别为31.3%(120/383)、22.5%(n = 87/386), 差异有统计学意义(P = 0.006). 上述研究表面维得利珠单抗在临床缓解和内镜改善方面均优于阿达木单抗.

5.1.2 *真实世界经验研究*: Kopylov等人[54]的一项研究证明了维得利珠单抗在真实世界中的有效性和安全性, 这项研究纳入了以色列8个中心的204名正在应用维得利珠单抗治疗的IBD患者(130名CD患者, 69名UC患者, 5名IC), 其中7.4%的患者未接受过TNF拮抗剂治疗, 对上述患者进行前瞻性随访14 wk, 观察主要终点是在第14周时诱导临床缓解, 次要终点包括临床反应及无激素临床缓解. 结果显示: CD和UC组患者在14 wk时临床有效率分别为53.1%和43.2%, 临床缓解率分别为34.6%和28.4%, 无激素缓解率分别为29.2%和24.3%, 另有10.7%和20.3%的患者因治疗无应答或不良反应(包括与IBD相关的住院、手术、感染以及即刻和迟发性超敏反应等)停用维得利珠单抗. 该研究在对以色列众多接受过TNF拮抗剂治疗的IBD患者中证实了维得利珠单抗在诱导临床缓解和无激素缓解方面的有效性和安全性.

Amiot等人[55]的一项研究调查了维得利珠单抗在TNF拮抗剂治疗失败的患者中的有效性和安全性, 研究纳入了173名CD患者及121名UC患者, 在第0、2、6周给予维得利珠单抗(300 mg剂量)静脉注射, 随后每8 wk静脉注射1次, 评估14 wk时的诱导治疗结果. 结果显示: CD和UC组患者在14 wk诱导治疗时临床有效率分别为64%和57%, 临床缓解率分别为36%和39%, 无激素缓解率分别为31%和36%. 研究表明维得利珠单抗在TNF拮抗剂治疗失败的CD或UC患者中的安全性是可靠的.

Baumgart等人[56]的一项研究观察了维得利珠单抗治疗CD和UC的真实世界临床疗效, 招募了212名(97名CD患者, 115名UC患者)新接受维得利珠单抗治疗的成人IBD活动期患者, 在第0、2、6周给予维得利珠单抗(300 mg剂量)静脉注射, 随后每8 wk静脉注射1次, 观察主要终点是14 wk时诱导临床缓解, 次要终点包括第6周的临床缓解、第6周和第14周的无激素临床缓解、第6周和第14周的临床应答等. 结果显示, 14 wk时CD和UC的临床应答率分别为60.8%和57.4%, 临床缓解率分别为23.7%和23.5%, 无激素缓解率分别为19.6%和19.1%. 研究表明了维得利珠单抗在日常使用中的有效性.

Shelton等人[57]的一项多中心队列研究评估了维得利珠单抗在第14周治疗IBD的疗效, 纳入了172名患者(107名CD患者, 59名UC患者, 6名IC患者), 其中70.9%的患者既往有2种及以上的TNF拮抗剂治疗失败的经历, 1/3的患者在使用免疫调节剂, 46%的患者有使用激素的基础, 对纳入患者在第0、2、6、14周给予维得利珠单抗(300 mg剂量)静脉注射, 在14 wk进行疗效评价. 结果显示: 14 wk时CD和UC的临床应答率分别为48.9%和53.9%, 临床缓解率分别为23.9%和29.3%. 上述研究表明维得利珠单抗治疗难治性IBD的安全性及耐受性良好, 对UC和CD的疗效与临床试验相似.

Eriksson等人[58]为证明维得利珠单抗治疗IBD的长期有效性纳入了246名IBD患者(147名CD患者, 92名UC患者, 7名IC患者), 其中86%的患者TNF拮抗剂治疗无效, 47.6%的CD患者接受了≥1次手术切除, 前瞻性采集治疗和疾病活动的数据. 结果显示[58]: 52 wk时CD和UC的临床缓解率分别为59%和64.1%. 研究表明维得利珠单抗治疗的患者代表难治性IBD患者, 即使在超过一年的治疗中也能取得较好的长期效果.

Dulai等人[59]的一项多中心回顾性队列研究评估了维得利珠单抗治疗中重度CD的临床疗效和安全性, 纳入了七个医疗中心212名正在使用维得利珠单抗治疗的中重度CD患者, 并进行治疗后的随访. 结果显示[59]: 52 wk时的临床缓解率、粘膜愈合率及深度缓解率(临床缓解和粘膜愈合)分别为35%、63%和26%. 研究表明: 维得利珠单抗是中重度CD安全有效的治疗方法, 其临床缓解和深度缓解可在1/3的个体中实现.

5.2 *安全性* 上述多项研究已证明维得利珠单抗在治疗IBD方面具有良好安全性[54,60], GEMINI第Ⅰ、Ⅲ期临床试验结果显示[9,50,51], 维得利珠单抗治疗组与安慰剂组不良事件报告发生率相似, 而在临床Ⅱ期试验中, 维多珠单抗治疗组较安慰剂组高, 3项研究报道的不良事件包括鼻咽炎、头痛、关节痛、恶心、发热、上呼吸道感染、疲乏、咳嗽、支气管炎、流感、背痛、口咽痛、四肢疼痛、皮疹、瘙痒等. GEMINI LTS研究[61]中有2243入组患者, 1785例患者至少有1年维得利珠单抗药物暴露, 总计5670患者-年药物暴露中, 有31例患者发生了恶性肿瘤[62], 最常见的恶性肿瘤好发于肾和膀胱, 该

研究说明维得利珠单抗与IBD人群预期恶性肿瘤的发生率相似, 无统计学差异. 来自6项临床试验的综合安全性数据显示[62]: 在纳入的2830例患者, 合计4811个维得利珠单抗暴露患者年中没有观察到维得利珠单抗暴露导致感染或严重感染的风险总体增加, 无严重机会性感染的迹象, 如播散性结核病、系统性念珠菌病、播散性带状疱疹、肠道外巨细胞病毒感染或肺囊虫肺炎, 综上说明在中度至重度活动性UC或CD患者中, 长期维得利珠单抗治疗耐受性良好, 安全性可接受.

6 维得利珠单抗的临床应用

维得利珠单抗的疗效及安全性在上述几个临床试验研究中得到证实, 并在众多真实世界经验研究中得到了印证, 基于上述研究批准维得利珠单抗用于以下患者的治疗: (1)对TNF-α拮抗剂或免疫调节剂反应不足、失去反应或不耐受的中、重度活动性UC和CD患者; (2)对糖皮质激素治疗反应不充分、不耐受或表现出依赖性的UC和CD患者[41]. 维得利珠单抗的推荐剂量为每次300 mg, 在第0、2和6周注射, 以后每8 wk一次, 若在第14周时未显示治疗获益则应终止治疗.

另一种整合素拮抗剂那他珠单抗的作用靶点为整合素α4β1, 可阻止白细胞表面的α4β1与神经系统血管内皮细胞粘附, 导致中枢神经系统白细胞尤其是T淋巴细胞减少, 引起约翰·坎宁安(John Cunningham, JC)病毒感染导致PML的发生[63], 此后还有研究发现抗JC病毒抗体的阳性状态、先前免疫抑制剂的使用以及那他珠单抗单用或联合使用治疗的时间延长与PML风险水平的升高显著相关[64], 维得利珠单抗因其肠道选择性尚未发现PML病例[65], 并有研究证明应用维得利珠单抗后脑脊液中的T淋巴亚群无显著变化[66], 提示维得利珠单抗对中枢神经系统的安全性尚可, 但在使用过程中仍应密切关注患者的神经学体征及症状的变化, 以及时停药或针对性治疗.

7 结论

综上, 维得利珠单抗作为一种新型的肠道选择性生物制剂在IBD的治疗方面显示了较好的疗效及安全性, 且对UC的疗效较CD好, 但目前的临床试验研究大多来自欧美等多中心IBD人群研究, 未来还需要结合亚洲人群IBD特点在亚洲进行多中心的大样本前瞻性研究来比较维得利珠单抗与其他生物制剂对IBD的疗效、安全性, 探索适合我国IBD人群的治疗措施, 以期获得最大的治疗效益.

8 参考文献

1 Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769-2778 [PMID: 29050646 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0]

2 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]

3 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000543 [PMID: 10796555 DOI: 10.1002/14651858.CD000543]

4 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000544 [PMID: 10796556 DOI: 10.1002/14651858.CD000544]

5 Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-76; author reply 177 [PMID: 22108446 DOI: 10.1038/ajg.2011.410]

6 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]

7 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]

8 Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor-α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 543-557 [PMID: 20951917 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.018]

9 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]

10 Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004; 126: 1533-1549 [PMID: 15168365 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.061]

11 Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1068-1083 [PMID: 17075348 DOI: 10.1097/01.mib.0000235827.21778.d5]

12 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]

13 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]

14 Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther* 2013; 137: 283-297 [PMID: 23103332 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.10.008]

15 Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 224-234 [PMID: 28404137 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30111-X]

16 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]
17 Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun* 2017; 23: 497-505 [PMID: 28770665 DOI: 10.1177/1753425917722206]
18 Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2019; 156: 2174-2189 [PMID: 30880022 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.017]
19 Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 440-452 [PMID: 29670252 DOI: 10.1038/s41575-018-0003-z]
20 Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10 [PMID: 29285689 DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5]
21 Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 331-345 [PMID: 30824884 DOI: 10.1038/s41575-019-0121-2]
22 Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573-584 [PMID: 28743984 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88]
23 Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 10-16 [PMID: 16501852 DOI: 10.1007/s00535-005-1744-3]
24 Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61 [PMID: 27346644 DOI: 10.1002/mnfr.201600129]
25 Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 508-517 [PMID: 28604736 DOI: 10.1038/nri.2017.58]
26 Monick MM, Powers LS, Walters K, Lovan N, Zhang M, Gerke A, Hansdottir S, Hunninghake GW. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol* 2010; 185: 5425-5435 [PMID: 20921532 DOI: 10.4049/jimmunol.1001603]
27 Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45: 571-583 [PMID: 20213337 DOI: 10.1007/s00535-010-0219-3]
28 Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 816-826 [PMID: 27267792 DOI: 10.1016/j.pharep.2016.05.002]
29 Zhan YL, Zhan YA, Dai SX. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. *Clin Nutr* 2018; 37: 123-129 [PMID: 28587774 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.05.019]
30 Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 2-13 [PMID: 27779499 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000955]
31 郭雪坤, 胡小玉. 炎症性肠病的发病机理与免疫治疗的研究进展. 生命科学 2017; 29: 873-882 [DOI: 10.13376/j.cbls/2017117]
32 Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1827-1837.e2 [PMID: 21530749 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.045]
33 Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019 [PMID: 31742665 DOI: 10.1002/14651858.CD012878.pub2]
34 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 320 [PMID: 28360424 DOI: 10.1038/nrrheum.2017.51]
35 Flamant M, Rigaill J, Paul S, Roblin X. Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects. *Drugs* 2017; 77: 1057-1068 [PMID: 28523588 DOI: 10.1007/s40265-017-0755-8]
36 Nielsen OH, Li Y, Johansson-Lindbom B, Coskun M. Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Inflammatory Bowel Disease. *Trends Mol Med* 2017; 23: 362-374 [PMID: 28283249 DOI: 10.1016/j.molmed.2017.02.002]
37 Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, Mercanti SF, Durelli L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28468254 DOI: 10.3390/ijms18050940]
38 Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 1433-1443 [PMID: 23980911 DOI: 10.2174/13894501113146660206]
39 Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology* 2015; 149: 238-245 [PMID: 26025078 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036]
40 Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
41 Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an α4β7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 224-233 [PMID: 26336591 DOI: 10.1177/2040622315586970]
42 Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 239-258 [PMID: 21180606 DOI: 10.1177/1756283X10373176]
43 Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 864-875 [PMID: 19509315 DOI: 10.1124/jpet.109.153973]
44 Schweighoffer T, Tanaka Y, Tidswell M, Erle DJ, Horgan KJ, Luce GE, Lazarovits AI, Buck D, Shaw S. Selective expression of integrin alpha 4 beta 7 on a subset of human CD4+ memory T cells with Hallmarks of gut-trophism. *J Immunol* 1993; 151: 717-729 [PMID: 7687621]
45 Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, Soler-Ferran D, Merrill C, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology* 1996; 111: 1373-1380 [PMID: 8898653 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898653]
46 Kempster SL, Kaser A. α4β7 integrin: beyond T cell trafficking. *Gut* 2014; 63: 1377-1379 [PMID: 24334217 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305967]
47 Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, Csizmadia V, Burke K, Yang H, Kadambi VJ. Exclusive antagonism of the α4 β7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2107-2119 [PMID: 22419649 DOI: 10.1002/ibd.22940]
48 Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis:

a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1151-1159 [PMID: 25844963 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000396]
49 Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 229-239.e5 [PMID: 27639327 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.044]
50 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721 [PMID: 23964933 DOI: 10.1056/NEJMoa1215739]
51 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-627.e3 [PMID: 24859203 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008]
52 Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 97-106 [PMID: 27930408 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000979]
53 Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215-1226 [PMID: 31553834 DOI: 10.1056/NEJMoa1905725]
54 Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Yanai H, Maharshak N, Ben-Bassat O, Lichtenstein L, Bar-Gil Shitrit A, Israeli E, Schwartz D, Zittan E, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 404-408 [PMID: 28178003 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001039]
55 Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Gagniere C, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Bouhnik Y; Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1593-1601.e2 [PMID: 26917043 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.016]
56 Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S; Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090-1102 [PMID: 27038247 DOI: 10.1111/apt.13594]
57 Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Giallourakis C, Garber J, Hamilton MJ, Tomczak M, Makrauer F, Burakoff RB, Levine J, de Silva P, Friedman S, Ananthakrishnan A, Korzenik JR, Yajnik V. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2879-2885 [PMID: 26288002 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000561]
58 Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, Karling P, Söderman C; SWIBREG Vedolizumab Study Group, Myrelid P, Cao Y, Sjöberg D, Thörn M, Karlén P, Hertervig E, Strid H, Ludvigsson JF, Almer S, Halfvarson J. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 722-729 [PMID: 28362144 DOI: 10.1080/00365521.2017.1304987]
59 Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, Whitehead D, Hudesman D, Lukin D, Swaminath A, Shmidt E, Wang S, Boland BS, Chang JT, Kane S, Siegel CA, Loftus EV, Sandborn WJ, Sands BE, Colombel JF. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1147-1155 [PMID: 27296941 DOI: 10.1038/ajg.2016.236]
60 Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goeppinger SR, Yarur A, Weber CR, Cohen RD, Rubin DT. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 849-860 [PMID: 29562271 DOI: 10.1093/ibd/izx067]
61 Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 149-157 [PMID: 31747086 DOI: 10.1111/apt.15538]
62 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease.*Gut* 2017; 66: 839-851 [PMID: 26893500 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079]
63 Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381 [PMID: 15947078 DOI: 10.1056/NEJMoa051847]
64 Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880 [PMID: 22591293 DOI: 10.1056/NEJMoa1107829]
65 Krupka N, Baumgart DC. Designing biologic selectivity for inflammatory bowel disease--role of vedolizumab. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 147-154 [PMID: 25552903 DOI: 10.2147/DDDT.S50348]
66 Milch C, Wyant T, Xu J, Parikh A, Kent W, Fox I, Berger J. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing α4β7 integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 123-126 [PMID: 24067534 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.08.011]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 256-264

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.256

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果

陶杭玲, 沈红燕, 汪 丹

陶杭玲, 沈红燕, 汪丹, 杭州市第九人民医院普外科 浙江省杭州市 311225

陶杭玲, 护师, 研究方向为阑尾腹股沟疝胆囊胃肠大隐静脉曲张血栓相关.

作者贡献分布: 陶杭玲负责立项设计课题和主导实际操作; 沈红燕和汪丹负责资料收集、材料提供和后期服务.

通讯作者: 陶杭玲, 本科, 护师, 311225, 浙江省杭州市萧山区义蓬街道义隆路98号第九人民医院. vnptft@163.com

收稿日期: 2020-11-25
修回日期: 2020-12-28
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-08

Psychological effects of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery

Hang-Ling Tao, Hong-Yan Shen, Dan Wang

Hang-Ling Tao, Hong-Yan Shen, Dan Wang, Department of General Surgery, Hangzhou Ninth People's Hospital, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hang-Ling Tao, Undergraduate, Nurse, Department of General Surgery, Hangzhou Ninth People's Hospital, No. 98 Yilong Road, Yipeng Street, Xiaoshan District, Hangzhou 311225, Zhejiang Province, China. vnptft@163.com

Received: 2020-11-25
Revised: 2020-12-28
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-08

Abstract

BACKGROUND

Computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy are currently emerging psychological counseling techniques. Computer games can relax the mind while diverting the patient's attention. The story-version magnanimous-relaxing therapy can penetrate the open-minded relaxation theory into the subconscious and cultivate habitual psychological behaviors, which has positive significance in helping individuals maintain an open-minded mood and a state of full-body relaxation.

AIM

To explore the psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery.

METHODS

From January 2018 to June 2020, 96 patients who underwent rectal cancer surgery at our hospital were selected. According to the order of admission, they were equally divided into either a control group or an observation group. Both groups were given routine intervention, and the observation group was additionally given individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy. The open-minded psychology, Cancer Coping Modes Questionnaire (CCMQ), self-perceived burden scale for cancer patients (SPBS-CP), Piper fatigue scale (PFS), and physiological fluctuation indicators (diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and heart rate) at admission, 1 d before surgery, and 4 wk after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

The scores of open-mindedness, tolerance, and aggressiveness in the observation group at 1 d before surgery and 4 wk after surgery were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The score of face was significantly higher and the scores of yield, avoidance, and depression

were significantly lower in the observation group than in the control group at 1 d before surgery and 4 wk after surgery ($P < 0.05$). The diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and heart rate at 1 d before surgery and 4 wk after surgery were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The carcinogenic fatigue scores of the observation group in the dimensions of behavior, emotion, and perception at 1 d before surgery and 4 wk after surgery were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The body burden, emotional burden, and economic burden of the observation group at 1 d before surgery and 4 wk after surgery were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In the nursing of patients undergoing rectal cancer surgery, the combination of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy can improve patients' psychological adjustment ability and psychological coping ability, and help reduce patients' cancer-related fatigue, relieve self-perceived burden, and reduce the fluctuation of patients' physiological indicators.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Individual computer games; Story-version magnanimous-relaxing therapy; Rectal cancer; Open-minded psychology; Self-perceived burden scale for cancer patients

Citation: Tao HL, Shen HY, Wang D. Psychological effect of individual computer games and story-version magnanimous-relaxing therapy in patients with rectal cancer surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 256-264
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/256.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.256

摘要

背景

电脑游戏和故事豁达疗法是新兴心理疏导技术, 电脑游戏在转移患者注意力的同时, 能放松心情, 而豁达故事疗法能将豁达放松理论渗透潜意识, 培养习惯性心理行为, 对协助个体保持豁达心境、全心身放松状态具有积极意义.

目的

探讨个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果.

方法

选取2018-01/2020-06我院96例直肠癌手术患者, 根据入院建档顺序, 以1:1配对原则分组, 每组48例, 对照组接受常规干预, 于此基础上观察组接受个体电脑游戏和故事豁达疗法. 比较2组入院时、术前1 d、术后4 wk豁达心理、癌症应对(cancer coping modes questionnaire, CCMQ)、自我疾病感受负担(self-perceived burdenscale for cancer patients, SPBS-CP)、癌因性疲乏(Piper's fatigue scale, PFS)、生理波动指标(舒张压、收缩压、心率).

结果

术前1 d、术后4 wk观察组豁达宽容、积极进取等维度豁达心理评分高于对照组($P<0.05$); 术前1 d、术后4 wk观察组面对评分高于对照组, 屈服、回避与压抑评分低于对照组($P<0.05$); 术前1 d、术后4 wk观察组舒张压、收缩压、心率均低于对照组($P<0.05$); 术前1 d、术后4 wk观察组行为、情感、感知等维度癌因性疲乏评分低于对照组($P<0.05$); 术前1 d、术后4 wk观察组身体负担、情感负担、经济负担等自我疾病感受负担评分均低于对照组($P<0.05$).

结论

在直肠癌手术患者护理工作中, 个体电脑游戏结合故事豁达疗法能改善患者心理调节能力和心理应对能力, 并有助于降低患者癌因性疲乏, 缓解自我疾病感受负担, 减轻患者生理指标波动.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 个体电脑游戏; 故事豁达疗法; 直肠癌; 豁达心理; 自我疾病感受负担

核心提要: 受多种因素影响, 直肠癌患者普遍存在不良状态, 消极应对, 个体电脑游戏和故事豁达疗法, 通过电脑游戏将豁达理论呈现出来, 以此疏导患者情绪, 提高机体免疫调节能力, 促进身心健康发展.

文献来源: 陶杭玲, 沈红燕, 汪丹. 个体电脑游戏和故事豁达疗法在直肠癌手术患者中的应用效果. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 256-264
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/256.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.256

0 引言

直肠癌是目前临床常见胃肠道肿瘤, 发病率仅次于肺癌、乳腺癌[1]. 目前, 直肠癌治疗方法主要采用手术治疗结合术后放化疗及辅助治疗[2]. 受癌症本身、手术损伤及术后疾病不确定感影响, 多数直肠癌患者身心憔悴, 自我感受负担沉重, 消极应对, 不利于抗癌积极性. 调查显示, 结直肠癌患者普遍存在焦虑、紧张、绝望及自杀倾向等严重心理问题, 这些不良情绪不但会影响患者生存质量, 还会通过下丘脑将电信号转化成化学信号, 促进癌细胞增殖, 影响机体内分泌功能, 造成免疫功

能下降[3,4]. 另有研究报道, 积极乐观面对疾病的癌症患者, 普遍能正确疏导内心情绪, 具备良好的社会功能, 且生存期更长[5]. 由此推断, 心理干预有助于改善患者情绪, 提高机体免疫调节功能, 促进身心健康发展. 豁达疗法是基于协助癌症患者康复、长期存活且生活质量提高共同意愿特点而提出, 将豁达放松理论逐渐渗透潜意识, 进而形成习惯性心理行为模式, 进而达到豁达的心境、全心身放松状态[6]. 鉴于此, 本研究通过故事实施豁达疗法, 借助电脑游戏呈现故事豁达疗法, 旨在探究其在直肠癌手术患者中的应用效果. 具体如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-01/2020-06我院96例直肠癌手术患者, 经CT、MRI诊断为直肠癌; 符合手术指征, 均行腹腔镜直肠癌手术治疗; 术后意识清醒, 无严重并发症; 小学及以上文化程度并具有一定阅读能力; 自愿参与本研究, 签署研究同意书; 排除精神疾病者、严重认知功能障碍者、严重视听障碍者、上肢功能异常并无法使用IPad者、不认识中国汉字者. 根据入院建档顺序, 以1:1配对原则分组, 每组48例, 2组性别、年龄、临床分期、手术方式、文化程度、家庭月收入、手术时间、出血量、术后1 d疼痛(VAS). 手术医师年资等资料相比, 差异无统计学意义, 见表1.

1.2 方法 均接受腹腔镜直肠癌手术治疗, 围术期给予2组不同干预措施.

1.2.1 对照组: 常规干预: 根据临床经验实施结直肠外科常规护理, 如常规健康宣教、心理疏导、基础护理、围术期饮食及运动指导, 出院后, 常规电话随访, 及时掌握患者病情变化情况, 指导其遵医嘱接受放化疗, 嘱咐其定时来院复查.

1.2.2 观察组: 上述基础上实施个体电脑游戏和故事豁达疗法: (1)成立护理团队: 由1名护士长、2名N3级护士、2名N2级护士组成, 护士长带领下进行个体电脑游戏和故事豁达疗法概念、应用实施、相关注意事项学习, 小组成员掌握游戏玩法及相关注意事项, 护理前考核通过后方可参加护理工作; (2)豁达故事版游戏编程: 心理学和护理学专家指下, 小组成员采用“头脑风暴”, 结合禅宗绘本及国内外富含深意故事, 游戏选择为有关乐观平和、顺其自然、宽容全面、豁达愉悦的小故事, 聘请游戏编程专员将其转化为电脑游戏小程序, 经专家2轮审核修改, 最终敲定“电脑游戏版豁达疗法”, 小程序共包含20个游戏, 护理人员指导本组患者游戏方法, 协助其自主完成整个游戏过程, 具体如下.

游戏一: “种兰花”, 故事来自《禅的故事》. 故事展现: 从前, 一个老师傅养了一盆兰花, 他对这盆兰花呵护有加, 悉心照料下, 这盆淡雅的兰花茁壮成长, 出落得清秀可人; 有一天, 老师傅外出会友, 便将这盆花托付给小徒弟, 师傅走后, 小徒弟很是负责, 像师傅般精心呵护兰花, 兰花长势喜人, 但突然有一天, 天降暴雨, 兰花被雨水折断了, 小徒弟看到一地的残枝败叶, 十分痛心, 担心师傅责备他; 过几天师傅回来了, 如果你是“老师傅”, 你会责备小徒弟吗?

①当患者选择“A.会”, 游戏跳转至下一页面, 老师傅淡淡一笑, 说: “我养兰花, 不是为了生气”, 听了老师傅的话, 你会? a仍然表示生气; b顿时释然, 坦然接受.

此处加入点拨: 多少人在婚姻里自怨自艾, 在工作中垂头丧气, 在挫折中自暴自弃, 但我们相爱从来不是为了怨恨啊, 工作从来不是为了生气呀, 生活从来不是为了放弃自我呀; 你若抱怨, 处处可抱怨; 你若成长, 事事可成长.

②当患者选择“B.不会”, 游戏继续, 自动跳转至下一界面: 你会怎么办? a重新再种植一株玉兰, 悉心呵护, 遇到下雨天时, 及时将其搬至室内; b尝试挽回, 试图将玉兰救活, 若无效, 重新种植.

此处加入点拨: 人生是船, 载着无数梦想在广阔的宇宙中徜徉, 路途中会有颠簸, 会有迷茫, 但小船依旧会乘风破浪, 坚强地驶向它最终的方向.

游戏二: “哭婆婆的故事”, 故事来自《中国佛门大智慧》. 故事展现: 从前, 有位老婆婆无论晴天, 还是下雨天, 都一直哭, 因此得名叫“哭婆婆”; 一天, 一位禅师路过, 看到正在门外哭泣的老婆婆, 就问: “老人家为何在此哭泣呀?”, 老婆婆说: “我有2个女儿, 大女儿卖鞋, 小女儿卖伞, 晴天时, 我担心小女儿伞卖不出去; 下雨天时, 我担心大女儿鞋卖不出去, 那她们该怎么生活呢?, 所以无论是下雨天还是晴天, 我每天因担心而流泪. 如果你是“老婆婆”, 你会不会这样?

①当患者选择“A.会”, 游戏跳转至下一页面, 禅师说, 你不妨晴天时想鞋店生意好, 下雨天时, 小女儿的伞一定卖的好, 听了禅师的话, 你会? a 依然担忧; b 豁然开朗, 无论什么天气, 都不担心.

此处加入点拨: 日常生活中, 可以换个角度想问题, 对于同一个人, 同一件事, 你从不同角度看, 可以得到不同的观点, 从正面角度看问题, 那么就可以缓解压力, 解决问题了.

②当患者选择“B.不会”, 游戏进入下一界面: 不会怎么办? a让两女儿合作, 无论晴天还是雨天, 生意都会很好; 选择a后自动跳转至下一题, 如果因为某些原因两个女儿无法合作, 你会怎么样? 1.心里难过, 难以释怀; 2.生意有淡旺季之分, 若不能合作, 鼓励大女儿晴天时努力多卖鞋; 小女儿下雨天努力多卖伞, 这样的话, 即

使有淡旺季也不用担心了. b大女儿晴天卖普通鞋, 雨天卖雨鞋; 小女儿雨天卖雨伞, 晴天卖太阳伞; 选择b后自动跳转至下一题, 如果因为某些原因大女儿只能卖普通鞋, 小女儿只能卖雨伞, 你会怎么样? 1.心里难过, 难以释怀; 2.生意有淡旺季之分, 若不能合作, 鼓励大女儿晴天时努力多卖鞋; 小女儿下雨天努力多卖伞, 这样的话, 即使有淡旺季也不用担心了.

此处加入点拨: 树立正确目标, 坚持努力完成, 目标终会实现.

游戏三: “秀才的梦”, 旨在引导患者采用不同的思维、不同的角度去理解生活中的人和事, 可以得到不同的结果, 生活中常用乐观的心态去看问题能够让我们更快乐.

游戏四: “小和尚买油”, 旨在引导患者深思, 若能放下情绪, 从不同角度品味生命, 会发现生命是一本丰富多彩而又读不完的书, 它能使我们拥有智慧、平静愉悦地生活.

1.2.3 团体故事会: 以病房为单位, 鼓励同病房患者闲暇之余分享故事, 如趣闻、亲身经历等, 以打发医院内无聊时光, 同时缓解紧张、焦虑情绪; 同时每个病房发放《豁达先生的故事》读本, 每日由患者轮流读书给同病房病患听, 每读完一个故事或章节, 鼓励患者互相交流心得感受;

1.2.4 具体实施: 将患者分组, 6人/组, 一对多指导患者游戏玩法, 每次游戏后监测患者心率、血压变化, 干预实施时间: 术前2次+术后4 wk; 游戏时间: 30 min; 游戏方式: 掌上电脑IPad; 游戏频率: 术后每周4次, 周一、周三、周五、周日, 选择不影响正常治疗的时间段进行; 每次游戏结束后, 鼓励患者互相交流, 分享自身感受和想法, 以深化感知, 共同成长; 要求患者对游戏所得人生感悟进行复习、记忆, 以强化对“豁达人生”的理解和感悟, 并鼓励患者将人生感悟应用于日常生活中, 进一步巩固豁达心理行为模式, 不断渗透形成潜意识, 促使其养成以豁达心态面对周遭. 术后干预4 wk后, 从心理、生理层面评估干预效果. 具体实施路线见图1.

1.3 观察指标

1.3.1 豁达心理: 入院时、术前1 d、术后4 wk采用豁达心理问卷评估, 内容包括豁达宽容、积极进取2个因子, 共23个条目, 得分越高, 则豁达心理行为特征越明显; 问卷在癌症患者评估中具有良好信效度, 一致性信度系数Cronbach′s α为0.84.

1.3.2 癌症应对方式: 入院时、术前1 d、术后4 wk采用癌症应对问卷(cancer coping questionnaire,CCMQ)[7]评估, 共26个条目, 包括面对(7个条目)、屈服(5个条目)、回避与压抑(6个条目)等维度, 4级计分法, 得分越高, 则受试者应对不良发生的频率越低; 该量表一致性信度系数Cronbach′s α为0.89.

1.3.3 生理波动指标: 入院时、术前1 d、术后4 wk观察2组舒张压、收缩压、心率变化趋势.

1.3.4 癌因性疲乏: 入院时、术前1 d、术后4 wk采用癌因性疲乏程度(piper fatigue scale, PFS)[8]评估, 量表包含行为维度(6个条目)、情感维度(5个条目)、感知维度(5个条目), 每个条目0-10分, 评分越高, 则癌因性疲乏程度越严重; 该量表一致性信度系数Cronbach′s α为0.84.

1.3.5 自我疾病感受负担: 入院时、术前1 d、术后4 wk采用自我感受负担量表(self-perceived burden scale, SPBS)[9]评估, 共10个条目, 包括身体负担(5-24分)、情感负担(4-20分)及经济负担(1-5分)3个维度, 采用Likert5级评分, 评分越高, 则自我感受负担越重; 该量表一致性信度系数Cronbach′s α为0.90.

统计学处理 数据处理采用SPSS 23.0软件, 计量资料mean±SD表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, 等级资料采用Ridit分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 豁达心理 入院时2组豁达心理比较, 无显著差异, 术前1 d、术后4 wk观察组豁达宽容、积极进取等维度豁达心理评分高于对照组($P<0.05$). 见表2.

2.2 癌症应对方式 入院时2组CCMQ评分比较, 无显著差异, 术前1 d、术后4 wk观察组面对评分高于对照组, 屈服、回避与压抑评分低于对照组($P<0.05$). 见表3.

2.3 生理波动 入院时2组生理波动指标比较, 无显著差异, 术前1 d、术后4 wk观察组舒张压、收缩压、心率均低于对照组($P<0.05$). 见表4.

2.4 癌因性疲乏 入院时2组癌因性疲乏比较, 无显著差异, 术前1 d、术后4 wk观察组行为、情感、感知等维度癌因性疲乏评分低于对照组($P<0.05$). 见表5.

2.5 自我疾病感受负担 入院时2组自我疾病感受负担比较, 无显著差异, 术前1 d、术后4 wk观察组身体负担、情感负担、经济负担等自我疾病感受负担评分均低于对照组($P<0.05$). 见表6.

3 讨论

豁达是指心胸开阔, 性格开朗, 能容人容事, 属于大度和宽容的心理行为状态[10]. 豁达疗法认为, 轻松、豁达、满怀希望的积极应对, 对于癌症患者积极坚持治疗、提高疗效、改善预后具有重要作用; 反之, 不豁达的心态可加速癌症恶化过程[11,12]. 由此可见, 积极心理与癌症患者应对方式密切相关. 另有研究指出, 直肠癌患者进取豁达特征较健康人低, 增加自我感受负担, 导致消极

表 1　一般资料比较

项目	观察组(n = 48)	对照组(n = 48)	$u/t/\chi^2$值	P值
性别(男/女)	26/22	25/23	0.042	0.838
年龄(岁)	40–74(60.58 ± 5.33)	41–72(61.74 ± 5.75)	1.025	0.308
临床分期(例)				
Ⅰ期	25(52.08)	24(50.00)	0.328	0.743
Ⅱ期	18(37.50)	17(35.42)		
Ⅲ期	5(10.42)	7(14.58)		
手术方式(例)				
腹会阴联合直肠癌根治术	21(43.75)	22(45.83)	0.307	0.858
直肠造瘘术	25(52.08)	23(47.92)		
根治性经腹直肠癌前切除术	2(4.17)	3(6.25)		
手术时间(min)	152–210(186.23 ± 10.74)	149–203(183.36 ± 11.26)	0.485	0.610
出血量(mL)	68–96(81.32 ± 5.25)	65–99(83.00 ± 6.10)	1.446	0.151
术后1 d VAS评分(分)	2–4(3.36 ± 0.32)	2–5(3.40 ± 0.38)	0.558	0.578
手术医师年资(年)	2–6(3.85 ± 0.56)	2–8(3.96 ± 0.62)	0.192	0.364
文化程度(例)				
小学、初中	18(37.50)	17(35.42)	0.361	0.718
高中、中专	20(41.67)	19(39.58)		
大专及以上	10(20.83)	12(25.00)		
家庭月收入(元)				
2000–5000	20(41.67)	22(45.83)	0.169	0.681
> 5000	28(58.33)	26(54.17)		

VAS: 视觉模拟评分法. 轻度疼痛(1–3), 中度疼痛(4–6), 重度疼痛(7–10).

表 2　2组豁达心理比较(mean ± SD, 分)

组别	n	豁达宽容			积极进取		
		入院时	术前1 d	术后4 wk	入院时	术前1 d	术后4 wk
观察组	48	18.12 ± 2.22	22.52 ± 3.85[a]	27.12 ± 3.74[a]	14.20 ± 2.10	19.24 ± 3.24[a]	31.25 ± 4.10[a]
对照组	48	17.58 ± 2.36	19.86 ± 2.78[a]	24.69 ± 3.12[a]	15.11 ± 2.23	17.10 ± 2.85[a]	23.32 ± 3.83[a]
t值		1.155	3.881	3.457	2.058	3.456	9.792
P值		0.251	< 0.001	0.001	0.042	0.001	< 0.001

与入院时比较, [a]P < 0.05.

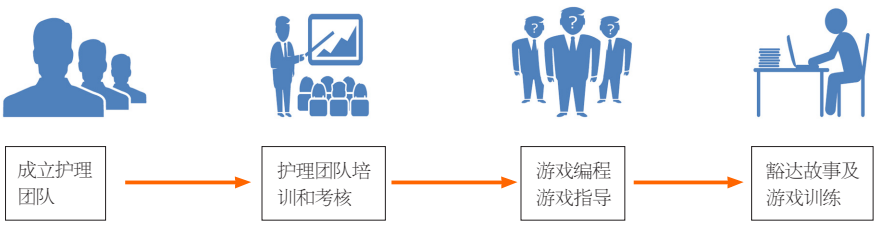


图 1　个体电脑游戏和故事豁达疗法.

应对, 不利于身心健康发展[13]. 因此, 临床治疗的同时, 强化心理干预至关重要.

人的心理行为模式主要分为调整性心理行为模式与习惯性心理行为模式, 前者是通过后天专门的学习和训练获得, 且长期反复应用可转化为习惯性模式; 后者是先天遗传因素、社会因素及自然因素等共同作用下逐渐形成的, 属于人类最基础的应对模式[14,15]. 由此推断, 人们可以通过专业性的学习和训练获取豁达的心

表 3　2组癌症应对方式比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	*n*	面对	屈服	回避与压抑
入院时	观察组	48	12.36 ± 3.10	15.25 ± 2.12	20.15 ± 1.85
	对照组	48	11.85 ± 2.85	14.55 ± 2.06	19.85 ± 1.76
	*t*值		0.782	0.689	0.814
	*P*值		0.437	0.426	0.418
术前1 d	观察组	48	16.32 ± 3.36[a]	11.36 ± 2.25[a]	14.36 ± 1.96[a]
	对照组	48	13.47 ± 2.79[a]	13.01 ± 2.12[a]	16.52 ± 2.01[a]
	*t*值		4.521	3.698	5.304
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
术后4 wk	观察组	48	25.12 ± 3.78[a]	6.23 ± 1.14[a]	7.12 ± 1.12[a]
	对照组	48	19.56 ± 3.10[a]	9.36 ± 1.84[a]	11.32 ± 2.01[a]
	*t*值		7.880	4.856	12.646
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与入院时比较, [a]*P* < 0.05.

表 4　2组生理波动比较(mean ± SD)

时间	组别	*n*	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	心率(次/min)
入院时	观察组	48	75.48 ± 6.12	115.36 ± 8.45	80.25 ± 5.47
	对照组	48	77.19 ± 5.96	116.96 ± 9.12	80.96 ± 5.89
	*t*值		1.387	0.856	0.612
	*P*值		0.169	0.321	0.542
术前1 d	观察组	48	79.96 ± 7.10[a]	121.36 ± 9.32[a]	84.56 ± 6.10[a]
	对照组	48	85.36 ± 6.96[a]	130.85 ± 8.96[a]	89.54 ± 5.74[a]
	*t*值		3.763	4.125	4.119
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
术后4 wk	观察组	48	74.12 ± 5.23[a]	116.89 ± 7.56[a]	81.25 ± 6.33[a]
	对照组	48	80.25 ± 5.85[a]	121.32 ± 8.32[a]	84.22 ± 5.78[a]
	*t*值		5.412	2.730	2.401
	*P*值		< 0.001	0.008	0.018

与入院时比较, [a]*P* < 0.05.

理行为模式, 而反复长期的将“豁达”思维应用于生活中, 不断感悟并强化, 最终获取豁达的心理行为习惯. 鉴于此, 本研究将个体电脑游戏结合故事豁达疗法应用于直肠癌患者, 运用“禅”与“道”的精髓, 将豁达行为故事通过简单易行、系统规范、丰富多彩的电脑游戏呈现, 结合心理学理论和技术, 包含精神分析、认知、行为等, 协助患者获取意识层面甚至潜意识层面的豁达和放松状态[16,17]. 此外, 本研究所选用的均为有关乐观平和、顺其自然、宽容全面、豁达愉悦的小故事, 通过生动形象的动画游戏视频呈现, 游戏过程中以引导、点拨、启发等渐进性深入环节使患者产生渐悟或顿悟; 同时鼓励患者交流、互动、分享心得和感受, 可引起共鸣和反思, 共同促进彼此成长, 形成新的情感寄托和社会支持; 入院后即行游戏训练, 术后继续强化训练4 wk, 通过对豁达信息的反复学习、记忆和感悟, 能不断强化豁达的调整性心理行为习惯, 能渐进性地促使患者以豁达心态面对一切, 有助于减轻患者自我疾病感受负担, 积极应对手术和疾病, 树立治疗信心, 让抗癌之路更长远. 本研究通过动态心理评估发现, 相对对照组, 术前1 d、术后4 wk观察组豁达心理提高, 癌症应对方式显著改善, 自我疾病感受负担下降, 可见个体电脑游戏结合故事豁达疗法在调适直肠癌患者心理层面具有重要作用.

此外, 癌因性疲乏是临床恶性肿瘤常见症状之一, 表现为非特异性的虚弱、无力、全身衰退、疲劳及嗜睡等, 目前癌因性疲劳的病因尚不明确, 属于患者在心理、生理、社会性及功能性方面的一种多维度的主观体验, 对患者生存质量造成严重影响[18,19]. 一项关于癌因性疲乏的影响因素研究得出, 应对方式、焦虑及沮丧情

表 5　2组癌因性疲乏比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	*n*	行为	情感	感知
入院时	观察组	48	50.23 ± 4.10	42.12 ± 3.33	41.25 ± 3.85
	对照组	48	51.10 ± 3.85	43.32 ± 3.25	40.74 ± 2.96
	*t*值		1.072	0.598	0.632
	*P*值		0.287	0.767	0.489
术前1 d	观察组	48	44.25 ± 2.23[a]	36.36 ± 2.87[a]	35.22 ± 3.10[a]
	对照组	48	47.56 ± 2.96[a]	39.85 ± 2.96[a]	38.13 ± 2.45[a]
	*t*值		6.188	5.865	4.786
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001
术后4 wk	观察组	48	23.10 ± 3.45[a]	18.69 ± 3.85[a]	19.85 ± 4.02[a]
	对照组	48	32.96 ± 4.12[a]	30.54 ± 4.05[a]	28.89 ± 3.85[a]
	*t*值		12.712	14.692	11.475
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与入院时比较, [a]*P* < 0.05.

表 6　2组自我疾病感受负担比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	*n*	身体负担	情感负担	经济负担
入院时	观察组	48	21.12 ± 1.12	17.32 ± 1.10	4.00 ± 0.48
	对照组	48	20.85 ± 1.00	17.10 ± 1.03	3.88 ± 0.50
	*t*值		1.246	1.011	1.200
	*P*值		0.216	0.314	0.233
术前1 d	观察组	48	18.32 ± 1.00[a]	14.03 ± 1.63[a]	3.03 ± 0.42[a]
	对照组	48	1 9.70 ± 1.01[a]	15.56 ± 1.32[a]	3.32 ± 0.40[a]
	*t*值		6.727	5.054	3.464
	*P*值		< 0.001	< 0.001	0.001
术后4 wk	观察组	48	12.30 ± 1.12[a]	8.25 ± 1.25[a]	1.85 ± 0.36[a]
	对照组	48	16.25 ± 1.32[a]	12.36 ± 1.54[a]	2.46 ± 0.38[a]
	*t*值		15.808	14.356	8.074
	*P*值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

与入院时比较, [a]*P* < 0.05.

绪是癌因性疲乏的重要影响因素[20]. 本次护理干预中, 强调心理行为在直肠癌患者中的作用, 通过不同豁达小故事游戏训练, 有助于改善患者身心状态, 消除负性情绪, 以豁达、放松状态面对肿瘤和各种治疗手段, 利于维持良好的心理行为和社会功能, 促进身心健康发展, 进一步控制癌因性疲乏. 本研究显示, 术前1 d、术后4 wk观察组癌因性疲乏评分低于对照组($P<0.05$), 提示随游戏的深入训练, 患者心理韧性和心理调节能力逐渐增强, 能以积极、豁达、乐观心态面对“癌症”这一应激事件, 对控制癌因性疲乏至关重要. 研究指出, 心理状态与躯体症状密切相关[21], 另有研究显示, 个体生命指征变化能提示心理状态的异常改变, 对血压、心率的研究能指导心理疾病的临床治疗和用药[22]. 本研究显示, 术前1 d、术后4 wk观察组舒张压、收缩压、心率均低于对照组($P<0.05$), 由此推断, 个体电脑游戏结合故事豁达疗法有助于直肠癌患者进入身心放松状态, 从而促使生理指标处于稳定水平.

4 结论

综上所述, 在直肠癌手术患者护理工作中, 个体电脑游戏结合故事豁达疗法通过简单有趣、贴近生活的电脑游戏能改善患者心理调节能力和心理应对能力, 并有助于降低患者癌因性疲乏, 缓解自我疾病感受负担, 减轻患者生理指标波动, 作为一项心理干预疗法在心理、生理层面均能改善患者身心健康状况, 为临床肿瘤的综合护理工作提供依据. 个体电脑游戏结合故事豁达疗法对围术期

患者保持良好身心状态具有重要作用, 但该方案对患者远期状况是否具有深远影响仍需临床进一步探究.

文章亮点

实验背景

直肠癌的高发性和高死亡率暴露了目前常规的药物治疗和放射治疗的弊端. 由于生物体的复杂性, 情绪的好坏对癌症的治疗与术后恢复逐渐被医学界重视, 个体电脑游戏和故事豁达疗法被多项研究证实在调控癌症患者情绪方面具有积极的意义.

实验动机

本研究主要通过个体电脑游戏和故事豁达疗法缓解直肠癌患者的消极情绪, 进而改善由情绪造成的身体机能的下降. 对结肠癌患者的辅助治疗和术后恢复有一定的临床应用价值.

实验目标

本研究的主要目标是探讨个体电脑游戏和故事豁达疗法对结肠癌患者的有益影响. 实现了患者因患病对情绪方面控制的改善, 为延长结肠癌患者生存期以及生活质量具有进一步的意义.

实验方法

本文采用了护理、个体电脑游戏和故事豁达疗法、观察、数据分析等研究方法, 尤其在个体电脑游戏和故事豁达疗法方面在心理学和护理学专家指下, 采用“头脑风暴”, 结合故事和游戏进行心理疏导, 并聘请游戏编程专员将其转化为电脑游戏小程序, 具有可应用于别的个体的可重复性与可追溯性.

实验结果

术前1 d、术后4 wk观察组豁达宽容、积极进取等维度豁达心理评分高于对照组, 面对评分高于对照组, 屈服、回避与压抑评分低于对照组. 舒张压、收缩压、心率均低于对照组, 行为、情感、感知等维度癌因性疲乏评分低于对照组. 观察组身体负担、情感负担、经济负担等自我疾病感受负担评分均低于对照组. 该结果表明个体电脑游戏和故事豁达疗法在对治疗结直肠癌患者心理上的调节起到了积极地作用.

实验结论

本研究发现个体电脑游戏结合故事豁达能够降低结直肠癌患者围术期的心理压力、血压、心率等指标. 提出个体电脑游戏结合故事豁达疗法对围术期患者保持良好身心状态具有重要作用. 本研究可归纳为在直肠癌手术患者护理工作中, 个体电脑游戏结合故事豁达疗法通过简单有趣、贴近生活的电脑游戏能改善患者心理调节能力和心理应对能力, 并有助于降低患者癌因性疲乏, 缓解自我疾病感受负担, 减轻患者生理指标波动. 独到见解是作为一项心理干预疗法在心理、生理层面均能改善患者身心健康状况, 为临床肿瘤的综合护理工作提供依据.

展望前景

本研究对患者远期状况是否具有深远影响仍需临床进一步探究. 仍需进一步观察各项指正, 以及5年期的生存情况等.

5 参考文献

1 Sheng S, Zhao T, Wang X. Comparison of robot-assisted surgery, laparoscopic-assisted surgery, and open surgery for the treatment of colorectal cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11817 [PMID: 30142771 DOI: 10.1097/MD.0000000000011817]

2 Devoto L, Celentano V, Cohen R, Khan J, Chand M. Colorectal cancer surgery in the very elderly patient: a systematic review of laparoscopic versus open colorectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1237-1242 [PMID: 28667498 DOI: 10.1007/s00384-017-2848-y]

3 叶道丽, 汪秀云, 许辉琼. 家庭式造口护理和个性化心理辅导在结肠造口术后化疗患者中的应用. 检验医学与临床 2017; 14: 695-697 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.037]

4 朱桂玲, 高婧, 胡婧, 马淑杰, 姜涛. 综合护理措施对大肠癌患者术后免疫功能和心理状态的影响. 癌症进展 2018; 16: 122-124 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.11.30]

5 江笑笑, 李惠萍, 张婷, 沈琴, 丁晓彤, 肖婷, 章毛毛. 掌控感和自我效能感在乳腺癌患者乐观与心理韧性间的链式中介作用. 中华行为医学与脑科学杂志 2018; 27: 256-260 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.03.014]

6 马启辉, 陈清杏, 颜安妮, 刘千瑜, 武兰兰, 王悦颖, 黄雪薇. 豁达治疗对肺癌患者进取豁达心理的作用及相关因素. 中华行为医学与脑科学杂志 2020; 29: 27-32 [DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20190916-00645]

7 陈琳琳, 周娜, 黄旭倩, 莫晗, 刘海兰. 希望水平在中年癌症病人心理弹性与应对方式之间的中介效应. 护理研究 2019; 33: 1305-1308 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.08.006]

8 钟紫外, 陆华东, 陆晨, 邱国琴, 王斌. 共情式心理干预对自体DC/CIK细胞维持治疗肺腺癌患者癌因性疲乏,希望水平的影响. 中华全科医学 2018; 16: 1025-1028 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000281]

9 张蒙, 李颂兵, 陈茜. 老年常见慢性病患者自我感受负担及其影响因素研究. 中国护理管理 2017; 17: 63-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2017.01.017]

10 黎润仪, 黄雪薇, 黎玉梅, 王秀利. 团体故事版电脑豁达放松治疗对治疗期乳腺癌患者应对方式和心理调节的影响 中国临床研究 2017; 30: 1718-1720+1723 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.12.041]

11 陈娟. 浅谈类风湿患者情志护理对于治疗的重要性. 上海护理 2016; 16: 456-457

12 颜安妮, 黄雪薇, 武兰兰. 个体电脑豁达治疗对肺癌患者脑电波及医院焦虑抑郁情绪量表评分的影响研究. 中国全科医学 2018; 21: 1042-1046 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.022]

13 Czerw AI, Religioni U, Deptała A, Walewska-Zielecka B. Assessment of pain, acceptance of illness, adjustment to life with cancer, and coping strategies in colorectal cancer

patients. *Prz Gastroenterol* 2016; 11: 96-103 [PMID: 27350836 DOI: 10.1186/s12904-020-00650-w]
14 Jalava-Broman J, Junttila N, Sillanmäki L, Mäkinen J, Rautava P. Psychological behavior patterns and coping with menopausal symptoms among users and non-users of hormone replacement therapy in Finnish cohorts of women aged 52-56 years. *Maturitas* 2020; 133: 7-12 [PMID: 32005426 DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.12.009]
15 Zhang CQ, Leeming E, Smith P, Chung PK, Hagger MS, Hayes SC. Acceptance and Commitment Therapy for Health Behavior Change: A Contextually-Driven Approach. *Front Psychol* 2017; 8: 2350 [PMID: 29375451 DOI: 10.3389/fpsyg.2017.02350]
16 陈清杏, 黄雪薇, 武兰兰, 颜安妮. 个体电脑豁达治疗对肺癌患者情绪与应对方式的影响. 重庆医学 2019; 48: 612-615 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.016]
17 衡书鹏, 赵换方, 范翠英, 周宗奎. 视频游戏虚拟化身对自我概念的影响. 心理科学进展 2020; 28: 134-147
18 安采华, 杨琴, 李莉. 胃癌术后患者癌因性疲乏与自我效能感的相关性研究.现代预防医学 2016; 43: 2398-2401
19 高广超, 许翠萍, 孙菲菲, 姬艳博, 于晓霞. 乳腺癌患者癌因性疲乏相关文献的计量分析. 护士进修杂志 2016; 31: 1208-1210 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.13.023]
20 韩笑, 庞雪莹, 迟文成, 唐寅, 李雨. 伴癌因性疲乏肺癌患者中医证候分布规律特点及其影响因素分析. 辽宁中医药大学学报 2019; 21: 148-151 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.03.041]
21 王芸, 王高华, 王惠玲, 李江波, 戎伟. 躯体形式障碍患者注意偏向与躯体症状的关联. 中国临床心理学杂志 2019; 21: 14-17 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2019.01.003]
22 杜娟, 李慧. 心理调护与饮食护理对甲状腺手术患者情绪及生命体征的影响.现代中西医结合杂志 2020; 29: 436-439 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.04.024]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): 265-268

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i5.265

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

病例报告 CASE REPORT

十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略

邢国强, 运 涛

邢国强, 运涛, 天津市第五中心医院普外科 天津市 300450

邢国强, 住院医师, 研究方向为普通外科.

作者贡献分布: 邢国强负责病例的收集, 文献的查阅及手稿的写作; 运涛负责最终的审较.

通讯作者: 运涛, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院普外科. aiguo199014@163.com

收稿日期: 2020–12–22
修回日期: 2021–01–19
接受日期: 2021–01–25
在线出版日期: 2021–03–08

A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy

Guo-Qiang Xing, Tao Yun

Guo-Qiang Xing, Tao Yun, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Tao Yun, Deputy Chief Physician, Department of General Surgery, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Road, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. aiguo199014@163.com

Received: 2020-12-22
Revised: 2021-01-19
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-08

Abstract

BACKGROUND

Posterior duodenal perforation is a clinically rare entity with a very poor prognosis. Because of its atypical clinical manifestations, posterior duodenal perforation is prone to misdiagnosis or missed diagnosis.

CASE SUMMARY

We report a patient who was diagnosed with posterior duodenal perforation. After operation, nutritional support, and anti-infective treatment, the patient was cured and discharged.

CONCLUSION

In addition to the bulb, the rest of the duodenum is located in the retroperitoneum, so the digestive juice overflows to the retroperitoneum during the perforation of the posterior wall, which leads to the atypical clinical symptoms and signs. For patients with acute abdominal pain, it is recommended to conduct whole abdominal CT examination as soon as possible to make a clear diagnosis. For patients with a perforated duodenal wall, operation should be performed as soon as possible. Attention should be paid to the prevention and treatment of duodenal fistula. Hassan three tube decompression method is widely used, and this procedure should follow the principle of injury control and should be actively adopted in this kind of emergency.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Posterior duodenal perforation; Diagnosis and treatment strategy

Citation: Xing GQ, Yun T. A case of posterior duodenal perforation: Diagnosis and treatment strategy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(5): 265-268
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/265.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.265

摘要

背景

十二指肠后壁穿孔在临床上是少见, 因临床表现不

典型, 易导致误诊或漏诊, 其预后非常差.

病例简介

本文报道1例十二指肠后壁穿孔患者, 通过手术治疗, 结合营养支持及抗感染治疗, 患者痊愈出院.

结论

十二指肠除球部外, 其余部分均位于腹膜后, 因此后壁穿孔时消化液溢出于后腹膜, 导致患者临床症状、体征不太典型, 对于急性腹痛患者, 建议尽快完善全腹CT检查明确诊断. 对于十二指肠后壁穿孔的患者主张尽快手术治疗, 术中应重视预防和治疗十二指肠瘘的发生. 其中Hassan三管减压法应用较为广泛, 此术式同时遵循损伤控制原则, 应当在此类急症中积极推广.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠后壁穿孔; 诊治策略

核心提要: 十二指肠后壁穿孔在临床中是普外科急腹症中极少见的疾病, 若处理不及时或方法不当会造成致命性的后果. 现报道我院1例十二指肠后壁穿孔患者通过手术治疗痊愈出院案例, 以供临床医师参考.

文献来源: 邢国强, 运涛. 十二指肠后壁穿孔一例及诊治策略. 世界华人消化杂志 2021; 29(5): 265-268

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i5/265.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i5.265

0 引言

十二指肠后壁穿孔现在在临床中已极为罕见, 并且其临床表现不典型, 易导致其误诊或漏诊, 因此在病人明确诊断及正确治疗时, 患者已经发展到感染性休克、多器官功能障碍等阶段[1], 同时十二指肠后壁穿孔近年来国内外文献报道罕见. 为提高诊断与治疗, 现就我院收治的1例十二指肠后壁穿孔患者, 结合文献复习着重讨论十二指肠后壁穿孔的临床诊治策略, 报道如下.

1 病例简介

患者男, 56岁, 因“腰痛、下腹胀痛18 h, 加重4 h”于2020-05-20入院. 患者入院前18 h无明显诱因出现腰痛伴下腹胀痛, 于附近诊所治疗(具体治疗方案不详), 12 h前出现疼痛加剧, 伴恶心、呕吐, 于当地医院输液治疗(盐酸莫西沙星、兰索拉唑), 4 h前症状更加严重, 转来我院. 否认高血压、糖尿病、消化道溃疡等病史. 入院体格检查: 无发热, 脉搏101次/分, 呼吸30次/分, 血压91/60 mmHg, 痛苦面容, 气促, 肺部呼吸音粗, 心律齐, 右侧腹部呈板状, 压痛伴反跳痛, 右侧阴囊及腹股沟管压痛, 肠鸣音弱, 2次/分, 其他体征阴性.

辅助检查: 血常规示“白细胞计数3.74×10^9/L, 中性粒细胞百分比81. 18%, 红细胞计数5.28×10^{12}/L, 血红蛋白156.9 g/L, 血小板206×10^9/L, C反应蛋白55.10 mg/L”, 前降钙素6.13 ng/mL(<0.5), 肾功能提示“尿素11.46 mmol/L(3.2-7.1), 肌酐154 μmol/L(58-110)”.

急诊实施腹部螺旋CT平扫, 临床仔细阅片后(图1-3)认为存在腹膜后空腔脏器的穿孔可能, 但无法确定确切病因, 鉴于患者存在感染性休克、腹膜炎体征, 遂急诊行剖腹探查术.

2 最终诊断

最终诊断: 十二指肠后壁溃疡穿孔, 感染性休克.

3 治疗

患者具备手术指征, 急诊行剖腹探查术, 术中分离右侧结肠旁沟腹膜, 见升结肠后壁大量脓苔附着, 并可见结肠系膜与腹膜后脂肪组织因胆汁浸润呈黄染改变(图4), 进一步kocher切口游离十二指肠降部探查见降部后外侧壁一穿孔, 直径约0.5 cm, 周围组织质软, 未触及明显肿物, 考虑溃疡穿孔, 取部分穿孔旁组织送病理(图5),术中决定行单纯穿孔修补加空肠营养管置入术, 术毕于穿孔旁置入引流管2枚, 盆腔置入引流管1枚分别于右侧腹引出, 同时行右侧腹股沟切开引流术, 术中切开提睾肌后见精索内脂肪组织坏死, 清楚坏死组织. 术后病理回报: 粘膜急慢性炎症, 局部固有肌层平滑肌穿插于十二指肠腺之间, 符合溃疡周边组织.

术后给予禁食禁饮、抗感染、营养支持治疗, 患者术后第10日开始出现高热, 第12日腹腔引流管内引出消化液, 考虑存在消化道瘘可能, 再次急诊行剖腹探查术. 术中探查见原穿孔周围组织附着皂化斑, 周围多量脓性液体集聚. 遂行胃造瘘加十二指肠穿孔处造瘘加空肠造瘘术.

术后继续禁食禁饮、营养支持、抗感染治疗, 局部冲洗引流, 分别于术后7 wk拔除小肠营养管, 术后8 wk顺序拔除胃造瘘管、小肠造瘘管及十二指肠造瘘管.

4 结果和随访 治疗效果和术后随访

患者经过手术治疗, 结合营养支持及抗感染治疗后, 病情好转, 于2020-08-04痊愈出院. 术后随访患者3 mo, 目前劳动能力尚可.

5 讨论

十二指肠是胃液、胰液、胆汁的共同引流通道, 其能在十二指肠内互相激活, 因此对于十二指肠的创口有分解

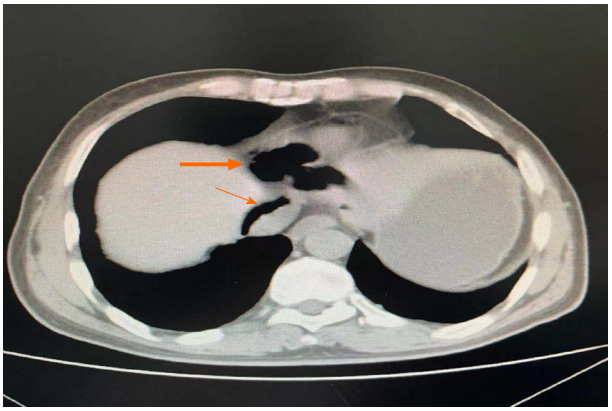


图 1　CT示腹膜后气体溢入肝右后叶(细箭头所示)及纵膈内(粗箭头所示).



图 2　CT示右肾周围可见气体影.



图 3　CT示右侧腹股沟区可见气体影及炎性改变.

作用, 这也导致对十二指肠的处理非常困难. 十二指肠后壁穿孔是临床中比较复杂的急腹症, 临床发病率低, 积累的经验较少, 目前的教材对其未有详细的描述, 导致其术前诊断困难, 术中治疗方式选择不规范, 术后恢复慢, 因此十二指肠后壁穿孔有较高的病死率. 这就亟须我们对此病的诊断、手术方式选择以及围手术期的管理给予足够的重视.

5.1 诊断困难, 易导致误诊及漏诊　十二指肠除球部外, 其余部分均位于腹膜后, 称为腹膜后位器官. 因此消化液溢出至后腹膜, 并沿后腹膜间隙向上、向下浸润, 甚



图 4　术中见腹膜后脂肪组织黄染.

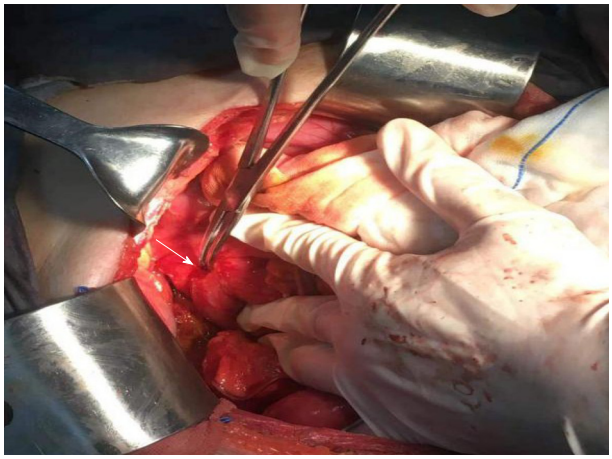


图 5　术中见十二指肠穿孔处.

至沿下腔静脉向上可达后纵膈, 向下沿生殖血管可达腹股沟区. 而腹膜后的感觉神经较腹腔内迟钝, 导致患者临床症状、体征不太典型, 难以做出迅速诊断. 本例患者发病初期, 辗转就诊于两家医院, 均以单纯胃炎给予内科治疗, 未予足够重视, 至我院就诊时, 患者已有感染性休克表现, 也说明此病术前诊断的困难.

文献报道[2], 时间较长者, 腹膜后积液、积气可扩展至右肾旁前间隙和右髂窝而引起“转移性”右下腹痛, 易误诊为急性阑尾炎发作. 立位腹平片一般无典型征象, 而腹部CT检查可见腹膜后积气. 本例患者腹部CT检查可见肝右叶后方、右肾周围、右腹股沟管内有游离气体并伴炎性改变. 因此对于急腹症患者除仔细询问病史及体格检查外, 应常规行腹部CT检查, 以提高诊断准确率. 另Sezgin等[3]对十二指肠后壁穿孔的超声表现也作出了总结, 其发现肝和右肾之间均出现伴声影的强回声区, 右肾被包围在其中而未能被发现, 被称为“右肾隐匿征”, 亦为诊断腹膜后积气的证据之一. 这也提示我们对于患者观察期间, 可密切复查床旁超声, 并注意此征象. 同时我们不能因患者腹膜炎轻且局限就一味

的给予保守治疗, 本例患者因就诊时间长至手术时已出现腹膜后及结肠壁组织腐败样改变, 导致患者病情延误、手术创伤大及术后恢复慢等情况.

5.2 十二指肠后壁穿孔的手术方式选择 由于十二指肠后壁穿孔的特殊性, 致目前在手术方式的选择上仍相当棘手. 对于前壁溃疡穿孔时, 往往仅需考虑单纯穿孔修补或彻底性手术两方面. 但是对于后壁穿孔, 我们需要综合考虑穿孔的位置、大小、周围组织条件以及患者的全身状况等, 结合每个病人的条件而选择合适的手术方式. 以往有学者[4]主张对非损伤性十二指肠降部穿孔, 首选十二指肠旷置加十二指肠造瘘术, 该术式即切除了胃酸区, 又引流了十二指肠液, 有利于穿孔的愈合. 但该手术存在手术时间长, 且患者手术时多已存在全身状态差等情况, 无法耐受复杂的手术.

遵循损伤控制的原则, 以及近年来质子泵抑制剂的应用, 消化道溃疡的内科治疗效果肯定. 对于消化道溃疡穿孔的治疗方式已经逐渐向微创化转变, 要求我们在治疗疾病的同时, 也需要保证患者远期的生活质量. 随着治疗观念的转变, 单纯穿孔修补术已逐渐成为治疗溃疡穿孔的主要治疗方法[5,6]. 基于此, 十二指肠后壁溃疡穿孔治疗的重点在于预防和治疗十二指肠瘘的发生. 近年来, Hassan三管减压法应用较为广泛, 即胃造口、空肠近端造瘘管行十二指肠减压, 空肠远端造瘘管行肠内营养, 可同时满足减压、引流和营养支持的双重目的, 促进伤口愈合[7-9]. 本例患者第一次手术时在排除穿孔周围及远端器质性病变时, 选择了穿孔单纯修补加胃管调置穿孔远端加空肠营养管置入术, 但术后患者出现谵妄, 自行拔除胃管, 术后12 d时穿孔处再次发生瘘. 二次手术证实穿孔处未愈合立即加做胃造口、十二指肠近端造口, 同时由于二次手术时腹腔感染重, 局部组织条件差于十二指肠瘘口处放入引流管减压治疗[10]而得到治愈, 因此对于十二指肠后壁溃疡穿孔手术的重点不仅在于创面的修补, 更应重视十二指肠旁及肠腔内的引流、减压, 减少肠瘘的发生.

5.3 重视术后引流 因十二指肠肠壁薄、血供差、愈合能力不及胃和小肠, 同时十二指肠内消化液对创口的分解作用加上十二指肠接收大量的胃液、胆汁以及胰液, 十二指肠内的压力较高, 这些因素明显导致十二指肠穿孔修补术后漏的发生率增加. 有报道指出[11]部分患者术后漏发生后经过充分引流创口可愈合. 但是对于引流管类型的选择, 笔者体会普通橡胶管引流效果较双套管引流效果差. 本例患者在二次手术时穿孔旁的引流管已因感染腹腔大量的纤维素渗出物几近堵塞致引流不畅, 而持续冲吸状态的双套管可以保证渗出液和渗液的吸出, 同时避免管腔的堵塞. 因此我们需要确保引流的安全性、重视引流的有效性以及选择恰当的引流物.

6 结论

十二指肠除球部外, 其余部分均位于腹膜后, 因此后壁穿孔时消化液溢出于后腹膜, 导致患者临床症状、体征不太典型, 对于急性腹痛患者, 建议尽快完善全腹CT检查明确诊断. 对于十二指肠后壁穿孔的患者主张尽快手术治疗, 术中应重视预防和治疗十二指肠瘘的发生. 其中Hassan三管减压法应用较为广泛, 此术式同时遵循损伤控制原则, 应当在此类急症中积极推广.

7 参考文献

1 Aldohuky W, Mohammed AA. Scrotal abscess as a manifestation of posterior duodenal perforation; a very rare presentation. *Urol Case Rep* 2019; 27: 101010 [PMID: 31516837 DOI: 10.1016/j.eucr.2019.101010]
2 刘海洋, 胡建华, 林琳, 赵海鹰, 姜晓峰. 十二指肠球后溃疡穿孔5例诊治分析. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 870-872 [DOI:10.7507/1007-9424.20160226]
3 Sezgin O, Ulker A, Temuçin G. Retroperitoneal duodenal perforation during endoscopic sphincterotomy: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 303-306 [PMID: 10867670 DOI: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<303::aid-jcu7>3.0.co;2-m]
4 杨春畴, 卢国仁. 十二指肠降部穿孔的治疗体会. 广东医学 2005; 26: 1400-1401 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2005.10.043]
5 陈孝平, 汪建平, 胡平, 赵继宗. 外科学(第9版). 北京: 人民卫生出版社 2018: 341
6 Budzyński P, Pędziwiatr M, Grzesiak-Kuik A, Natkaniec M, Major P, Matłok M, Stanek M, Wierdak M, Migaczewski M, Pisarska M, Budzyński A. Changing patterns in the surgical treatment of perforated duodenal ulcer - single centre experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10: 430-436 [PMID: 26649091 DOI: 10.5114/wiitm.2015.54057]
7 艾涛, 高劲谋, 胡平, 赵山红, 马渝, 周发春. 胃造口双管法在十二指肠破裂修复术中的临床应用. 中华消化外科杂志 2016; 15: 266-270 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.03.011]
8 赵玉文. 三管减压在十二指肠损伤手术中的应用. 中华创伤杂志 2007; 23: 956-957 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-8050.2007.12.024]
9 龚昆梅, 郭世奎, 王昆华. 十二指肠损伤和十二指肠瘘的诊治经验. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 266-269 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.008]
10 张启瑜. 钱礼腹部外科学. 北京: 人民卫生出版社 2017: 138
11 余桂华. 十二指肠溃疡穿孔修补术后再穿孔的治疗. 中国现代普通外科进展 2020; 23: 825-827 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.10.018]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年3月8日; 29(5): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 28 日　　第 29 卷　　第 6 期　　(Volume 29 Number 6)



6/2021

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 06>

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零二一年三月二十八日 第二十九卷 第六期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2021年3月28日 第29卷 第6期 (总第674期)

述评

269 胃癌腹腔冲洗细胞学阳性患者的治疗进展与争议
康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛

基础研究

274 KLF5通过激活Wnt通路对HpSlyD诱导胃黏膜肠化生作用的影响
季永欣, 王春子, 李雪, 李莉
282 异甘草素通过调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制ROS生成保护阿霉素诱导的药物性胰腺炎
袁晨晨, 朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 许尧, 杨琦, 李百强, 路国涛, 李维勤

临床研究

291 半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF-β1/Smads信号通路的影响
李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁
299 伊立替康辅助FOLFOX化疗方案对结直肠癌患者血清肿瘤标志物及miR-200a、miR-190含量的影响
吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀

文献综述

306 MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究
马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东
312 MSCs-肠道菌群相互调控关系在IBD治疗中的作用
刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚

临床实践

319 Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的变化及其临床意义
王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍

消　　息

273　《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
281　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
298　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

秧茂盛, 教授, 博士, 吉首大学药学院, 曾研究过癫痫、精神分裂症、儿童自闭症、II型糖尿病等的遗传背景和分子病理机制, 对哮喘、血脂异常、心血管疾病、肠道菌群失调等的病理基础和临床药物治疗也有一定的研究. 曾担任国内外七本杂志编委以及30多本杂志审稿人, 迄今为止, 在国内外学术期刊发表论文108篇(国际论文26篇). 掌握分子生物学、遗传学、药理学、流行病学、医学统计学和循证医学等学科的研究技术.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(半月刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2021-03-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

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

定价
每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 29 Number 6 March 28, 2021

EDITORIAL

269 Progress and controversy in treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology
Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, Tian YT

BASIC RESEARCH

274 KLF5 promotes HpSlyD induced gastric intestinal metaplasia by activating Wnt/β-catenin pathway
Ji YX, Wang CZ, Li X, Li L

282 Isoliquiritigenin ameliorates doxorubicin-induced acute pancreatitis by inhibiting ROS production *via* modulation of Nrf2/HO-1 oxidative stress pathway
Yuan CC, Zhu QT, Shen QH, Xu XM, Xu Y, Yang Q, Li BQ, Lu GT, Li WQ

CLINICAL RESEARCH

291 Modified Banxia Xiexin decoction for treatment of precancerous lesions of atrophic gastritis: Efficacy and influence on TGF-β1/Smads signaling pathway
Li Li, Chen JY, Hu LQ, Lu SS, LV QQ, Wei LL

299 Effect of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen on serum levels of tumor markers, miR-200a, and miR-190 in patients with colorectal cancer
Wu LF, Zheng MM, Chen WK, Xiao RG

REVIEW

306 Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome
Ma J, Wang FY, Xu L, Wang YF, Tang XD

312 Effects of interaction between mesenchymal stem cells and gut microbiota in treatment of inflammatory bowel disease
Liu AR, Yang SP, Zhang XL

CLINICAL PRACTICE

319 Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection
Wang Y, Zou XM, Pan QM, Zhong LP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 6 March 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mao-Sheng Yang, Professor, PhD, Jishou University School of Pharmacy, No.120 Renmin South Road, Jishou 416000, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*
Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2021

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 269-273

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.269

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

述评 EDITORIAL

胃癌腹腔冲洗细胞学阳性患者的治疗进展与争议

康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛

康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科 北京市 100021

康文哲, 研究生, 主要从事胃癌的微创外科治疗与相关基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, 蛋白酶活化受体-2(PAR2)参与残胃癌发生的机制研究, No.81772642.

作者贡献分布: 本研究由田艳涛, 钟宇新设计. 本论文写作由康文哲, 马福海完成.

通讯作者: 田艳涛, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. tyt67@163.com

收稿日期: 2020-11-18
修回日期: 2020-12-19
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-28

Progress and controversy in treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology

Wen-Zhe Kang, Yu-Xin Zhong, Fu-Hai Ma, Yan-Tao Tian

Wen-Zhe Kang, Yu-Xin Zhong, Fu-Hai Ma, Yan-Tao Tian, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81772642.

Corresponding author: Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17 Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. tyt67@163.com

Received: 2020-11-18
Revised: 2020-12-19
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China, and peritoneal metastasis is common in patients with gastric cancer. Positive peritoneal lavage cytology indicates a special type of distant metastasis of gastric cancer, and its therapeutic principle is still unclear. At present, the cornerstone treatment for advanced gastric cancer is radical surgery combined with postoperative adjuvant chemotherapy, and conversion therapy is very important for gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology. Negative conversion of peritoneal lavage can effectively improve the prognosis. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy and intraoperative intraperitoneal lavage provide new ideas for the treatment of such patients, which can effectively kill free cancer cells in the abdominal cavity. At present, most clinical studies on the principles of treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology are retrospective with a small sample size. We recommend to conduct multidisciplinary MDT discussions and develop individualized treatment plans for these patients, and encourage them to participate in relevant clinical trials.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Peritoneal lavage; Cytology; Treatment progress; Controversy

Citation: Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, Tian YT. Progress and controversy in treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 269-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/269.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.269

摘要

胃癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一, 腹膜转移是胃癌常见的转移方式. 腹腔冲洗细胞学阳性是一种特殊类型的胃癌远处转移, 治疗原则尚无明确定论. 目前进展期胃癌治疗的基础依然是根治性手术结合术后辅助化疗, 转化治疗对腹腔冲洗细胞学阳性胃癌患者有十分重要的意义, 腹腔冲洗液转阴后可以有效改善预后. 腹腔热灌注化疗与术中腹腔灌洗治疗为此类患者的治疗提供了新思路, 可以有效杀灭腹腔游离癌细胞. 目前对腹腔冲洗细胞学阳性胃癌患者治疗原则的临床研究多数属于回顾性且样本量较小, 我们建议对这些患者进行多学科MDT讨论, 制定个体化的治疗方案, 并且鼓励此类患者参加相关临床研究.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 腹腔冲洗; 细胞学; 治疗; 进展; 争议

核心提要: 腹腔冲洗细胞学阳性, 但无腹膜转移的胃癌的治疗原则尚无定论, 根治手术结合辅助化疗, 转化治疗与腹腔热灌注等方法都具有积极意义, 需要更多大样本、多中心的临床试验来制定腹腔冲洗细胞学阳性胃癌患者的治疗原则.

文献来源: 康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛. 胃癌腹腔冲洗细胞学阳性患者的治疗进展与争议. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 269-273
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/269.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.269

0 引言

据流行病学研究, 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 总发病率与死亡率均居恶性肿瘤的第2位, 分别为67.91/10万人和49.80/10万人, 仅次于肺癌[1]. 由于胃癌起病隐匿, 早期无特异性症状, 多数患者确诊时已处于进展期, 甚至发生远处转移. 腹膜转移是进展期胃癌最常见转移类型之一, 也是患者主要的致死原因[2].

腹腔冲洗细胞学阳性是胃癌一种特殊类型的远处转移, 虽然第八版胃癌AJCC指南明确将其定义为M1, 但仍具有局部可处理性. 腹腔中游离的癌细胞也是胃癌患者发生腹腔内复发转移的重要危险因素[3], 显著降低患者的生存率[4]. 目前, 对腹腔冲吸细胞学阳性而无明确腹膜转移的胃癌患者, 治疗原则尚无定论. 已有的一些回顾性研究肯定了根治性手术联合术中化疗、系统化疗的疗效. 因此关于此类患者的治疗是目前临床上的热点问题. 本文在现有的研究基础上作一总结, 为临床工作提供参考.

1 定义

中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南将胃癌腹膜转移分为两类, 第一类称为CY1P0(Peritoneal cytology positive for carcinoma cells, No peritoneal metastasis), 指患者腹腔细胞学检查为阳性, 但无明确腹膜转移灶; 第二类患者腹膜有明确的转移病灶(P1), 前者属于Ⅳ期单一远处转移胃癌, 具有局部可处理性[5], 是本文重点讨论的内容, 而后者不属于单一远处转移胃癌范畴.

2 检测方法

关于胃肠道肿瘤腹膜扩散的发生有多种理论, 它被认为是一个多步骤的过程, 第一步是游离癌细胞从原发肿瘤中分离出来. 胃癌患者腹腔内游离的癌细胞, 通常来源于原发肿瘤侵透胃壁浆膜面, 脱落至腹腔, 也可从受侵犯的脏器表面脱落, 有一些研究表明腹腔冲洗癌细胞阳性率与转移淋巴结有关[6], 尤其是第二站淋巴结发生转移[7]. 不当的术中操作引起的医源性转移也值得我们警惕. 所以, 对临床分期较晚、腹部增强CT和内镜超声高度怀疑淋巴结转移的患者进行腹腔镜及腹腔细胞学检查是十分必要的. 然而, 一些临床分期较早的胃癌, 依然可以出现腹腔冲洗细胞学阳性, 有学者回顾性分析了867名临床分期为cT1-2, cN0的患者腹腔冲洗细胞学的检验结果, 阳性比例为10.9%[8], 提示即使在早期患者, 也应该警惕腹膜转移, 而这类转移均发生于病理结果提示肿瘤低分化的患者. NCCN指南[8]推荐对任何T1b期或更高临床分期的胃癌患者进行腹腔冲洗细胞学检查和腹腔镜探查. 所以, 对于任何临床评估为进展期的胃癌患者, 腹腔镜探查与腹腔冲洗细胞学检查都是必要的.

目前常采用的方法是术前使用生理盐水冲洗腹盆腔, 收集冲洗液进行检测, 若已有腹水则收集腹水送检. 检测方法主要包括离心法细胞学、滤膜法细胞学、免疫细胞化学以及RT-PCR法. 有学者发现手术过程中清扫淋巴结可以增加术后腹腔冲洗液癌细胞阳性率, 但没有证据表明术中脱落的肿瘤细胞可致患者预后不良[9]. 对腹腔内游离癌细胞检测, 应该在接受根治性切除术前完成, 此时也被认为是最佳时机[10].

3 治疗进展与争议

目前对于进展期的胃癌患者, 主要采取根治性手术切除结合新辅助、辅助放化疗等的综合治疗方案. 然而由于缺乏大样本的前瞻性随机对照临床研究数据, 腹腔冲洗细胞学阳性胃癌患者的治疗方案还没有定论.

3.1 传统的根治性手术结合术后辅助化疗与新辅助化疗

长期以来, 根治性手术联合术后辅助化疗的治疗模式广泛应用于进展期胃癌患者. 一项多中心回顾性研

究探讨了腹腔冲洗细胞学(CY1)阳性或局限性腹膜转移(P1a)无宏观可见病变胃癌患者接受不同治疗的预后, 506例符合纳入标准的患者接受了根治行手术, 所有患者均未接受术前新辅助治疗. S-1化疗组、S-1联合顺铂化疗组, 其他化疗方案组, 未接受化疗组的总生存期分别为29.5, 24.7, 25.4和9.9个月[11]. 这一结果提示在此类患者中辅助化疗可以带来生存上的获益. 另一项临床研究也证实了根治术后予以替吉奥辅助化疗在腹腔冲洗细胞学阳性患者治疗中的意义. Kano等[12]观察了36例接受根治性手术和术后S-1单药辅助治疗的腹腔冲洗细胞学阳性患者的生存与预后, 中位OS达22.3 mo, 研究者肯定了这一治疗方案的效果. 有学者对接受了D2根治性手术和术后S-1单药辅助治疗的腹腔冲洗细胞学阳性患者进行了长期随访, 2年生存率为46%, 5年总生存率为26%, 无复发生存率为21%, 超出了研究者的预期[13]. 在符合要求的患者中, 新辅助治疗能否延长生存期? 对比术前新辅助化疗, 随后进行根治性手术和根治性手术后接受S1单药辅助化疗两种治疗方案, 得出的结果是两组患者5年生存率均为15%, 差异无统计学意义. 该研究还表明, 术前化疗疗效及淋巴结累及范围对患者预后有显著影响[14]. 综上, 根治性手术结合术后辅助化疗仍然是进展期胃癌治疗的基石, 术后辅助化疗对延长腹腔冲洗细胞学阳性患者的生存期至关重要[15].

3.2 转化治疗 美国胃肠和内镜外科医师协会指南认为, 腹腔冲洗细胞学阳性患者首先接受手术治疗可能是不明智的, 国内外的一些研究结果也支持这一观点, 转化治疗为此类患者的治疗提供了新途径.

对腹腔冲洗细胞学阳性, 腹腔镜探查未见明确腹膜转移的病人, 首先进行化疗, 当胃镜检查和/或CT提示肿瘤对化疗反应时, 通过腹腔镜对腹膜转移进行重新评估. 如果腹膜冲洗细胞学转为阴性, 采用胃切除加根治性淋巴结清扫术作为转化治疗, 以达到R0切除的目的. 这种治疗模式得到很多文献的论证. 即使是预后较差的IV型或直径大于8 cm的III型胃癌, 如果腹腔冲洗细胞学阳性, 成功转化治疗后3年生存率达76.9%, 而姑息性化疗、姑息性胃切除术患者3年生存率分别为10.5%、0%[16]. 有日本的研究者[17]曾对41例腹膜转移的患者(其中30例腹腔游离癌细胞阳性)进行S-1联合顺铂的化学治疗, 19例患者腹膜转移成功缓解. 这些成功转化的患者接受根治性手术后, 中位生存期从12.6 mo延长到43.2 mo, 说明转化治疗效果良好的患者可选择性地从根治性手术中获益. 另外一项研究得出同样的结论, 对患者进行紫杉醇腹腔内灌注化疗联合S-1+紫杉醇方案系统化疗, 若腹腔游离肿瘤细胞检测转为阴性, 则接受根治性手术, 无论是手术的安全性, 还是术后患者预后的改善, 都得到了令人满意的结果[18]. 一项Meta分析的结论指出, 化疗后阴性细胞学检查结果与患者总体生存率的显著提高相关[4], 由此对有条件的中心, 我们建议对符合要求的患者先进行化疗, 如果再次检查腹腔冲洗液细胞学结果转阴, 则进行根治性手术切除, 患者将有可能显著延长生存时间.

3.3 腹腔热灌注化疗与术中腹腔灌洗治疗 在研究者们探索更加积极的治疗手段过程中, 腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)展现出了独特应用的前景, 国内外的学者已经进行了大量的基础和临床研究, 充分肯定了HIPEC的安全性与有效性. HIPEC是一种高选择性的区域化疗, 特点包括局部药物浓度高、作用时间持久、药物直接作用于肿瘤细胞、化学药物治疗与热效应相协同、全身毒副作用小等, 相较于传统的外周静脉化疗具有明显的优势. 目前临床上常用于HIPEC的药物主要包括铂类、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、紫杉类等. 国内的临床研究证实了HIPEC对腹腔游离癌细胞的杀灭作用[19]. 一项荟萃分析的结果也显示, 相较于单纯手术治疗, 手术联合腹腔化疗可提高腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者5年生存率(RR = 3.10), 并且降低复发风险(OR = 0.45). 研究进一步发现, 若联合术中腹腔灌洗治疗可使上述获益进一步增加[20]. 术中腹腔灌洗治疗(extensive intraoperative peritoneal lavage therapy, EIPL)也被认为是一种减灭腹腔游离癌细胞的有效手段, 具体方法为用1 L生理盐水对腹腔进行广泛冲洗并完全抽吸10次, 可以显著改善腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者术后的预后[21]. 一项纳入37例患者的研究显示, 接受根治性手术和EIPL后, 患者的5年生存率达到了46.5%, 完全不劣于处于III B、III C期接受同样治疗的胃癌患者, 意味着这部分患者实现了肿瘤分期的降低, 这使得研究者们对该治疗方案充满信心[22]. 曾有相关的II期临床研究表明, 静脉及腹腔联合应用紫杉醇、S-1治疗已经出现腹膜转移的胃癌患者, 效果良好[23], 为腹腔冲洗细胞阳性的胃癌患者治疗提供了新思路.

目前学界对于此类患者的治疗规范尚未统一, 腹腔冲洗液癌细胞阳性已经被定义为IV期胃癌, 是否应该接受手术治疗存在争议. 笔者所在中心回顾性分析了2013至2018年间48例腹腔细胞学检查为阳性, 但无明确腹膜转移灶的胃癌患者, 这些患者全部接受了根治性手术, 13例患者接受了术前化疗, 28例接受了术后辅助化疗, 4例进行了术后辅助放化疗. 经过随访总的中位生存时间为22.0 mo. 这一结果与国内外文献报道的数据近似, 相较于单纯化疗患者9.9-12.6 mo的中位生存期[11,17], 积极的手术治疗可能可以为患者带来生存获益. 考虑到一些文献报道成功转化治疗患者显著延长了生存期, 笔者认

为在有条件的中心, 对符合条件的患者首先采取腹腔热灌注和/或全身静脉化疗, 影像学检查提示肿瘤对化疗有反应后再复查腹腔冲洗液, 对结果转阴的患者进行根治性手术切除, 结合术后辅助化疗, 可以取得比较满意的治疗效果.

4 结论

综上所述, 目前对腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者治疗方案的研究, 多数属于回顾性且样本量较小, 文献数据比较有限, 一些国内外的指南推荐将这些患者按复发转移性胃癌处理. 胃癌的腹腔转移是一个复杂的过程, 与许多因素有关, 包括原发肿瘤的浆膜浸润, 淋巴结转移等[24]. 腹腔游离癌细胞与患者预后不良显著相关, 而即使是临床分期为cT1-2, cN0的患者腹腔冲洗细胞学的检验结果阳性比例高达10.9%[8], 所以术前腹腔镜探查结合腹腔冲洗液检查十分必要. 我们注意到对于符合条件的患者, 根治性手术联合术中化疗、系统化疗可以取得可观的疗效. 然而患者进行转化治疗后的手术时机、适应证及手术方法等都尚无定论, 通常再次复查腹腔冲洗液, 脱落的肿瘤细胞转阴是转化治疗有效、可以考虑根治性手术切除的标志. 我们推荐对符合要求的腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者进行多学科MDT讨论, 制定个体化的治疗方案, 并且鼓励此类患者参加临床研究. 随着新药的不断面世和HIPEC等技术的成熟, 腹腔游离癌细胞阳性可能将不被视为不可治愈因素, 从而改写腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者的分期. 我们期待大样本的前瞻性随机对照临床研究进一步规范腹腔冲洗细胞阳性胃癌患者的治疗.

5 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358-363 [PMID: 10640968 DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o]

3 Mezhir JJ, Posner MC, Roggin KK. Prospective clinical trial of diagnostic peritoneal lavage to detect positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 794-798 [PMID: 23532564 DOI: 10.1002/jso.23328]

4 Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 10-18 [PMID: 28779261 DOI: 10.1007/s10120-017-0749-y]

5 Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 878-886 [PMID: 22172903 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036]

6 La Torre M, Ferri M, Giovagnoli MR, Sforza N, Cosenza G, Giarnieri E, Ziparo V. Peritoneal wash cytology in gastric carcinoma. Prognostic significance and therapeutic consequences. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 982-986 [PMID: 20591604 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.06.007]

7 宋书彬, 李森, 薛英威. 胃癌患者腹腔冲洗脱落细胞与淋巴结转移的关系. 中华普通外科杂志 2016; 31: 319-321 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.04.017]

8 Allen CJ, Blumenthaler AN, Das P, Minsky BD, Blum M, Roy-Chowdhuri S, Ajani JA, Ikoma N, Mansfield PF, Badgwell BD. Staging laparoscopy and peritoneal cytology in patients with early stage gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2020; 18: 39 [PMID: 32066454 DOI: 10.1186/s12957-020-01813-y]

9 Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 678-685 [PMID: 12576435]

10 刘大方, 沈超, 周宇石, 郑智元, 刘欣, 叶颖江, 谢启伟, 尹慕军, 杨晓东, 姜可伟, 线海鹏, 赵晓涛, 梁斌, 王杉. 胃癌患者术中腹腔游离癌细胞的检测及其与预后的关系.中华普通外科杂志 2019; 33: 376-380 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.05.005]

11 Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, Makuuchi R, Aizawa M, Ohashi M, Tashiro K, Yamada T, Kinoshita T, Hata H, Kawachi Y, Kawabata R, Tsuji T, Hihara J, Sakamoto T, Fukagawa T, Katai H, Higuchi K, Boku N. Efficacy of Postoperative Chemotherapy After Resection that Leaves No Macroscopically Visible Disease of Gastric Cancer with Positive Peritoneal Lavage Cytology (CY1) or Localized Peritoneum Metastasis (P1a): A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 284-292 [PMID: 31535301 DOI: 10.1245/s10434-019-07697-x]

12 Kano K, Aoyama T, Maezawa Y, Nakajima T, Ikeda K, Yamada T, Sato T, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T. The survival and prognosticators of peritoneal cytology-positive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 887-896 [PMID: 28456896 DOI: 10.1007/s10147-017-1128-8]

13 Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, Ohashi N, Tanaka C, Kobayashi D, Kojima H, Matsui T, Kondo K, Fujiwara M. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study. *Gastric Cancer* 2012; 15: 335-337 [PMID: 22527184 DOI: 10.1007/s10120-012-0156-3]

14 Yamamoto M, Kawano H, Yamaguchi S, Egashira A, Minami K, Taguchi K, Ikeda Y, Morita M, Toh Y, Okamura T. Comparison of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery Followed by Adjuvant Chemotherapy in Japanese Patients with Peritoneal Lavage Cytology Positive for Gastric Carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 4859-4863 [PMID: 26254379]

15 Yamashita K, Ushiku H, Katada N, Hosoda K, Moriya H, Mieno H, Kikuchi S, Hoshi K, Watanabe M. Reduced preoperative serum albumin and absence of peritoneal dissemination may be predictive factors for long-term survival with advanced gastric cancer with positive cytology test. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1324-1332 [PMID: 26251341 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.021]

16 Yasufuku I, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Hiki N, Sano T. Conversion therapy for peritoneal lavage cytology-positive type 4 and large type 3 gastric cancer patients selected as candidates for R0 resection by diagnostic staging laparoscopy. *Gastric Cancer* 2020; 23: 319-327 [PMID: 31350702 DOI: 10.1007/s10120-019-00994-0]

17 Okabe H, Ueda S, Obama K, Hosogi H, Sakai Y. Induction

chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3227-3236 [PMID: 19777180 DOI: 10.1245/s10434-009-0706-z]
18 Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer* 2017; 20: 128-134 [PMID: 28028665 DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3]
19 孙建华, 陈元杏, 张碧涛, 黄国全, 吴泉峰. 腹腔热灌注化疗对Ⅲ期胃癌腹腔游离癌细胞的杀灭作用及其对预后的影响. 中华实验外科杂志 2016; 33: 1100-1102 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.04.071]
20 Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Ceresoli M, Montori G, Ansaloni L. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1261-1267 [PMID: 27134147 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.035]
21 Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242-246 [PMID: 19638909 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e]
22 Masuda T, Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Yamamoto K, Nakamura K, Yoshimatsu S, Urata M, Baba H. The effect of extensive intraoperative peritoneal lavage therapy (EIPL) on stage III B + C and cytology-positive gastric cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 289-294 [PMID: 26296529 DOI: 10.1007/s10147-015-0892-6]
23 Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 2010; 21: 67-70 [PMID: 19605503 DOI: 10.1093/annonc/mdp260]
24 Jung YJ, Seo HS, Kim JH, Park CH, Lee HH. The Relevance of Serosal Exposure Without Nodal Metastasis in Resectional Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1772-1778 [PMID: 30767177 DOI: 10.1245/s10434-019-07221-1]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行.

腹痛是消化系统最常见的症状之一, 可引起腹痛的疾病很多, 容易发生误诊或漏诊, 以致患者得不到及时的诊治. 本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔, 为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作. 精装, 图文并茂, 内容新颖实用, 全书2014千字, 分上下两篇, 上篇为总论, 包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章. 下篇为各论, 分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗. 从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗. 从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰, 肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗. 从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗. 最后一章为经典案例53例, 分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训.

全书以症状鉴别诊断为中心, 与治疗并重, 均作了全面与详尽的阐述, 是一部有关腹痛诊治的新作, 有较高的学术水平和参考价值, 可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考. 每册定价188元 , 购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书, 欢迎选购.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 274-281

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.274

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

基础研究 BASIC RESEARCH

KLF5通过激活Wnt通路对HpSlyD诱导胃黏膜肠化生作用的影响

季永欣, 王春子, 李雪, 李 莉

季永欣, 王春子, 李雪, 浙江中医药大学附属湖州中医院急诊科 浙江省湖州市 313000

李莉, 浙江中医药大学附属湖州中医院消化科 浙江省湖州市 313000

季永欣, 主治医师, 研究方向为临床医学全科.

基金项目: 2019年度湖州市科学技术项目(2019GY22).

作者贡献分布: 此课题由季永欣、王春子、李雪及李莉设计; 研究过程由季永欣、王春子、李雪及李莉操作完成; 数据分析由王春子、李雪及李莉完成; 本论文写作由季永欣完成.

通讯作者: 季永欣, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市南街82号湖州市中医院急诊科. Fellowp19@126.com

收稿日期: 2021-01-06
修回日期: 2021-01-23
接受日期: 2021-03-02
在线出版日期: 2021-03-28

KLF5 promotes HpSlyD induced gastric intestinal metaplasia by activating Wnt/β-catenin pathway

Yong-Xin Ji, Chun-Zi Wang, Xue Li, Li Li

Yong-Xin Ji, Chun-Zi Wang, Xue Li, Department of Emergency Medicine, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Li Li, Department of Gastroenterology, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Huzhou in 2019 (2019GY22).

Corresponding author: Yong-Xin Ji, Attending Physician, Department of Emergency, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 82 South Street, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. fellowp19@126.com

Received: 2021-01-06
Revised: 2021-01-23
Accepted: 2021-03-02
Published online: 2021-03-28

Abstract

BACKGROUND

Krüppel like factor 5 (KLF5) and the Wnt/β-catenin pathway are hot topics in the research of tumorigenesis. Some studies have found that KLF5 is related to the differentiation and proliferation of intestinal epithelial cells, suggesting that KLF5 may be involved in the occurrence of intestinal metaplasia. However, there are few reports on the effect of KLF5 on intestinal metaplasia and the underlying molecular mechanism.

AIM

To explore the effect of KLF5 on gastric intestinal metaplasia (GIM) induced by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the underlying mechanism.

METHODS

The mRNA and protein expression of KLF5 and Wnt3a was detected by RT-PCR and Western blot, respectively. Gastric epithelial cell line GES1 was cultured *in vitro* and divided into a blank control group, HpSlyD group (200 ng/mL HpSlyD + negative sequence), KLF5 interference group (200 ng/mL HpSlyD + KLF5 siRNA), Wnt agonist group (200 ng/mL HpSlyD + KLF5 siRNA + lithium chloride), and Wnt agonist + KLF5 interference group. GES1 cell proliferation and apoptosis were determined by MTT assay and flow cytometry, respectively. RT-PCR was used to detect *KLF5*, *Wnt3a*, beta-catenin, wool protein 1 (*VIL1*), trefoil factor 2 (*TFF2*), and caudal homeobox factor 2 (CDX2) mRNA expression. The expression of VIL1, TFF2, and CDX2 proteins was

detected by Western blot.

RESULTS

The expression of KLF5 and Wnt3a mRNA and protein in intestinal metaplasia was significantly higher than that in the normal gastric mucosa ($P < 0.01$). The cell proliferation rates in the HpSlyD group and interference control group were significantly higher than that of the blank control group, and the apoptosis rates were significantly lower than that of the blank control group ($P < 0.05$). The cell proliferation rate of the KLF5 interference group was significantly lower than that of the HpSlyD group, and the apoptosis rate was significantly higher than that of the HpSlyD group ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression of VIL1, TFF2, and CDX2 in the HpSlyD group and interference control group was significantly higher than that of the blank control group ($P < 0.05$), while the mRNA and protein expression of VIL1, TFF2, and CDX2 in the KLF5 interference group were significantly lower than those of the HpSlyD group ($P < 0.05$). The expression of *Wnt3a*, β-catenin, and *CDX2* mRNA in the KLF5 interference group was significantly lower than that of the HpSlyD group ($P < 0.05$). The expression of *Wnt3a*, β-catenin, and *CDX2* mRNA in the Wnt agonist + KLF5 interference group was significantly higher than that of the KLF5 interference group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Interference of KLF5 expression can significantly inhibit HpSlyD induced gastric metaplasia. KLF5 may promote HpSlyD induced gastric metaplasia by activating the Wnt/β-catenin pathway, which provides a new target for clinical prevention of gastric cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: KLF5; Wnt pathway; HpSlyD; Intestinal metaplasia of gastric mucosa

Citation: Ji YX, Wang CZ, Li X, Li L. KLF5 promotes HpSlyD induced gastric intestinal metaplasia by activating Wnt/β-catenin pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 274-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.274

摘要

背景

Krüppel样因子5(krüppel-like factor 5, KLF5)和Wnt/β-Catenin通路都是肿瘤发生的研究热点, 目前有研究发现KLF5与肠上皮细胞的分化和增殖有关, 推测其可能参与了肠化生的发生. 但目前有关KLF5对胃黏膜肠化生组织增殖、凋亡的影响及其分子机制的研究报道相对较少.

目的

分析KLF5通过激活Wnt通路对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)诱导胃黏膜肠化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)作用的影响.

方法

收集肠化生组织和正常胃黏膜, 采用RT-PCR法、Western blot法分别检测KLF5、Wnt3a mRNA和蛋白表达. 体外培养胃黏膜上皮细胞GES1, 分为空白对照组、HpSlyD组(200 ng/mL的HpSlyD+阴性序列)、干扰KLF5组(200 ng/mL的HpSlyD +KLF5 siRNA)、Wnt激动剂组(200 ng/mL的HpSlyD +KLF5 siRNA+氯化锂)、Wnt激动剂+干扰KLF5组. 采用MTT法、流式细胞仪分别检测各组GES1细胞增殖、凋亡情况, 采用RT-PCR法检测KLF5、Wnt3a、β-catenin、Villin 1, VIL1)、三叶因子Ⅱ(trefoil factor 2, TFF2)、尾侧同源盒因子2(caudal homeobox factor 2CDX2)mRNA表达. Western blot法检测VIL1、TFF2、CDX2蛋白表达.

结果

KLF5、Wnt3a mRNA和蛋白表达量在肠化生组织中明显高于在正常胃黏膜中的表达($P<0.01$). HpSlyD组、干扰对照组细胞增殖率明显高于空白对照组、凋亡率明显低于空白对照组($P<0.05$), 干扰KLF5组细胞增殖率明显低于HpSlyD组、凋亡率明显高于HpSlyD组($P<0.05$). HpSlyD组、干扰对照组细胞VIL1、TFF2、CDX2 mRNA和蛋白表达明显高于空白对照组($P<0.05$), 干扰KLF5组细胞VIL1、TFF2、CDX2 mRNA和蛋白表达明显低于HpSlyD组($P<0.05$). 干扰KLF5组细胞Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA表达明显低于HpSlyD组($P<0.05$). 而Wnt激动剂+干扰KLF5组Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA表达明显高于干扰KLF5组($P<0.05$).

结论

干扰KLF5表达可显著抑制HpSlyD诱导的胃黏膜化生的发生, KLF5可能通过激活Wnt/β-Catenin促进HpSlyD诱导的胃黏膜化生, 为胃癌的临床预防提供了新的靶点.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: KLF5; Wnt通路; HpSlyD; 胃黏膜肠化生

核心提要: Krüppel样因子5(krüppel-like factor 5, KLF5)在肠化生组织中高表达, 沉默KLF5表达后肠化生相关蛋白表达水平受到抑制, Wnt/β-Catenin通路相关基因Wnt3a、β-catenin、CDX2也受到抑制, 进而抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 沉默KLF5表达可能是通过Wnt/β-Catenin通路来抑制肠化生的发生.

文献来源: 季永欣, 王春子, 李雪, 李莉. KLF5通过激活Wnt通路对HpSlyD诱导胃黏膜肠化生作用的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 274-281
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/274.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.274

0 引言

胃癌是起源于胃黏膜上皮的常见消化道恶性肿瘤之一, 在我国各种恶性肿瘤中发病率居首位, 好发于50岁以上人群, 且近年来呈年轻化趋势. 目前胃癌的诊断和治疗方面存在诸多问题, 由于早期胃癌多数患者无明显症状, 难以引起足够重视, 且胃镜检查早期胃癌检出率低, 因此大多数患者就诊时都处于中晚期, 对放化疗治疗敏感性较差, 5年生存率明显低于早期胃癌患者[1]. 胃癌的发生发展是一个渐进过程, 胃黏膜肠化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)在此过程中是胃黏膜从良性向恶性转变的重要环节, 是胃黏膜在修复过程中偏离正常轨道的表现[2]. 已有研究证实GIM为肠型胃癌密切相关的癌前病变[3], 因此探讨GIM发生、持续、发展过程, 对于逆转癌前病变、选择合适的干预治疗靶点具有重要意义. Krüppel样因子5(krüppel-like factor 5, KLF5)是一种可与DNA结合的锌指转录调节因子, 广泛参与胚胎发育、细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程[4]. 目前已发现KLF5在诸多肿瘤组织中表达异常, 并通过调控下游众多靶蛋白及相关信号通路, 在肿瘤发生发展过程中扮演者重要角色[5]. Wnt信号通路在肿瘤的发生发展过程中起着重要的调节作用. Wnt通路激活后细胞周期和凋亡相关基因、生长因子和粘附分子开始转录, 参与肿瘤的发生发展. 研究表明, 在*KLF5*基因敲除小鼠中, Wnt通路被抑制, 肠上皮内稳态被破坏[6]. 既往研究发现一个新的、与胃癌变相关幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)毒力因子-肽酰-脯氨酰顺反式异构酶, 编码蛋白为*H. pylori* SlyD(HpSlyD)具有促进细胞增殖, 抑制凋亡的能力. 本研究通过HpSlyD诱导GIM的发生, 旨在探究KLF5对GIM发生机制的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 正常胃粘膜和肠上皮化生组织的选取: 收集2015-05/2018-01在我院病理科存档的石蜡标本, 包括正常胃黏膜标本20例来自良性胃病患者, 均无癌症相关性疾病病史; 病理诊断证实为肠化生的胃黏膜标本20例, 所有患者均签署知情同意书.

HpSlyD *H. pylori*重组蛋白(中国医科大学附属肿瘤研究所肿瘤病因与筛查研究室制备); 胰蛋白酶(上海康朗生物科技有限公司); RNA提取试剂盒(哈尔滨新海基因检测有限公司); RIPA(上海吉至生化科技有限公司); 蛋白酶抑制剂(上海伟寰生物科技有限公司); MTT试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司); Annexin V-FITC/PI凋亡试剂盒(广州威佳科技有限公司); SDS-PAGE蛋白缓冲液(北京百奥莱博科技有限公司); ECL显影液(上海士锋生物科技有限公司); 相关抗体(英国Abcam公司).

超净工作台(上海辅泽商贸有限公司); 紫外分光光度计(上海科敏生物科技有限公司); 恒温水浴锅(南京贝登医疗股份有限公司); 倒置显微镜(北京佳源兴业科技有限公司); 酶标仪(北京安麦格贸易有限公司); 低速离心机(上海翊圣生物科技有限公司); 电泳槽(广州威佳科技有限公司); 转膜仪(上海艾研生物科技有限公司); 水平摇床(武汉纯度生物科技有限公司); 化学发光成像系统(上海易孛特光电技术有限公司).

1.2 方法 将细胞分为空白对照组、HpSlyD组(200 ng/mL的HpSlyD处理)、干扰对照组(200 ng/mL的HpSlyD+阴性序列)、干扰KLF5组(200 ng/mL的HpSlyD +KLF5 siRNA)、Wnt激动剂组(200 ng/mL的HpSlyD +KLF5 siRNA+氯化锂)、Wnt激动剂+干扰KLF5组. GES1细胞常规培养于含10%胎牛血清、青霉素、链霉素各100 μ/mL的RPMI-1640培养液中, 置于37 ℃、5%CO2培养箱中进行培养, 根据细胞生长情况2-3 d更换培养液, 细胞长至50%-60%密度时, 将50 nmol/L浓度KLF5 siRNA和阴性序列转染GES1细胞, 24 h更换培养液, 加入200 ng/mL的HpSlyD处理, 置于37 ℃、5%CO2培养箱中进行培养24 h, 观察细胞感染情况.

1.3 检测方法

1.3.1 RT-PCR法检测相关基因表达: 取出GES1细胞(正常胃黏膜组织、肠化生组织), 加入Trizol试剂提取总RNA, 取5 μL提取的总RNA, 采用分光光度仪测定样品光密度值, 计算RNA纯度和浓度. 按照试剂说明配制反应体系和设定反应时间进行逆转录反应, 按照引物说明书进行参数设置, 冰上进行PCR反应体系的制备, 设阴性对照组. 采用2-$^{\triangle\triangle CT}$公式分析KLF5、Wnt3a、绒毛蛋白1(Villin 1, VIL1)、三叶因子Ⅱ(trefoil factor 2, TFF2)、尾侧同源盒因子2(caudal homeobox factor 2CDX2)表达量.

1.3.2 MTT法检测各组GES1细胞增殖情况: 取对数生长期的GES1细胞, 接种于24孔板中, 在每个孔中加入浓度为5 mg/mL MTT溶液20 μL和l80 μL的改良性RPMI-1640培养基, 培养4 h后, 丢弃上清液并添加150 μL DMSO, 上清液在恒温震荡箱中摇10 min, 用酶标法测定各组492 m波长处的吸光度值. 细胞增殖抑制率 = (1-实验组OD值/对照组OD值).

1.3.3 流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况: GES1细胞接种于6孔板, 次日转染和换液, 48 h后进行消化细胞并用

表 1　肠化生组织中KLF5、Wnt3a蛋白表达分析(mean ± SD)

组织	样本数	KLF5		Wnt3a	
		mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
肠化生组织	20	2.13 ± 0.05	2.26 ± 0.05	2.23 ± 0.08	2.21 ± 0.06
正常胃黏膜	20	1.00 ± 0.05	1.03 ± 0.09	1.01 ± 0.07	1.00 ± 0.05
*t*值		50.535	37.779	36.293	48.992
*P*值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

KLF5: Krüppel样因子5.

表 2　干扰KLF5表达对HpSlyD诱导的GES1细胞增殖、凋亡的影响(mean ± SD)

分组	样本数	增殖率	凋亡率
空白对照组	10	100.12 ± 5.78	24.43 ± 0.61
HpSlyD组	10	124.36 ± 3.58[a]	12.48 ± 0.74[a]
干扰对照组	10	123.44 ± 7.69[a]	10.47 ± 0.80[a]
干扰KLF5组	10	101.02 ± 4.46[b]	20.39 ± 0.80[b]

HpSlyD组 *vs* 空白对照组、干扰对照组 *vs* 空白对照组, [a]*P*<0.05; 干扰KLF5组 *vs* HpSlyD组比较, [b]*P*<0.05. KLF5: 分析Krüppel样因子5.

表 3　干扰KLF5表达对HpSlyD诱导的GES1细胞肠化生蛋白的影响(mean ± SD)

分组	VIL1		TFF2		CDX2	
	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白	mRNA	蛋白
空白对照组	1.01 ± 0.02	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.03
HpSlyD组	2.41 ± 0.06[a]	2.40 ± 0.10[a]	2.36 ± 0.04[a]	2.57 ± 0.09[a]	2.39 ± 0.07[a]	2.49 ± 0.08[a]
干扰对照组	2.38 ± 0.09[a]	2.38 ± 0.09[a]	2.38 ± 0.09[a]	2.49 ± 0.10[a]	2.41 ± 0.09[a]	2.50 ± 0.10[a]
干扰KLF5组	1.05 ± 0.06[b]	1.09 ± 0.05[b]	1.12 ± 0.07[b]	1.08 ± 0.07[b]	1.03 ± 0.10[b]	1.01 ± 0.04[b]

HpSlyD组 *vs* 空白对照组、干扰对照组 *vs* 空白对照组, [a]*P*<0.05; 干扰KLF5组 *vs* HpSlyD组比较, [b]*P*<0.05. KLF5: 分析Krüppel样因子5.

新鲜培养基重悬, PBS洗涤两次收集细胞1-5×10^5/mL, 加Binding Buffer 500 μL, 分别加入Annexin V-FITC和PI各50 μL混匀, 60 min内进行流式细胞仪观察和检测.

1.3.4 Western blot法检测蛋白的表达: 收集各组GES1细胞, 按照BCA法测定蛋白浓度, 蛋白液中滴加5×SDS上样缓冲液, 充分离心使蛋白质变性, -80 ℃保存; 制备浓缩胶和分离胶, 采用恒定电压进行电泳, 1 h后电转移至PVDF膜, 常温封闭2 h. 将一抗用TBST稀释至适当浓度加入, 4 ℃孵育过夜, 加入相应的二抗室温孵育2 h, 电化学发光试剂显色、曝光.

统计学处理 本研究数据均采用SPSS 21.0软件包进行分析, 计量数据均采用(mean±SD)表示, 多个样本数据间的比较先进行方差齐性检验, 方差相等时采用*t*检验或方差分析, *P*<0.05视为具有统计学意义.

2 结果

2.1 肠化生组织中KLF5、Wnt3a mRNA和蛋白表达分析 RT-PCR法、Western blot法检测结果显示, KLF5、Wnt3a mRNA和蛋白表达量在肠化生组织中明显高于在正常胃黏膜中的表达, 差异具有统计学意义(*P*<0.01). 见表1、图1.

2.2 干扰KLF5表达对HpSlyD诱导的GES1细胞增殖、凋亡的影响 HpSlyD组、干扰对照组细胞增殖率明显高于空白对照组、凋亡率明显低于空白对照组(*P*<0.05), 干扰KLF5组细胞增殖率明显低于HpSlyD组、凋亡率明显高于HpSlyD组(*P*<0.05). 见表2、图2、图3.

2.3 干扰KLF5表达对HpSlyD诱导的GES1细胞肠化生蛋白的影响 HpSlyD组、干扰对照组细胞VIL1、TFF2、CDX2 mRNA和蛋白表达明显高于空白对照组

表 4　Wnt激动剂对干扰KLF5表达调节细胞中相关基因的影响(mean ± SD)

分组	样本数	Wnt3a	β–catenin	CDX2
空白对照组	10	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.06
HpSlyD组	10	2.31 ± 0.06[a]	2.30 ± 0.06[a]	2.39 ± 0.07[a]
干扰对照组	10	2.27 ± 0.07[a]	2.24 ± 0.09[a]	2.41 ± 0.09[a]
干扰KLF5组	10	1.10 ± 0.05[b]	1.11 ± 0.10[b]	1.03 ± 0.10[b]
Wnt激动剂组	10	2.25 ± 0.07	2.22 ± 0.09	2.26 ± 0.07
Wnt激动剂+干扰KLF5组	10	2.22 ± 0.08[c]	2.21 ± 0.11[c]	2.27 ± 0.08[c]

HpSlyD组 *vs* 空白对照组、干扰对照组 *vs* 空白对照组, [a]*P*<0.05; 干扰KLF5组 *vs* HpSlyD组比较, [b]*P*<0.05; Wnt激动剂+干扰KLF5组 *vs* 干扰KLF5组, [c]*P*<0.05; KLF5: 分析Kr ü ppel样因子5; CDX2: 尾侧同源盒因子2.

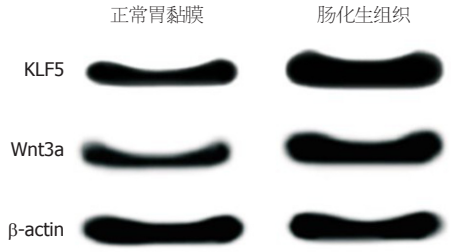


图 1　Western blot法检测KLF5、Wnt3a蛋白表达. 组 KLF5: Kr ü ppel样因子5.

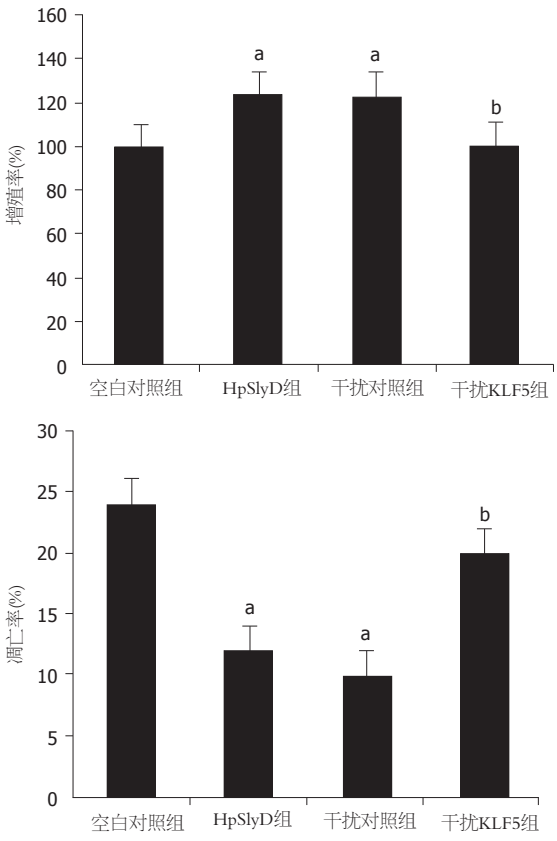


图 2　干扰KLF5表达对HpSlyD诱导的GES1细胞增殖、凋亡的影响. HpSlyD组 *vs* 空白对照组、干扰对照组 *vs* 空白对照组[a]*P*<0.05; 干扰KLF5组 *vs* HpSlyD组比较[b]*P*<0.05.

(*P*<0.05), 干扰KLF5组细胞VIL1、TFF2、CDX2 mRNA和蛋白表达明显低于HpSlyD组(*P*<0.05). 见表3、图4.

2.4 Wnt激动剂对干扰KLF5表达调节细胞中相关基因的影响　HpSlyD组、干扰对照组细胞Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA表达明显高于空白对照组(*P*<0.05), 干扰KLF5组细胞Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA表达明显低于HpSlyD组(*P*<0.05). 而Wnt激动剂+干扰KLF5组Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA表达明显高于干扰KLF5组(*P*<0.05). 见表4.

3 讨论

我国胃癌发病率高居常见恶性肿瘤第二位, 已成为严重的社会公共卫生问题. 肠化生和异型增生是重要的胃黏膜癌前病变, 往往首先导致胃中央凹的形态学改变, 表现为病灶黏膜的不同程度萎缩、糜烂, 肠化的发生可提高胃癌发生风险10倍以上[7], 因此探讨GIM的病变机制, 继续寻找胃癌可能的早期诊断和可能的治疗靶点是非常重要的.

*KLF5*属于KLF家族, 人源性*KLF5*基因位于第13号染色体长臂21区1带, 由4个外显子、3个内含子组成. *KLF5*基因编码的蛋白是一种核转录激活剂, 细胞质翻译完成后, 其可通过核孔进入细胞核结合靶基因启动子5'端上游的特定序列, 对相关基因的表达起调节作用. KLF5在肿瘤发生和发展过程中涉及到多种病理过程和基因的修饰[8]. 相关资料显示, KLF5参与多种信号通路影响加速通过G1/S期和G2/M期来促进细胞增殖, 然而也有一部分学者认为KLF5在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中起抑制增殖的作用, 因为其可能降低雌激素受体对促增殖基因的激活, 最终消除后者促进细胞增殖的作用[9]. 此外KLF5还可通过影响细胞凋亡实现对细胞生物学行为的调控, 国外有学者通过研究发现, KLF5可通过激活c-Jun氨基末端激酶上游关键性激酶促进食管癌细胞凋亡[10]. 近年来有学者研究发现KLF5协同其他因

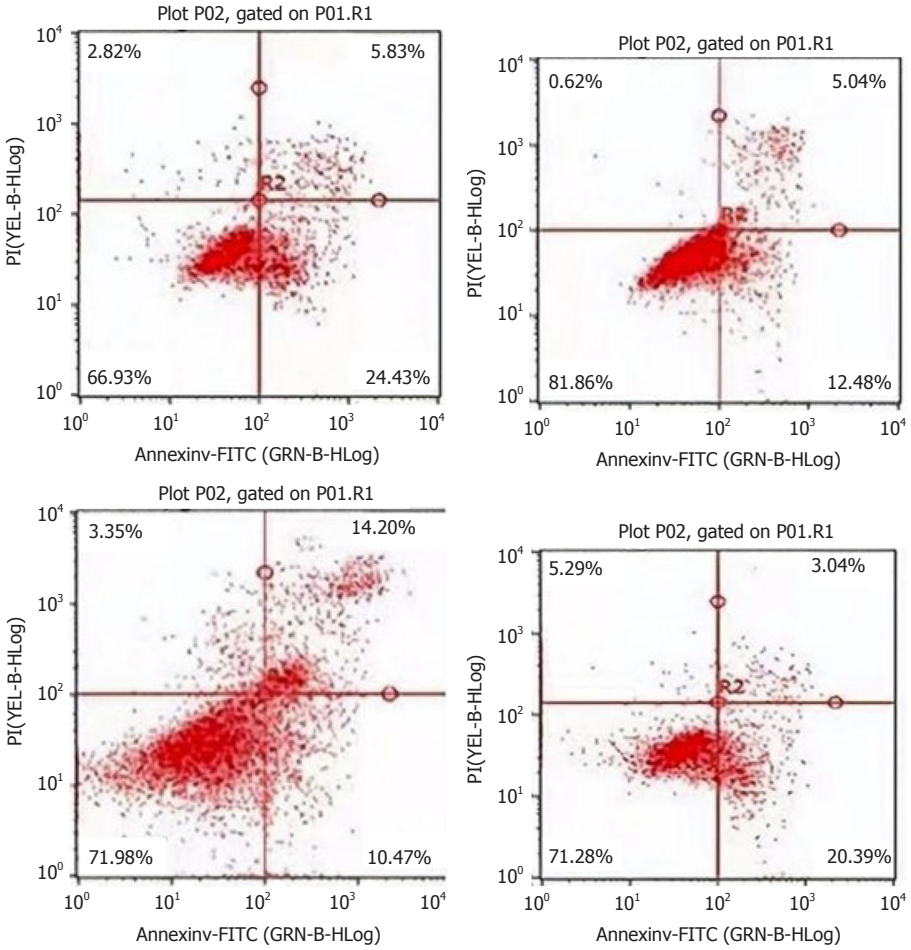


图 3　各组细胞GES1细胞凋亡情况.

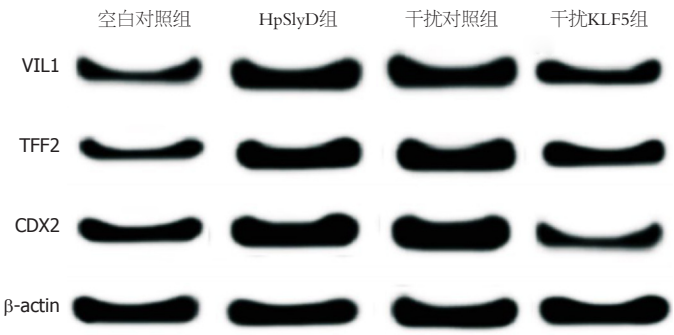


图 4　Western blot法检测VIL1、TFF2、CDX2蛋白表达. VIL1:绒毛蛋白1、TFF2: 三叶因子Ⅱ、CDX2尾侧同源盒因子2.

子可促进胃癌的发生发展[11]. 本研究采用HpSlyD诱导胃黏膜细胞, 观察干扰KLF5表达对GIM发生的作用机制, 结果显示 KLF5、Wnt3a mRNA和蛋白表达量在肠化生组织中明显升高, 提示KLF5可能在GIM发生过程中起着重要作用. 进一步研究发现HpSlyD可促进细胞GES1细胞增殖、并抑制凋亡, 而干扰KLF5表达后可抑制HpSlyD对细胞增殖、凋亡的影响. 有研究发现, KLF5可促进乳腺癌细胞增殖、迁移等恶性生物学行为, 并促进癌症的发展, 与本研究结果一致[12].

VIL1是一种重要的细胞支架蛋白, 可使肌动蛋白成束聚集在微绒毛组成结构上, 在肠化生组织中可以检测到VIL1表达上调, 其在炎性疾病和肿瘤发生过程中发生了质和量的改变[13]. 有研究发现VIL1为CDX2转录调控的靶基因, CDX2可直接促进多种肠细胞特异因子转录表达, 两者在GIM发生过程中发挥着非常关键的作用. TFF主要功能为保护黏膜并促进修复. VIL1、CDX2、

TFF为肠上皮化生的标志蛋白[14]. 本研究结果显示, 干扰KLF5表达可抑制HpSlyD对VIL1、TFF2、CDX2 mRNA和蛋白的上调作用. 越来越多的研究表明Wnt信号通路参与肿瘤的发生发展过程, Wnt蛋白为细胞分泌的一类的蛋白质, 过度表达可产生致癌作用[15,16]. 本研究结果显示, Wnt激动剂干预后, 干扰KLF5 表达对Wnt3a、β-catenin、CDX2 mRNA的影响被抑制, 提示KLF5 可能通过Wnt/β-catenin通路促进HpSlyD诱导的肠上皮化生.

4 结论

综上所述, 干扰KLF5表达可显著抑制HpSlyD诱导的胃黏膜化生的发生, KLF5可能通过激活Wnt/β-Catenin促进HpSlyD诱导的胃黏膜化生, 为胃癌的临床预防提供了新的靶点.

文章亮点

实验背景

Krüppel样因子5(*krüppel-like factor 5*, *KLF5*)基因在多种肿瘤组织中表达水平上调, 发挥促癌基因的作用, 但其在胃癌中作用机制目前尚不十分清楚. 研究表明, 沉默干扰KLF5可以通过调节Wnt/β-catenin通路抑制结肠癌细胞的生长、迁移和侵袭, 但KLF5是否调节Wntβ-catenin通路影响胃黏膜肠化生细胞生物学特性尚不清楚.

实验动机

本研究拟明确*KLF5*基因是否通过调节Wntβ-catenin通路促进胃黏膜肠化生细胞增殖、抑制细胞凋亡, 旨在阐明*KLF5*基因在胃癌及胃黏膜化生的作用机制.

实验目标

本研究结果显示沉默干扰*KLF5*基因可抑制GES1细胞增殖, 促进细胞凋亡, 进一步明确了*KLF5*基因的功能, 为动物实验、临床实验提供了基础.

实验方法

体外培养胃黏膜上皮细胞GES1, 构建沉默干扰KLF5的GES1细胞, 采用MTT法、流式细胞仪分别检测沉默干扰KLF对细胞增殖、凋亡情况, 采用RT-PCR法检测肠化生和Wnt β-catenin通路相关基因的表达. Western blot法检测肠化生相关蛋白的表达.

实验结果

KLF5在胃黏膜肠化生组织中表达上调, 沉默干扰KLF5可抑制GES1细胞增殖, 并促进细胞凋亡, 抑制肠化生相关基因和蛋白的表达, Wnt激动剂干预后, 沉默干扰KLF5表达Wnt β-catenin通路相关基因表达的影响被抑制.

实验结论

沉默干扰KLF5可抑制Wnt β-catenin通路, 抑制胃黏膜上皮细胞GES1增殖, 并促进细胞凋亡.

展望前景

本研究仅初步证实KLF5在胃黏膜肠化生的作用可能与调节Wnt β-catenin通路有关, 在未来的研究中, 我们将继续探索KLF5与Wnt β-catenin通路特异性结合的相关分子靶向, 并通过免疫组化等技术进一步提高说服力.

5 参考文献

1 Song KH, Hwang JA, Kim SM, Ko HS, Kang MK, Ryu KH, Koo HS, Lee TH, Huh KC, Choi YW, Kang YW. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 349-356 [PMID: 27515128 DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.064]

2 Malik TH, Zhao C, Alahmed JM, Alam SA, Hong X. Gastric Intestinal Metaplasia Is the Most Common Histopathological Phenotype among Endoscopically Diagnosed Atrophic Gastritis Patients in North-East China. *Open Journal of Gastroenterology* 2017; 7: 65-74 [DOI: 10.4236/ojgas.2017.72008]

3 Chedgy FJQ, Kandiah K, Barr H, De Caestecker J, Dwerryhouse S, Eross B, Gordon C, Green S, Li A, Brown J, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Development and validation of a training module on the use of acetic acid for the detection of Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2017; 49: 121-129 [PMID: 28103621 DOI: 10.1055/s-0042-120179]

4 Ng CK, Cheng Y, Abraham JM, Meltzer SJ. Abstract 3077: Krüppel-like factor 5 and its connection to Sonic Hedgehog signaling in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Research* 2018; 78: 3077-3077 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-3077]

5 Eichstaedt CA, Song J, Viales RR, Pan Z, Benjamin N, Fischer C, Hoeper MM, Ulrich S, Hinderhofer K, Grünig E. First identification of Krüppel-like factor 2 mutation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 689-698 [PMID: 28188237 DOI: 10.1042/CS20160930]

6 Sun L, Liu T, Zhang S, Guo K, Liu Y. Oct4 induces EMT through LEF1/β-catenin dependent WNT signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13: 2599-2606 [PMID: 28454439 DOI: 10.3892/ol.2017.5788]

7 Uedo N, Yamaoka R, Yao K. Multiple white flat lesions in the gastric corpus are not intestinal metaplasia. *Endoscopy* 2017; 49: 615-616 [PMID: 28561163 DOI: 10.1055/s-0043-106434]

8 Ng CK, Ma K, Cheng Y, Miyashita T, Harmon JW, Meltzer SJ. Krüppel-like Factor 5 Promotes Sonic Hedgehog Signaling and Neoplasia in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Transl Oncol* 2019; 12: 1432-1441 [PMID: 31401336 DOI: 10.1016/j.tranon.2019.07.006]

9 Sun X, Huang H, Pan X, Li S, Xie Z, Ma Y, Hu B, Wang J, Chen Z, Shi P. EGR1 promotes the cartilage degeneration and hypertrophy by activating the Krüppel-like factor 5 and β-catenin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 2490-2503 [PMID: 31201921 DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.06.010]

10 Kyung KC, Kasmika M, Bialkowska AB, Yang VW. 596-KRüPPEL-Like Factor 5 is Critical for Intestinal Stem Cell Functions During Self-Renewal and Tissue Regeneration Post-

Irradiation Injury. *Gastroenterology* 2018; 154: S126-S127 [DOI: 10.1016/s0016-5085(18)30849-7]
11 Hirata Y, Toyono T, Kokabu S, Obikane Y, Kataoka S, Nakatomi M, Masaki C, Hosokawa R, Seta Y. Krüppel-like factor 5 (Klf5) regulates expression of mouse T1R1 amino acid receptor gene (Tas1r1) in C2C12 myoblast cells. *Biomed Res* 2019; 40: 67-78 [PMID: 30982802 DOI: 10.2220/biomedres.40.67]
12 Liu R, Chen H, Zhao P, Chen CH, Liang H, Yang C, Zhou Z, Zhi X, Liu S, Chen C. Mifepristone Derivative FZU-00,003 Suppresses Triple-negative Breast Cancer Cell Growth partially via miR-153-KLF5 axis. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 611-619 [PMID: 32025209 DOI: 10.7150/ijbs.39491]
13 Sung GH, Chang H, Lee JY, Song SY, Kim HS. Pancreatic-cancer-cell-derived trefoil factor 2 impairs maturation and migration of human monocyte-derived dendritic cells in vitro. *Anim Cells Syst (Seoul)* 2018; 22: 368-381 [PMID: 30533259 DOI: 10.1080/19768354.2018.1527721]
14 Nolte S, Zlobec I, Lugli A, Hohenberger W, Croner R, Merkel S, Hartmann A, Geppert CI, Rau TT. Construction and analysis of tissue microarrays in the era of digital pathology: a pilot study targeting CDX1 and CDX2 in a colon cancer cohort of 612 patients. *J Pathol Clin Res* 2017; 3: 58-70 [PMID: 28138402 DOI: 10.1002/cjp2.62]
15 Carmon KS, Lin Q, Gong X, Thomas A, Liu Q. Correction for Carmon et al., "LGR5 Interacts and Cointernalizes with Wnt Receptors To Modulate Wnt/β-Catenin Signaling". *Mol Cell Biol* 2017; 37 [PMID: 28620019 DOI: 10.1128/MCB.00203-17]
16 Kim W, Khan SK, Gvozdenovic-Jeremic J, Kim Y, Dahlman J, Kim H, Park O, Ishitani T, Jho EH, Gao B, Yang Y. Hippo signaling interactions with Wnt/β-catenin and Notch signaling repress liver tumorigenesis. *J Clin Invest* 2017; 127: 137-152 [PMID: 27869648 DOI: 10.1172/JCI88486]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 282-290

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.282

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

基础研究 BASIC RESEARCH

异甘草素通过调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制ROS生成保护阿霉素诱导的药物性胰腺炎

袁晨晨, 朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 许 尧, 杨 琦, 李百强, 路国涛, 李维勤

袁晨晨, 许尧, 杨琦, 李百强, 李维勤, 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)全军普通外科研究所重症医学科 江苏省南京市 210002

朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 路国涛, 扬州大学附属医院消化内科/胰腺中心 江苏省扬州市225001

袁晨晨, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81870441, No. 81801970.

作者贡献分布: 此课题由路国涛, 李维勤设计; 研究过程由袁晨晨、朱擎天、沈沁浩、许杏萌操作完成; 研究所用试剂及分析工具由李百强、路国涛、李维勤提供; 数据分析由袁晨晨、许尧、杨琦指导完成; 本论文写作由袁晨晨在李维勤、路国涛指导下完成.

通讯作者: 李维勤, 教授, 主任医师, 博士生导师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院)全军普通外科研究所重症医学科. njzy_pancrea@163.com

收稿日期: 2021-01-07
修回日期: 2021-01-30
接受日期: 2021-03-02
在线出版日期: 2021-03-28

Isoliquiritigenin ameliorates doxorubicin-induced acute pancreatitis by inhibiting ROS production *via* modulation of Nrf2/HO-1 oxidative stress pathway

Chen-Chen Yuan, Qing-Tian Zhu, Qin-Hao Shen, Xing-Meng Xu, Yao Xu, Qi Yang, Bai-Qiang Li, Guo-Tao Lu, Wei-Qin Li

Chen-Chen Yuan, Yao Xu, Qi Yang, Bai-Qiang Li, Wei-Qin Li, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater Command, Research Institute of General Surgery, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Qing-Tian Zhu, Qin-Hao Shen, Xing-Meng Xu, Guo-Tao Lu, Department of Gastroenterology/Pancreas Center, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81870441 and No. 81801970.

Corresponding author: Wei-qin Li, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Critical Care Medicine, Research Institute of General Surgery, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater Command, No. 305 East Zhongshan Road, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. njzy_pancrea@163.com

Received: 2021-01-07
Revised: 2021-01-30
Accepted: 2021-03-02
Published online: 2021-03-28

Abstract

BACKGROUND

Several case studies have reported that doxorubicin (DOX) could induce acute pancreatitis, but no animal experiments have confirmed such side effect of DOX, and there is no specific treatment. Isoliquiritigenin (ISL) has a variety of pharmacological functions, including anti-inflammatory and antioxidant activities; however, the role and mechanism of ISL on DOX-induced acute pancreatitis (DAP) remain unclear.

AIM

To confirm whether doxorubicin (DOX) results in pancreatic tissue injury, and to determine the role and mechanism of isoliquiritigenin (ISL) in protecting against DOX-induced pancreatitis.

METHODS

Male ICR mice (25-30 g) were randomly divided into a control group (intraperitoneal injection of normal saline), DOX-DAP model group (intraperitoneal injection of DOX 10 mg/kg every other day), and ISL treatment

group (DOX + ISL group; intraperitoneal injection of DOX 10 mg/kg every other day and intragastric administration of ISL 100 mg/kg per day), with 8 mice in each group. Pancreatic histopathology and scoring were performed 5 d after modeling. The expression of alpha amylase in pancreatic tissue was detected by immunohistochemistry. Immunofluorescence assay was used to detect ROS production in pancreatic tissue. Protein expression of Nrf2 and HO-1 in pancreatic tissue was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, the mice in the DOX-DAP model group showed characteristic pathological damage, such as pancreatic tissue edema and inflammatory cells infiltration, with significantly increased histopathological scores ($P < 0.001$) and decreased expression of alpha amylase in the pancreas ($P < 0.01$). Compared with the DOX-DAP model group, the DOX + ISL group had significantly decreased histopathological scores ($P < 0.05$) and increased expression of alpha amylase in the pancreas ($P < 0.05$). ROS fluorescence staining and Western blot analysis showed that compared with the control group, ROS generation in pancreatic tissue in the DOX-DAP model group was significantly increased ($P < 0.001$), and the expression levels of Nrf2 and HO-1 proteins were slightly increased ($P < 0.001$). Compared with the DOX-DAP group, the DOX + ISL group had significantly decreased ROS levels in pancreatic tissuesed ($P < 0.001$), and significantly increased expression of Nrf2 and HO-1 proteins ($P < 0.001$).

CONCLUSION

DOX can cause pancreatic pathological damage in mice, which is mainly characterized by pancreatic tissue edema and inflammatory cells infiltration. ISL administration has a protective effect on DOX-induced pancreatitis by enhancing the antioxidant stress level in pancreatic tissue, which is expected to provide a new method for the prevention and treatment of drug-induced pancreatitis.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Doxorubicin; Drug-induced acute pancreatitis; Isoliquiritigenin; Reactive oxygen species; Oxidative stress

Citation: Yuan CC, Zhu QT, Shen QH, Xu XM, Xu Y, Yang Q, Li BQ, Lu GT, Li WQ. Isoliquiritigenin ameliorates doxorubicin-induced acute pancreatitis by inhibiting ROS production *via* modulation of Nrf2/HO-1 oxidative stress pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 282-290

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/282.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.282

摘要

背景

多篇病例报道阿霉素(doxorubicin, DOX)引起急性胰腺炎的药物副作用, 但尚无动物实验研究证实, 且缺乏特异性的治疗药物. 异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)具有抗炎、抗氧化等多种药理活性, 但是ISL对DOX引起药物性急性胰腺炎(drug-induced acute pancreatitis, DAP)的作用及机制尚不清楚.

目的

证实DOX可引起DAP的病理损伤, 并阐明ISL保护DAP的作用及机制.

方法

将雄性25-30 g ICR小鼠随机分为对照组(Control组, 腹腔注射等量生理盐水), DOX诱导的DAP模型组(DOX-DAP组, 隔日腹腔注射DOX 10 mg/kg/只)和ISL治疗组(DOX+ISL组, 隔日腹腔注射DOX 10 mg/kg/只, 同时提前一天每日给予ISL灌胃100 mg/kg/只), 每组8只. 造模后5 d取材进行胰腺组织病理检测及评分; 免疫组织化学方法检测胰腺组织alpha淀粉酶表达; 免疫荧光法检测胰腺组织ROS生成; Western blot法检测胰腺组织Nrf2和HO-1蛋白表达.

结果

与Control组相比, DOX-DAP组小鼠胰腺组织呈现水肿、炎性细胞浸润等特征性病理损伤, 胰腺组织病理学评分显著升高(P<0.001), 胰腺组织alpha淀粉酶表达水平显著下降(P<0.01). 与DOX-DAP组相比, ISL治疗组的胰腺组织病理评分显著降低(P<0.05), 胰腺组织alpha淀粉酶表达水平显著升高(P<0.05). ROS荧光染色及Western blot检测显示, 与Control组相比, DOX-DAP组小鼠胰腺组织ROS生成显著升高(P<0.001), Nrf2和HO-1蛋白表达水平轻度升高(P<0.001). 与DOX-DAP组相比, ISL治疗组的胰腺组织ROS水平显著降低(P<0.001), Nrf2和HO-1蛋白表达水平显著升高(P<0.001).

结论

DOX能够引起小鼠胰腺出现以组织水肿和炎症细胞浸润为主要特征的病理损伤, ISL通过增强胰腺组织抗氧化应激水平对DOX引起的DAP具有保护作用, 有望为DAP的预防与治疗提供新的方法.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阿霉素; 药物性胰腺炎; 异甘草素; 活性氧; 氧化应激

核心提要: 阿霉素(doxorubicin, DOX)诱导小鼠药物性急性胰腺炎(drug-induced acute pancreatitis, DAP)的发生, 表现为胰腺组织水肿, 炎症细胞浸润且伴随组织ROS积聚和氧化应激损伤. 异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)能显著减轻DOX导致的胰腺组织病理损伤, 调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制组织ROS生成, 保护DOX相关的DAP, 提示ISL可作为临床治疗DAP的潜在药物.

文献来源: 袁晨晨, 朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 许尧, 杨琦, 李百强, 路国涛, 李维勤. 异甘草素通过调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制ROS生成保护阿霉素诱导的药物性胰腺炎. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 282-290
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/282.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.282

0 引言

药物性急性胰腺炎(drug-induced acute pancreatitis, DAP)是药物诱发的一种消化系统急性炎症性疾病. 在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因中药物引起的占2.8%-3.6%[1,2], 其中近80%为轻到中度病例[2], 预后较好. 过去几十年期间, 世界卫生组织(world health organization, WHO)报告了超过525种不同类别的药物可能会引起AP的副作用[3], 其中绝大多数数据来自病例报告, 只有31种明确与AP之间的因果关系[4], 其余仍有待研究证实. 阿霉素(doxorubicin, DOX)是一种高效广谱的蒽环类非特异性抗肿瘤药物, 可在不同生长阶段抑制肿瘤细胞的增殖, 已被广泛应用于血液肿瘤和各种实体肿瘤的临床化疗[5]. 有研究回顾了145例接受经动脉阿霉素化学栓塞治疗的肝细胞癌患者, 其中7例患者(0.4%)在化学栓塞后发生持续性腹痛及血淀粉酶升高, 诊断为DAP. 其中4例患者出现了AP相关并发症, 包括胰腺组织坏死(3例)和假性囊肿形成(1例)[6]. 此外有多篇病例报告报道了以DOX为基础的药物洗脱珠经导管动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝癌患者并发AP[7,8]. 但尚无动物实验研究阐明DOX是否可以引起DAP, 及造成的损伤严重程度如何. 且DAP的治疗以停药及支持治疗为主, 尚无特异性的治疗药物[9].

异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)是从天然草药甘草根中提取的一种类黄酮化合物[10]. ISL具有广泛的药理作用, 包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化应激等活性[11-13]. 本研究团队先前研究证实, ISL通过调节氧化应激通路保护雨蛙素诱导的小鼠AP模型[14]. 然而, ISL对DOX引起DAP的作用国内外尚无研究报道. 在本研究中, 我们旨在通过动物实验证实DOX引起DAP的损伤及严重程度, 阐明ISL对DAP的影响, 并探讨其潜在的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 材料、试剂与实验动物: 24只雄性8周龄ICR小鼠体重25-30 g, 购自南京江宁青龙山动物繁育基地. 实验前, 所有小鼠均饲养于SPF设施中, 给予实验特定干预前自由摄食标准啮齿动物饲料和水, 环境温度控制范围(25 ℃±2 ℃), 循环照明(12 h光照/12 h黑暗)条件. ICR小鼠健康状况符合国家普通实验动物健康标准. 实验方案经东部战区总医院实验动伦理审查委员会审查批准进行(批件号: 2020JLHKYLWDWLS-00311). DOX (Doxorubicin, 货号: HY-15142)购自中国MCE (MedChemExpress)公司, ISL (Isoliquiritigenin, CAS号: 961-29-5)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司. Dihydroethidium (DHE, 货号: GDP1018)和4, 6-Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride (DAPI, 货号: GDP1012)染色试剂购自武汉赛维尔生物科技有限公司. 抗核因子红系2相关因子2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)抗体(货号: ab31163), 抗血红素加氧酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1)抗体(货号: ab68477), 抗胰腺alpha amylase抗体(货号: ab199132)均购自美国abcam公司, 内参基因GAPDH抗体(货号: G9545)购自SigmaAldrich上海贸易有限公司. 二抗和DAB显色剂均购自上海碧云天生物技术有限公司. 光学显微镜和荧光显微镜购自日本奥林巴斯. WB多功能成像仪(Tanon-5200)购自上海天能科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立及分组: 如图1A示, 24只雄性ICR小鼠根据随机数字表法随机分为三组: 对照组(Control组, 腹腔注射等量生理盐水), DOX诱导的DAP模型组(DOX-DAP组, 于第1 d和第3 d分别给予两次腹腔注射DOX, 每次注射剂量为10 mg/kg/只, 第二次腹腔注射后的48 h处死小鼠)和ISL治疗组(DOX+ISL组, 隔日腹腔注射DOX 10 mg/kg/只的同时, 提前一天每日给予ISL灌胃100 mg/kg/只, 共灌胃给药ISL五次) , 每组8只. 造模后5 d结束实验进行取材, 所有动物处死前均用5%水合氯醛(0.01 mL/g)腹腔注射麻醉. 立即留取小鼠胰腺组织, 4%多聚甲醛固定部分组织进行病理染色及免疫组化染色分析, 其余组织置于-80 ℃保存, 用于免疫荧光染色分析及Western blot检测.

1.2.2 胰腺组织HE染色及病理评分: 胰腺组织经4%多聚甲醛固定48 h后, 脱水, 打蜡和包埋制作成5 μm切片, 在60 ℃下烘烤. 使用苏木精-伊红(H&E)染色组织切片. 随后依次进行梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 在显微镜下进行组织学观察并拍照. 组织的病理学评分和分析由2

个独立的病理科医师采用盲法进行, 胰腺病理损伤评分依据Schmidt法[15]从组织水肿、炎症细胞浸润和腺泡细胞坏死三个方面进行评估.

1.2.3 胰腺组织alpha淀粉酶免疫组化染色: 5 μm胰腺组织切片经脱蜡, 梯度酒精脱水, EDTA抗原修复缓冲液煮沸, 进行胰腺alpha淀粉酶的免疫组织化学染色. 经过自然冷却后, 3%过氧化氢溶液室温孵育15 min. 切片与alpha amylase抗体(1:200稀释)在4 ℃共同孵育过夜. 采用生物素标记的二抗(1:200稀释度)孵育1 h. 最后用苏木精复染, 在显微镜下观察玻片并拍照, 应用Image J软件对阳性染色区域进行半定量分析.

1.2.4 胰腺组织ROS免疫荧光染色: 用二氢乙锭(dihydroethidium, DHE)荧光探针检测胰腺组织中ROS的含量. -80 ℃保存的胰腺组织, 经冰冻切片机制成5 μm切片, 用免疫组织化学笔在切片组织周围画一个圈, 防止染色溶液流出. 滴加DHE探针染液室温振荡15 min, 随后玻片置于pH = 7.4的PBS中洗涤3次, 每次振荡5 min. 室温下DAPI溶液染核振荡10 min后, 再次PBS振荡洗涤3次, 封片. 荧光显微镜下观察玻片并拍照, 使用Image J软件对ROS红色荧光阳性染色区域进行半定量分析.

1.2.5 Western blot检测: 在含RIPA裂解液和蛋白酶抑制剂的混合物中制备胰腺组织匀浆液样品. BCA试剂盒测定蛋白质浓度. 取等量(30 mg)蛋白进行10% SDS-PAGE凝胶电泳分离并转移到PVDF膜上, 5%的脱脂牛奶在室温下封闭2 h, 4 ℃孵育抗Nrf2抗体(1:1000稀释), 抗HO-1抗体(1:1000稀释), 抗GAPDH抗体(1:5000稀释)过夜. 隔天TBST洗膜3次, 室温孵育山羊抗鼠抗体或山羊抗兔抗辣根过氧化物酶抗体(1:10000稀度) 2 h后TBST洗膜3次, ECL化学发光底物液检测, 天能-5200多功能成像仪曝光. 使用Image J软件半定量分析图像强度.

统计学处理 数据采用GraphPad Prism 8.01软件进行分析和制图, 计量资料以mean±SD表示, 柱状图数据均以mean±SD表示. 两组间比较采用*t*检验, 两因素的ANOVA进行多重比较. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01或[c]*P*<0.001表示.

2 结果

2.1 DOX引起小鼠胰腺组织病理损伤且其可被ISL显著减轻 为了研究DOX给药是否可以引起药物性的急性胰腺炎症以及ISL治疗对其的影响, 根据图1A所示实验方案, 我们评估了胰腺的组织病理学损伤程度. HE染色结果显示, Control组的胰腺组织形态基本正常, DOX腹腔注射后可引起小鼠急性胰腺损伤, 胰腺组织总的病理学评分显著升高(*P*<0.001), 其特征表现以组织水肿为主(*P*<0.001), 伴有少量炎性细胞浸润(*P*<0.01), 同时很少见腺泡细胞坏死, 腺泡细胞坏死评分DOX-DAP组相较于Control组无统计学差异. 与DOX-DAP组相比, 给予ISL灌胃治疗后, 胰腺的组织学损伤明显减轻, 总的病理学评分明显降低(*P*<0.05), 仅表现为轻度水肿, 极少量炎症细胞浸润和无腺泡细胞坏死, 组织水肿和炎性细胞浸润评分也明显降低(*P*<0.05), 腺泡细胞坏死评分无统计学差异(图1B-F示).

2.2 DOX促使小鼠胰腺组织淀粉酶异常释放, ISL治疗恢复其正常生理状态 为了评估DOX给药后及ISL治疗后胰腺组织淀粉酶变化水平, 我们对胰腺组织的病理切片进行了alpha淀粉酶的免疫组化染色. 结果(图2A-B)显示, 与Control组相比, DOX给药后胰腺组织alpha淀粉酶表达明显降低(*P*<0.01), 提示胰腺组织淀粉酶早期释放入血, 腺泡细胞受到损伤酶原合成功能障碍. 与DOX-DAP组相比, ISL治疗后胰腺组织alpha淀粉酶表达显著升高(*P*<0.05), 淀粉酶异常释放减少, 腺泡细胞功能恢复稳态.

2.3 ISL减轻DOX导致的小鼠胰腺组织ROS蓄积, 增加小鼠胰腺组织抗氧化应激水平 ROS的聚集及其介导的氧化应激损伤在急性胰腺炎中起关键作用, 为了阐明ISL保护DOX引起的DAP的潜在机制, 我们进一步检测了胰腺组织ROS的产生以及抗氧化应激损伤相关蛋白(Nrf2和HO-1)的表达水平. 免疫荧光(图3A-B)与Western blot结果(图4A-B)显示, 与Control组相比, DOX给药后胰腺组织ROS产生水平明显升高(*P*<0.001), 胰腺组织中Nrf2蛋白和HO-1蛋白表达水平轻度升高(*P*<0.001). 与DOX-DAP组相比, ISL治疗后胰腺组织ROS水平显著降低(*P*<0.001), 胰腺组织中Nrf2蛋白和HO-1蛋白表达水平显著升高(*P*<0.001), 提示ISL给药通过激活Nrf2/HO-1抗氧化应激通路, 增加Nrf2及下游抗氧化蛋白HO-1的表达, 减少组织ROS蓄积引起的氧化应激损伤, 发挥保护DOX引起的DAP的作用.

3 讨论

DOX已成为抗癌治疗的基石, 但是其临床应用受到严重副作用的限制, 主要是剂量依赖性不可逆的心脏毒性作用[16]. 除此之外, 消化系统的毒性作用也屡见不鲜, 多篇病例报道研究了DOX引起急性胰腺炎的药物副作用[7,8,17], 但目前缺乏实验性证据证实. DOX杀伤细胞的作用机制主要是可逆地与拓扑异构酶Ⅰ和Ⅱ结合, 导致DNA断裂, 染色质损伤[18]. 此外, 线粒体也是DOX的主要毒性靶点, 线粒体内膜富含心磷脂, 与DOX有较高的亲和力. 线粒体是产生氧自由基的主要场所, 细胞中ROS大量积累, 破坏线粒体膜的通透性, 影响线粒体膜电位的维持[19-21]. 这些因素共同作用引起氧化应激损伤

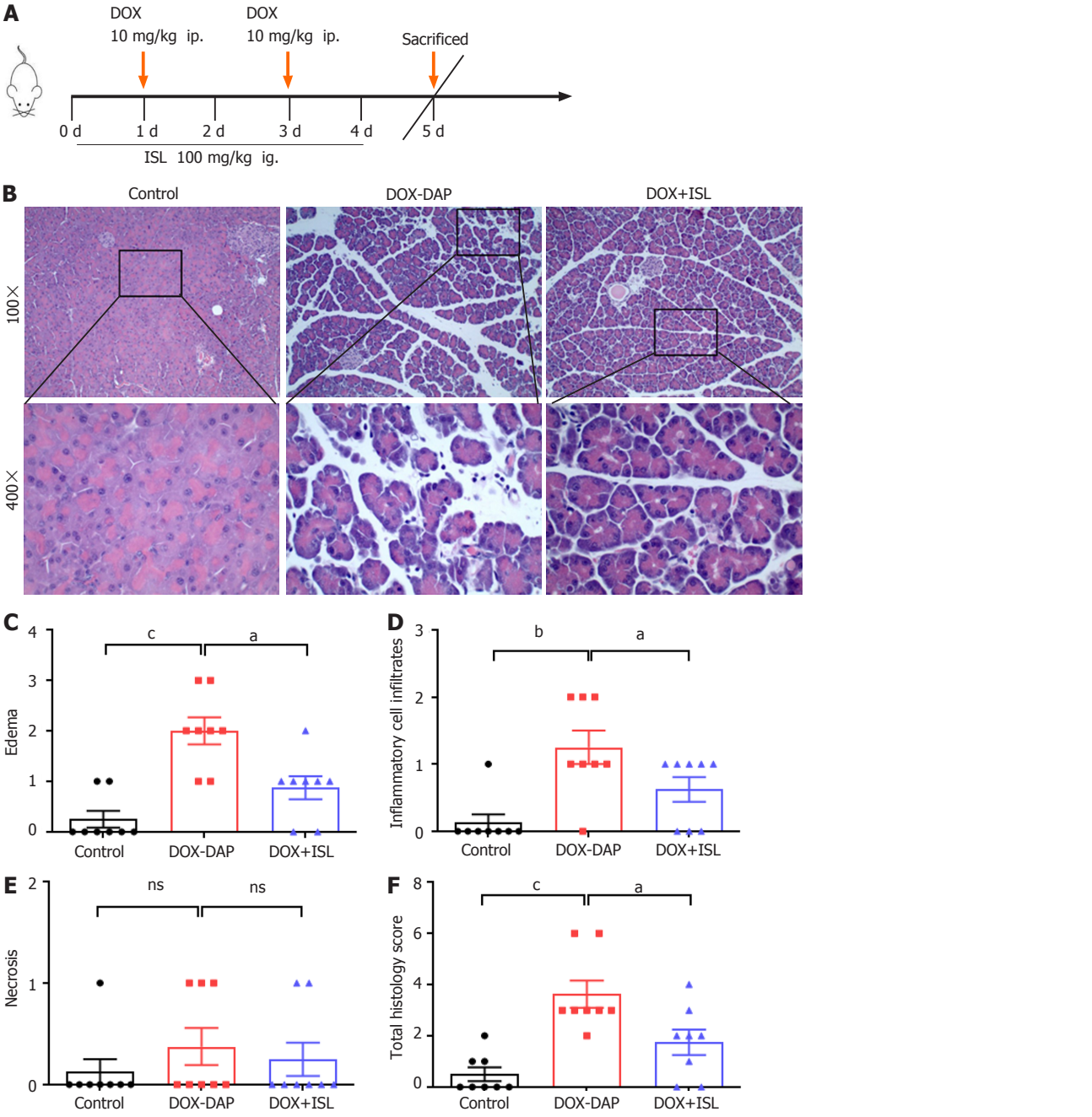


图 1　异甘草素减轻阿霉素引起的小鼠胰腺组织病理损伤严重程度. A: 动物实验方案及分组; B: 胰腺组织的HE染色图像, 放大倍数为100x和400x. C-F: 胰腺组织的病理学评分. 每组n = 8. 统计学显著性用^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01或^{c}P<0.001表示. DOX: 阿霉素; ISL: 异甘草素; DAP: 药物性急性胰腺炎; ip: 腹腔注射; ig: 灌胃.

和细胞毒性. 依据文献报道DOX在动物体内的药物代谢动力学相关数据[22], 以及参考既往研究报道DOX诱导的小鼠心肌损伤动物模型[23,24]的给药方式与剂量, 设计了本研究DOX的给药方案. 本研究通过动物实验首次证明了腹腔注射DOX能够诱导小鼠胰腺腺泡细胞损伤, 导致DOX相关的DAP发生, 病理上主要表现为胰腺组织水肿, 伴有不同程度炎性细胞浸润, 腺泡细胞坏死较少见. 血清生化淀粉酶水平对于AP的诊断至关重要, 动物实验中雨蛙素诱导的经典小鼠AP模型(连续7-10次腹腔注射给药, 50 μg/kg/h), 血清淀粉酶脂肪酶于6 h升高, 12 h达峰值, 24 h消退恢复接近正常[14]. 本研究中DOX采用隔日腹腔注射给药, 与雨蛙素的连续腹腔给药不同, 其血清淀粉酶显著变化的时间点不容易采集, 淀粉酶急性变化的窗口期很难把握, 同时多次取血增加小鼠的异常死亡. 本研究中缺少血清生化淀粉酶的实验数据是研究的不足, 生化酶学的动态变化还需进一步的实验阐明. 为了探究DOX损伤后胰腺组织淀粉酶变化水平, 我们对胰腺组织病理切片进行了alpha淀粉酶免

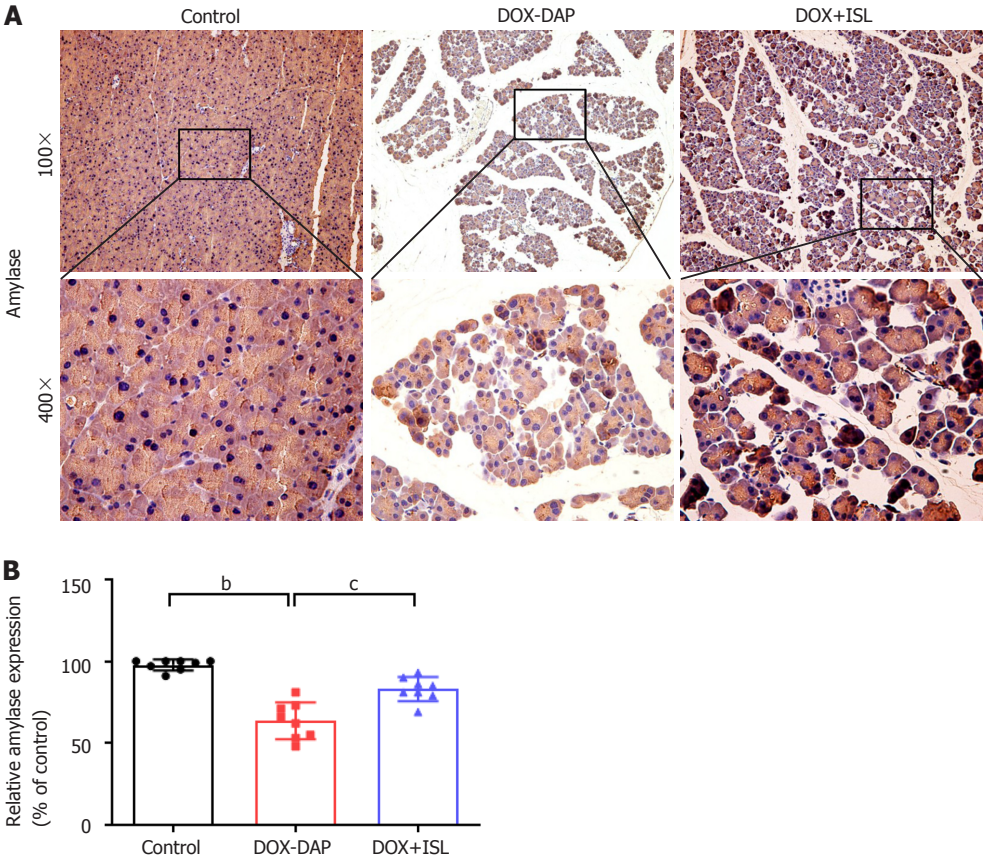


图 2　异甘草素增加阿霉素作用的小鼠胰腺组织alpha淀粉酶表达. A: 胰腺组织alpha淀粉酶免疫组化. 放大倍数为100x和400x. B: alpha淀粉酶免疫组化半定量分析. 每组n = 8. 统计学显著性用^{b}P<0.01或^{c}P<0.001表示. DOX: 阿霉素; ISL: 异甘草素; DAP: 药物性急性胰腺炎.

疫组化染色, DOX-DAP组胰腺组织淀粉酶表达降低, 酶原合成功能障碍, 进一步证实了DOX引起DAP发生, 腺泡细胞损伤和功能障碍, 淀粉酶异常释放. 为了进一步探究DOX引起胰腺组织损伤的机制, 我们进行了ROS免疫荧光染色, 结果显示DOX作用后的胰腺组织ROS大量积累, 提示DOX的胰腺毒性作用与其导致的ROS氧化应激损伤相关.

氧化应激是细胞损伤的重要途径之一[25]. 临床和实验数据表明, 氧化应激存在于AP的发病早期, 被认为是AP的经典发病机制之一[26]. 在各种AP动物模型中, 抗氧化治疗也已被证明可以有效减少腺泡细胞坏死和减轻胰腺组织损伤的严重程度[27,28]. Nrf2/HO-1通路是细胞抗氧化反应的中枢调节因子. Nrf2是一种细胞内抗氧化转录因子, 进入细胞核后与下游HO-1蛋白相互作用, 激活氧化应激通路[29,30]. ISL是一种天然类黄酮化合物, 提取自天然草药甘草的水溶物中, 具有广泛的抗炎, 抗肿瘤和抗氧化作用[31,32]. 本团队前期研究证实, 在两种小鼠AP模型中, ISL可降低血清淀粉酶和脂肪酶水平, 并以剂量依赖的方式减轻胰腺组织的组织病理学表现, 降低氧化应激损伤, 增加Nrf2/HO-1通路蛋白的表达, 减轻小鼠AP. 给予Nrf2抑制剂(ML385)或HO-1抑制剂(Znpp)阻断Nrf2/HO-1通路后, 未能观察ISL对小鼠AP的保护作用. 在L-精氨酸诱导的SAP模型中, ISL可减轻胰腺组织损伤和胰腺炎相关性肺损伤的严重程度[14]. 但是, ISL对DOX引起DAP的作用及机制尚不清楚. 与前期研究结果一致的是, DOX作用后的胰腺组织WB检测Nrf2和HO-1蛋白表达轻度升高, 考虑可能是组织自身保护机制引起的适应性变化, 但是其升高水平不足以抵抗急性胰腺损伤. 经灌胃给予ISL治疗后, 显著降低DOX引起的胰腺组织病理损伤严重程度, 恢复组织alpha淀粉酶表达水平, 维持腺泡细胞稳态. 作用机制上, ISL治疗后, 降低胰腺组织ROS的产生和积聚, 进一步激活Nrf2/HO-1通路, 增加Nrf2及下游抗氧化蛋白HO-1的表达, 减少氧化应激损伤, 从而保护DOX引起的DAP.

4 结论

总的来说, 我们的研究证明了DOX诱导小鼠DAP的发生, 表现为胰腺组织水肿, 炎症细胞浸润且伴随组织ROS积聚和氧化应激损伤. ISL能显著减轻DOX导致的胰腺组织病理损伤, 调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制组织ROS生成, 保护DOX相关的DAP, 提示ISL可作为临床治疗DAP的潜在药物.

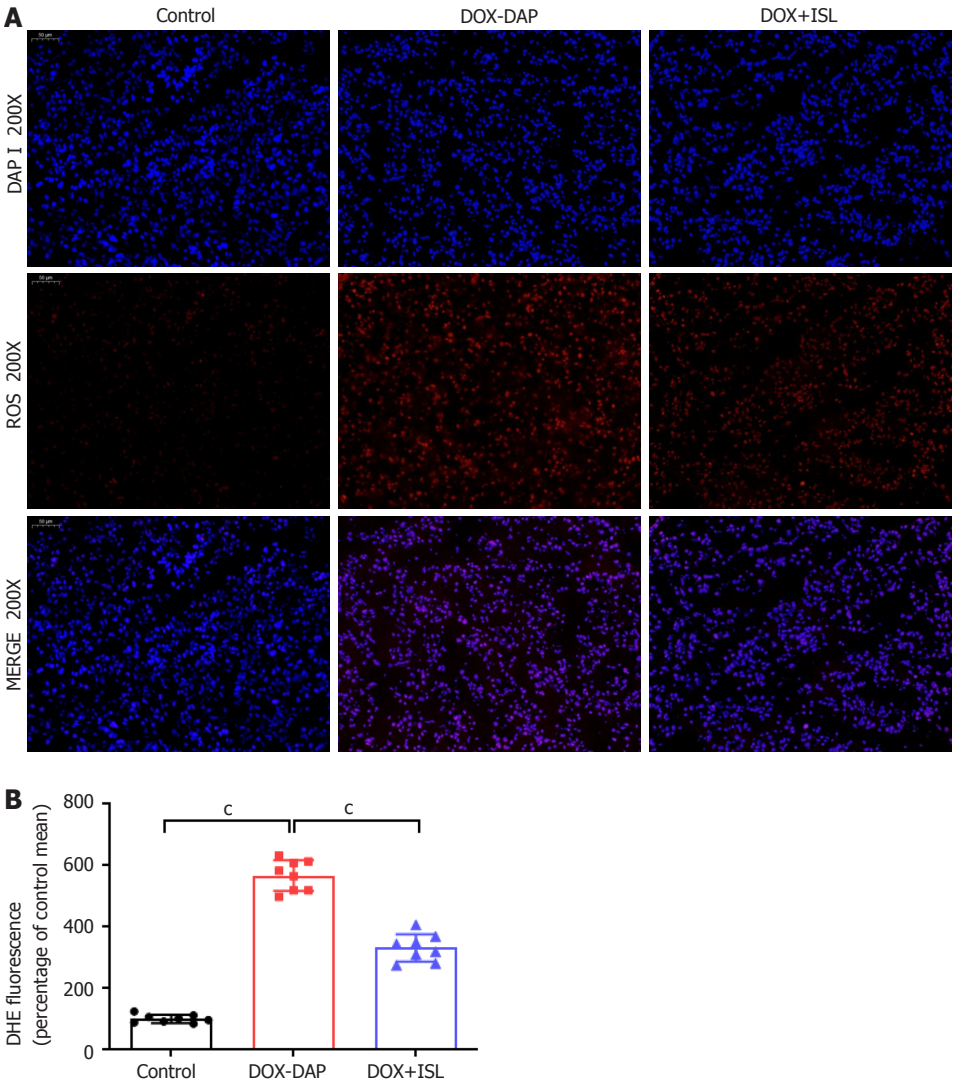


图 3　异甘草素减少阿霉素导致的小鼠胰腺组织ROS蓄积. A: 胰腺组织的DHE免疫荧光图像. ROS生成通过荧光标记的DHE染色测量, 放大倍数: 200x. B: DHE荧光的光密度半定量分析. 每组n = 8. ^cP<0.001表示统计学具有显著性差异. DOX: 阿霉素; ISL: 异甘草素; DAP: 药物性急性胰腺炎; ROS: 活性氧.

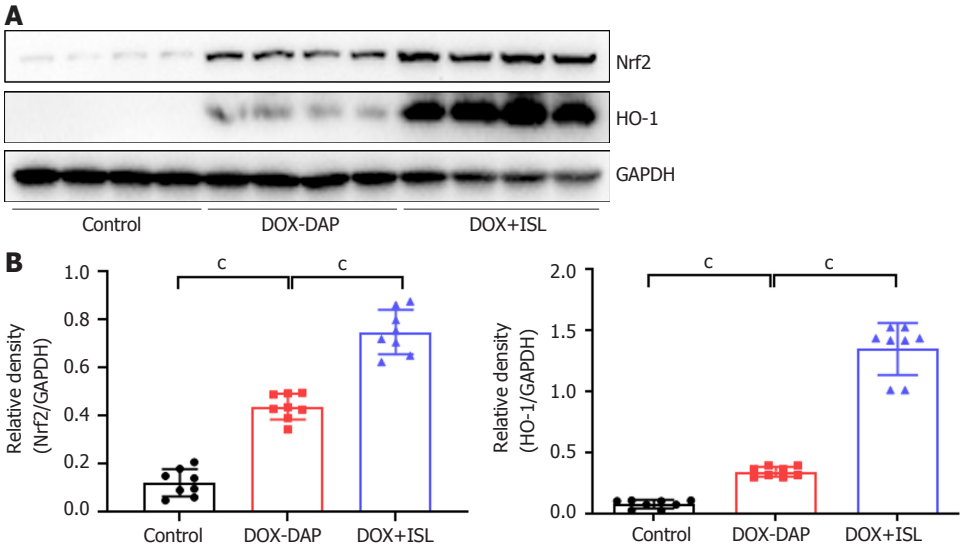


图 4　异甘草素激活Nrf2/HO-1氧化应激通路. A: Western blot检测各组胰腺组织中Nrf2蛋白和HO-1蛋白表达. B: Nrf2蛋白和HO-1蛋白表达的半定量分析. 每组n = 8. ^cP<0.001表示统计学具有显著性差异. DOX: 阿霉素; ISL: 异甘草素; DAP: 药物性急性胰腺炎; Nrf2: 核因子红系2相关因子2; HO-1: 血红素加氧酶-1.

文章亮点

实验背景

药物性急性胰腺炎是药物临床应用中常见的消化系统副作用, 大量研究仅限于病例报道, 缺乏动物实验证实其因果关系. 药物性急性胰腺炎(drug-induced acute pancreatitis, DAP)的治疗以停药及支持治疗为主, 尚无特异性的治疗药物. 明确药物引起动物体内胰腺病理损伤的实验性证据, 开发针对性治疗药物, 对于预防和治疗DAP具有重要意义.

实验动机

多篇病例报道阿霉素(doxorubicin, DOX)引起急性胰腺炎的药物副作用, 但尚无动物实验研究证实, 且缺乏特异性的治疗药物. 异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)具有抗炎、抗氧化等多种药理活性, 但是ISL对DOX引起DAP的作用及机制尚不清楚.

实验目标

证实DOX可引起DAP的病理损伤, 并阐明ISL保护DAP的作用及机制.

实验方法

将雄性25-30 g ICR小鼠随机分为对照组(Control组, 腹腔注射等量生理盐水), DOX诱导的DAP模型组(DOX-DAP组, 隔日腹腔注射DOX 10 mg/kg/只)和ISL治疗组(DOX+ISL组, 隔日腹腔注射DOX 10 mg/kg/只, 同时提前一天每日给予ISL灌胃100 mg/kg/只) , 每组8只. 造模后5 d取材进行胰腺组织病理检测及评分; 免疫组织化学方法检测胰腺组织alpha淀粉酶表达; 免疫荧光法检测胰腺组织ROS生成; Western blot法检测胰腺组织Nrf2和HO-1蛋白表达.

实验结果

与Control组相比, DOX-DAP组小鼠胰腺组织呈现水肿、炎性细胞浸润等特征性病理损伤, 胰腺组织病理学评分显著升高(P<0.001), 胰腺组织alpha淀粉酶表达水平显著下降(P<0.01). 与DOX-DAP组相比, ISL治疗组的胰腺组织病理评分显著降低(P<0.05), 胰腺组织alpha淀粉酶表达水平显著升高(P<0.05). ROS荧光染色及Western blot检测显示, 与Control组相比, DOX-DAP组小鼠胰腺组织ROS生成显著升高(P<0.001), Nrf2和HO-1蛋白表达水平轻度升高(P<0.001). 与DOX-DAP组相比, ISL治疗组的胰腺组织ROS水平显著降低(P<0.001), Nrf2和HO-1蛋白表达水平显著升高(P<0.001).

实验结论

DOX能够引起小鼠胰腺出现以组织水肿和炎症细胞浸润为主要特征的病理损伤, ISL通过增强胰腺组织抗氧化应激水平对DOX引起的DAP具有保护作用.

展望前景

警惕DOX临床应用中的胰腺损伤副作用, ISL或可成为DAP预防与治疗的新方法.

5 参考文献

1 Chadalavada P, Simons-Linares CR, Chahal P. Drug-induced acute pancreatitis: Prevalence, Causative agents, and Outcomes. *Pancreatology* 2020; 20: 1281-1286 [PMID: 32878711 DOI: 10.1016/j.pan.2020.07.401]

2 Sánchez-Aldehuelo R, García García de Paredes A, Rojo Lázaro D, Martínez Ortega A, García de la Filia Molina I, López-Durán S, Rodríguez Gandía MÁ, López-Sanromán A, Albillos A. outcomes of drug-induced acute pancreatitis: a ten-year experience of an academic center. *Rev Esp Enferm Dig* 2020 [PMID: 33256421 DOI: 10.17235/reed.2020.7443/2020]

3 Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 131-138 [PMID: 22314811 DOI: 10.1007/s11894-012-0245-9]

4 Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2902-2915 [PMID: 32587438 DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.2902]

5 Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 853-858 [PMID: 25579518 DOI: 10.4103/0973-1482.139267]

6 She WH, Chan ACY, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, Poon RTP, Lo CM. Acute pancreatitis induced by transarterial chemoembolization: a single-center experience of over 1500 cases. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2016; 15: 93-98. DOI:10.1016/s1499-3872(15)60034-0

7 Ku Y, Fukumoto T, Iwasaki T, Tominaga M, Samizo M, Nishida T, Kuroda Y, Hirota S, Sako M, Obara H. Clinical pilot study on high-dose intraarterial chemotherapy with direct hemoperfusion under hepatic venous isolation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1995; 117: 510-519 [PMID: 7740422 DOI: 10.1016/s0039-6060(05)80250-8]

8 Musumba C, Evans J, Richardson P. Persistent abdominal pain and pyrexia after combined radiofrequency ablation and TACE. *Gastroenterology* 2011; 141: 1976, 2277 [PMID: 22036779 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.045]

9 Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J* 2015; 15: 45-51 [PMID: 25829880]

10 Peng F, Du Q, Peng C, Wang N, Tang H, Xie X, Shen J, Chen J. A Review: The Pharmacology of Isoliquiritigenin. *Phytother Res* 2015; 29: 969-977 [PMID: 25907962 DOI: 10.1002/ptr.5348]

11 Chen X, Cai X, Le R, Zhang M, Gu X, Shen F, Hong G, Chen Z. Isoliquiritigenin protects against sepsis-induced lung and liver injury by reducing inflammatory responses. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496: 245-252 [PMID: 29180018 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.159]

12 Zhao TT, Xu YQ, Hu HM, Gong HB, Zhu HL. Isoliquiritigenin (ISL) and its Formulations: Potential Antitumor Agents. *Curr Med Chem* 2019; 26: 6786-6796 [PMID: 30417769 DOI: 10.2174/0929867325666181112091700]

13 Zeng J, Chen Y, Ding R, Feng L, Fu Z, Yang S, Deng X, Xie Z,

Zheng S. Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS- and/or NF-κB-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 119 [PMID: 28610608 DOI: 10.1186/s12974-017-0895-5]
14 Liu X, Zhu Q, Zhang M, Yin T, Xu R, Xiao W, Wu J, Deng B, Gao X, Gong W, Lu G, Ding Y. Isoliquiritigenin Ameliorates Acute Pancreatitis in Mice via Inhibition of Oxidative Stress and Modulation of the Nrf2/HO-1 Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7161592 [PMID: 29854090 DOI: 10.1155/2018/7161592]
15 Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44-56 [PMID: 1731649 DOI: 10.1097/00000658-199201000-00007]
16 Henderson IC, Frei TE 3rd. Adriamycin and the heart. *N Engl J Med* 1979; 300: 310-312 [PMID: 759884]
17 Ben Kridis W, Khanfir A, Frikha M. Acute pancreatitis induced by anticancer chemotherapy. *Acta Clin Belg* 2013; 68: 309-310 [PMID: 24455804 DOI: 10.2143/ACB.3351]
18 Qiao X, van der Zanden SY, Wander DPA, Borràs DM, Song JY, Li X, van Duikeren S, van Gils N, Rutten A, van Herwaarden T, van Tellingen O, Giacomelli E, Bellin M, Orlova V, Tertoolen LGJ, Gerhardt S, Akkermans JJ, Bakker JM, Zuur CL, Pang B, Smits AM, Mummery CL, Smit L, Arens R, Li J, Overkleeft HS, Neefjes J. Uncoupling DNA damage from chromatin damage to detoxify doxorubicin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 15182-15192 [PMID: 32554494 DOI: 10.1073/pnas.1922072117]
19 Govender J, Loos B, Marais E, Engelbrecht AM. Mitochondrial catastrophe during doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review of the protective role of melatonin. *J Pineal Res* 2014; 57: 367-380 [PMID: 25230823 DOI: 10.1111/jpi.12176]
20 Renu K, V G A, P B TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *Eur J Pharmacol* 2018; 818: 241-253 [PMID: 29074412 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043]
21 Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E. Chemotherapeutic Drugs and Mitochondrial Dysfunction: Focus on Doxorubicin, Trastuzumab, and Sunitinib. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 7582730 [PMID: 29743983 DOI: 10.1155/2018/7582730]
22 Speth PA, van Hoesel QG, Haanen C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 15-31 [PMID: 3042244 DOI: 10.2165/00003088-198815010-00002]
23 Durham KK, Kluck G, Mak KC, Deng YD, Trigatti BL. Treatment with apolipoprotein A1 protects mice against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a scavenger receptor class B, type I-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019; 316: H1447-H1457 [PMID: 31002281 DOI: 10.1152/ajpheart.00432.2018]
24 Durham KK, Chathely KM, Mak KC, Momen A, Thomas CT, Zhao YY, MacDonald ME, Curtis JM, Husain M, Trigatti BL. HDL protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in a scavenger receptor class B type 1-, PI3K-, and Akt-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314: H31-H44 [PMID: 28986362 DOI: 10.1152/ajpheart.00521.2016]
25 Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 2017; 86: 715-748 [PMID: 28441057 DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037]
26 Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5533-5541 [PMID: 23112545 DOI: 10.3748/wjg.v18.i39.5533]
27 Dong Z, Shang H, Chen YQ, Pan LL, Bhatia M, Sun J. Sulforaphane Protects Pancreatic Acinar Cell Injury by Modulating Nrf2-Mediated Oxidative Stress and NLRP3 Inflammatory Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 7864150 [PMID: 27847555 DOI: 10.1155/2016/7864150]
28 Chen W, Yuan C, Lu Y, Zhu Q, Ma X, Xiao W, Gong W, Huang W, Xia Q, Lu G, Li W. Tanshinone IIA Protects against Acute Pancreatitis in Mice by Inhibiting Oxidative Stress via the Nrf2/ROS Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 5390482 [PMID: 32322336 DOI: 10.1155/2020/5390482]
29 Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, Hayes JD, Cousin SP, Rumsey WL, Attucks OC, Franklin S, Levonen AL, Kensler TW, Dinkova-Kostova AT. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 295-317 [PMID: 30610225 DOI: 10.1038/s41573-018-0008-x]
30 Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiol Rev* 2018; 98: 1169-1203 [PMID: 29717933 DOI: 10.1152/physrev.00023.2017]
31 Song Z, Zhang Y, Zhang H, Rajendran RS, Wang R, Hsiao CD, Li J, Xia Q, Liu K. Isoliquiritigenin triggers developmental toxicity and oxidative stress-mediated apoptosis in zebrafish embryos/larvae via Nrf2-HO1/JNK-ERK/mitochondrion pathway. *Chemosphere* 2020; 246: 125727 [PMID: 31896010 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125727]
32 Wang C, Chen Y, Wang Y, Liu X, Liu Y, Li Y, Chen H, Fan C, Wu D, Yang J. Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 371 [PMID: 31438982 DOI: 10.1186/s13046-019-1361-2]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 291-298

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.291

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF-β1/Smads信号通路的影响

李 莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁

李莉, 胡玲琴, 卢珊珊, 绍兴文理学院附属医院老年医学科 浙江省绍兴市 312000

陈俊寅, 绍兴文理学院附属医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

吕秋琼, 绍兴文理学院附属医院检验科 浙江省绍兴市 312000

尉理梁, 绍兴文理学院附属医院中医科 浙江省绍兴市 312000

李莉, 主治医师, 研究方向为老年医学领域.

作者贡献分布: 此课题由李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁设计; 研究过程由李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李莉提供; 数据分析由李莉, 陈俊寅完成; 本论文写作由李莉, 陈俊寅, 胡玲琴完成.

通讯作者: 李莉, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区中兴南路999号, 绍兴文理学院附属医院老年医学科. tzztrt@163.com

收稿日期: 2020-11-23
修回日期: 2020-12-08
接受日期: 2021-01-25
在线出版日期: 2021-03-28

Modified Banxia Xiexin decoction for treatment of precancerous lesions of atrophic gastritis: Efficacy and influence on TGF -β1/Smads signaling pathway

Li Li, Jun-Yin Chen, Ling-Qin Hu, Shan-Shan Lu, Qiu-Qiong LV, Li-Liang Wei

Li Li, Ling-Qin Hu, Shan-Shan Lu, Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Jun-Yin Chen, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Qiu-Qiong LV, Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Li-Liang Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li Li, Attending Physician, Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Shaoxing University of Arts and Sciences, No. 999 Zhongxing South Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. tzztrt@163.com

Received: 2020-11-23
Revised: 2020-12-08
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-28

Abstract

BACKGROUND

This study analyzed the efficacy of modified Banxia Xiexin decoction in the treatment of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis (CAG) and its effect on the TGF-β/Smads signal transduction pathway, so as to provide a basis for clinical treatment of CAG.

AIM

To evaluate the efficacy of modified Banxia Xiexin decoction in the treatment of CAG precancerous lesions and its influence on the TGF-β1/Smads signaling pathway.

METHODS

Eighty-nine patients with CAG precancerous lesions treated at our hospital from January 2019 to January 2020 were included and randomly divided into either a control group (n = 44) or an experimental group (n = 45). The control group was given conventional treatment plus Weifuchun tablets. The experimental group was treated with Banxia Xiexin decoction on the basis of conventional treatment. The clinical symptom improvement score, serum factors (including TGF-β1, Smad1, and Smad2), pathological score, and clinical efficacy were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the scores of clinical symptoms such as stomachache and distension, epigastric distension, lack of appetite, and fatigue in the experimental group were significantly lower than those before treatment and those in the control group ($P < 0.05$); the positive rates of Smad1, Smad2, and TGF-β1 proteins in gastric mucosal biopsy tissue in the experimental group were significantly lower than those before treatment and those in the control group ($P < 0.05$); and the relative contents of Smad1 protein and mRNA in gastric mucosal biopsy tissues in the experimental group were significantly higher than those before treatment and those in the control group ($P < 0.05$), while the relative contents of TGF-β1 and Smad2 proteins and mRNA were significantly lower than those before treatment and those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the experimental group was 88.89%, which was significantly higher than that of the control group (59.09%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Modified Banxia Xiexin decoction can improve the clinical symptoms of patients with CAG precancerous lesions, and delay the further progression of the precancerous lesions.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Atrophic gastritis; Precancerous lesion of gastric cancer; Modified Banxia Xiexin decoction; Curative effect; Symptom score

Citation: Li Li, Chen JY, Hu LQ, Lu SS, LV QQ, Wei LL. Modified Banxia Xiexin decoction for treatment of precancerous lesions of atrophic gastritis: Efficacy and influence on TGF-β1/Smads signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 291-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/291.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.291

摘要

背景

本研究通过分析半夏泻心汤加味治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)胃癌前病变的疗效, 通过TGF-β/smads信号转导通路, 进一步探索半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变的临床效果, 以为临床治疗提供依据.

目的

探讨半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF-β1/Smads信号通路的影响.

方法

选取2019-01/2020-01我院收治的慢性萎缩性胃炎CAG癌前病变患者89例为研究对象, 将入选患者随机分为对照组($n = 44$)和实验组($n = 45$), 对照组给予常规治疗+中成药胃复春片, 实验组在常规治疗基础上联合半夏泻心汤加味治疗, 比较两组患者治疗前后临床症状改善评分、血清因子(包括TGF-β1、smad1、smad2)、病理积分及临床疗效的差异.

结果

治疗后, 实验组患者胃痛胃胀、胃脘痞满、食少纳呆、神疲乏力等临床症状评分明显低于对照组及同组治疗前, 比较差异具有统计学意义($P<0.05$). 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中Smad1 、Smad2、TGF-β1蛋白的阳性率明显低于对照组和治疗前($P<0.05$). 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中Smad1 蛋白表达量及 mRNA 的相对含量明显高于对照组和同组治疗前($P<0.05$), 而TGF-β1、Smad2 蛋白表达量及mRNA 的相对含量明显低于对照组和同组治疗前($P<0.05$). 治疗后, 实验组萎缩、肠上皮化生、异型增生等病理积分均明显低于对照组及同组治疗前, 比较差异具有统计学意义($P<0.05$). 实验组治疗总有效率88.89%明显高于对照组59.09%, 比较差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

半夏泻心汤加味药方具有平调寒热、辛开苦降之功效, 治疗CAG胃癌前病变可以改善患者临床症状, 疗效较好, 可以延缓胃癌前病变的进一步进展.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 萎缩性胃炎; 胃癌前病变; 半夏泻心汤加味; 疗效; 症状评分

核心提要: 中医药在慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)伴癌前病变(precan-cerous lesions of gastric cancer, PLGC)治疗中有着显著的疗效优势, 甚至可减缓癌变进展. 半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变, 在辛开苦降治则基础上, 将开上、宣中与下法结合去治疗CAG胃癌前病变, 在恢复脾升胃降脏腑功能上、逆转胃癌前病变向胃癌进展上起到了让人满意的临床效果. 其聚散调节关键点在于TGF-β1/Smad信号通路, 对CAG肠上皮化生(IM)、不典型增生(Dys)以及进一步萎缩起到一定治疗作用.

文献来源: 李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁. 半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF-β1/Smads信号通路的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 291-298
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/291.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.291

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是指胃粘

膜反复受损后或者在炎症的不断刺激下导致固有腺体不断萎缩或消失的一种慢性疾病[1]. 胃癌前病变是CAG的终末阶段, 常伴有肠上皮化和腺体的异型增生, 是正常胃粘膜进展为胃癌的一个重要阶段[2]. CAG的治疗缺乏特效药, 其具体发病机制不详, 中医认为该病是由饮食不节、胃络疲滞、情志失调等引发, 治疗时应以养阴和胃为本, 佐以清热解毒、活血化瘀为标[3]. CAG早期诊断、治疗对减少远期胃癌进展率尤为重要, 特别是当CAG伴癌前病变(precan-cerous lesions of gastric cancer, PLGC)时, 更需引起足够重视. 而中医药在CAG伴PLGC治疗中有着显著的疗效优势, 甚至可减缓癌变进展. 临床研究表明, 以半夏泻心汤基础方加减治疗CAG, 可改善CAG患者伴PLGC患者症状, 长期减缓疾病进展, 甚至逆转萎缩性胃炎病程[4]. 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种多肽类细胞因子, 具有多种生物学活性, 在细胞多种生物学功能中均发挥着积极的参与调节作用. TGF-β信号通路可以调控细胞增殖以及分化, 由Smad蛋白(drosophila mothers against decapentaplegic protein)介导的TGF-β信号转导是该通路经典转导方式. 近年来研究实践发现[5], smads介导的TGF-β信号通路在任一环节发生障碍均可能引起该信号通路的转导机制异常, 从而影响胃癌发生、发展. 本研究通过分析半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变的疗效, 通过TGF-β/smads信号转导通路, 进一步探索半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变的临床效果, 以为临床治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 *材料* 选取2019-01/2020-01我院收治的CAG胃癌前病变患者89例为研究对象, 纳入标准: (1)所有患者符合CAG中西医诊断标准, 并均经胃镜病理检查确诊; (2)自愿参与本研究, 对本研究知情同意. 排除标准: (1)合并恶性躯体疾病患者; (2)合并造血系统疾病者; (3)胃粘膜重度异性增生或者疑似恶变者; (4)临床资料不全者. 将入选患者随机分为实验组(n = 45)和对照组(n = 44), 其中实验组患者男25例, 女20例; 年龄52-78岁, 平均(64.34±4.69)岁; 病程1-17年, 平均(8.49±3.90)年. 对照组患者男23例, 女21例; 年龄50-77岁, 平均(64.81±4.50)岁; 病程1-18年, 平均(8.20±4.26)年. 两组患者基本资料比较无统计学差异.

1.2 *方法* 实验组患者采用半夏泻心汤加味治疗, 半夏泻心汤包含木香16 g, 半夏9 g, 黄连6 g, 干姜10 g, 枳壳10 g, 黄芩15 g, 甘草5 g, 大枣10枚, 厚朴10 g, 大腹皮15 g, 焦四仙(焦山楂、焦槟榔、焦神曲、焦麦芽)中每种各15 g, 延胡索15 g. 治疗时随患者症状加减: 兼寒, 加良附丸、附子、川椒; 兼郁, 加青皮、陈皮、香附、佛手; 兼瘀血, 加当归、丹参; 兼中气虚, 佐补中益气汤; 胃灼热, 加左金丸、乌贼骨、煅瓦楞; 兼阴虚, 加寸冬、天花粉; 兼湿, 加藿香、苍术佩兰; 大便干结者加淫羊藿、熟大黄; 反酸, 加苏叶黄连汤、橘皮竹茹汤、丁香柿蒂汤; 口苦口臭者加鸡内金、炒莱菔子. 以上药物加水煎服取汁, 1剂/天, 早晚各1次, 150 mL/次. 对照组给予中成药胃复春片(国药准字: Z20040003, 生产厂家: 杭州胡庆余堂药业有限公司, 规格: 0.36 g/片)治疗, 3次/天, 4片/次. 12 wk为1个疗程, 两组患者均治疗2个疗程.

1.3 *取材方法* 入组患者治疗前后分别行胃镜检查, 均由副高级职称医师操作. 在内镜直观下观察患者胃黏膜情况并取活检. 根据新悉尼“直观模拟评分法”、《中国慢性胃炎共识意见·上海》[6], 对两组患者治疗前后萎缩、肠上皮化生、异型增生等组织学变化半定量分级计分, 分成无、轻度、中度和重度四级(无记0分、1/3以下记1分、1/3-2/3记2分、2/3以上记3分), 并计算总积分, 统计治疗前后两组患者组织病理积分变化.

1.4 *实验指标及检测方法* (1)免疫组化蛋白表达: 严格按照相关试剂盒的步骤说明进行操作. 随机选择5个视野, 每个取100个细胞, 在光镜下观察切片中计数5个视野细胞中的阳性细胞数, 结果由两名病理医师双盲评分. 以组织中<10%者为-, 10%-25%为+, 25%-50%为++, 50%-75%为+++. 细胞相应部位显示为棕黄、棕褐色者表示为阳性. (2)Western blotting技术: 又称免疫印迹, 将蛋白样品经SDS聚丙烯酰胺电泳, 分离出来不同分子量的蛋白质, 并转印至固相支持物聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上, 特异性结合靶蛋白, 再与二抗结合, 最后采取ECL发光液试剂检测. 如PVDF膜上含有靶蛋白, 经X光片曝光显影. (3)RT-PCR检测TGF-β1、smad1、smad2mRNA表达, 严格按照PCR试剂盒步骤操作.

1.5 *观察指标* (1)临床症状积分: 分别评价治疗前后两组患者胃痛胃胀、胃脘痞满、食少纳呆、神疲乏力等的症状积分改善情况. (2)疗效: 治疗结束后, 根据《中药新药临床研究指导原则》[7]判断两组患者治疗疗效. 痊愈: 症状及体征基本消失, 胃镜复查炎症恢复正常或者消失, 临床症状积分下降率≥95%; 显效: 症状及体征改善显著, 胃镜复查炎症降低2个级度, 临床症状积分下降率≥70%; 有效: 症状及体征有所好转, 胃镜复查炎症降低1个级度, 临床症状积分下降率≥30%; 无效: 症状及体征未改善, 胃镜复查炎症无明显改善或者加重, 临床症状积分下降率<30%. 总有效率 = 1-无效率. (3)血清因子: 经8 wk治疗后抽取静脉血, 应用Elisa法检测两组患者TGF-β1、smad1、smad2指标(试剂均由Abcam公司

生产).

统计学处理 使用SPSS 22.0进行研究资料分析. 观测资料中的年龄组成、临床症状积分等计量数据, 均通过正态性检验, 以mean±SD描述, 采用*t*检验; 性别构成、疗效等计数资料以例数及率描述; 采用χ^2. 检验水准为$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组患者临床症状改善比较 治疗前, 两组患者临床症状评分比较差异无统计学意义; 治疗后, 实验组患者胃痛胃胀、胃脘痞满、食少纳呆、神疲乏力等临床症状评分明显低于对照组及同组治疗前, 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 具体数据见表1.

2.2 免疫组化检测TGF-β1/Smad通路相关蛋白结果 表2提示, 实验组患者治疗前Smad1阳性表达率55.56%, 其中强阳性(+++)表达0例, 较强阳性(++)表达5例, 弱阳性(+)表达为20例. 经半夏泻心汤治疗4个月后, Smad1阳性表达率86.67%, 其中强阳性(+++)表达22例, 较强阳性(++)表达10例, 弱阳性(+)表达7例; 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中Smad1 蛋白的阳性率明显高于对照组和治疗前(*P*<0.05).

表3提示, 实验组患者治疗前Smad2阳性表达率88.89%, 其中强阳性(+++)表达20例, 较强阳性(++)表达11例, 弱阳性(+)表达为9例. 经半夏泻心汤治疗4 mo后, Smad2阳性表达率51.11%, 其中强阳性(+++)表达2例, 较强阳性(++)表达14例, 弱阳性(+)表达7例; 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中Smad2蛋白的阳性率明显低于对照组和治疗前(*P*<0.05).

表4提示, 实验组患者治疗前TGF-β1阳性表达率86.67%, 其中强阳性(+++)表达19例, 较强阳性(++)表达10例, 弱阳性(+)表达为10例. 经半夏泻心汤治疗4 mo后, TGF-β1阳性表达率44.44%, 其中强阳性(+++)表达4例, 较强阳性(++)表达10例, 弱阳性(+)表达6例; 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中TGF-β1蛋白的阳性率明显低于对照组和治疗前(*P*<0.05).

图1提示, 治疗后, 实验组患者胃黏膜活检组织中Smad1 蛋白表达量及 mRNA 的相对含量明显高于对照组和同组治疗前(*P*<0.05), 而TGF-β1、Smad2蛋白表达量及mRNA 的相对含量明显低于对照组和同组治疗前(*P*<0.05).

2.3 两组患者治疗前后血清因子比较 实验组治疗后血清TGF-β1、Smad2含量较对照组明显降低, Smad1含量较对照组明显升高, 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05), 详见图2.

2.4 两组治疗前后病理积分比较 治疗前, 两组病理积分比较差异无统计学意义; 治疗后, 实验组萎缩、肠上皮化生、异型增生等病理积分均明显低于对照组及同组治疗前, 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 详见图3.

2.5 两组患者临床疗效比较 实验组治疗总有效率为88.89%明显高于对照组59.09%, 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05). 具体数据见表5.

3 讨论

CAG是胃癌前病变的主要类型, 其具有较高发病率, 且多发于中老年群体. 祖国医学认为CAG属于胃脘痞满、胃脘痛等范畴, 患者主要表现为本虚标实、虚实夹杂之证, 临床症状多为胃胀、隐痛、口干等, 病情易反复, 治疗难度较大[8]. CAG胃癌前病变是患者胃粘膜向胃癌转化的重要阶段, 多数学者认为胃癌的防治应积极锁定胃癌前病变的治疗.

在胃癌前病变患者中, 脾虚、血瘀、热毒并存, 应以中和寒热, 辛开苦降、调和阴阳为治则, 使脾升胃降功能得到恢复[9]. 半夏泻心汤中半夏性温为君药, 其可燥湿降逆、消痞散结.

现代医学对半夏泻心汤作用机理深入研究发现, 半夏泻心汤能够促进大鼠胃排空, 且全方合用时强度最大, 拆方后发现, 半夏泻心汤各味组成中药对胃肠道系统均有药理作用, 如干姜辛热为臣药, 其可温中散寒; 黄连和黄岑味苦可以泻火除热, 解毒燥湿; 以上四药共同作用可以平调寒热, 辛开苦降[5]. 现代药理研究表明, 干姜、半夏可减少胃酸分泌, 进而抑制胃蛋白酶活性, 并促进胃黏膜损伤恢复; 干姜水提物具有对抗幽门性溃疡形成作用; 黄连、黄芩中药含有众多生物碱成分, 是一种良好胃窦黏膜保护因子. 气滞易化火伤阴, 胃阴则导致虚热内生, 因此在胃癌前病变的治疗中还应配合清热解毒、疏肝行气、活血化瘀的治疗方法. 半夏泻心汤中大枣甘温益气, 补益脾虚; 甘草补脾和中, 清热解毒, 调和诸药; 枳壳理气宽中, 行滞消胀, 与木香、厚朴、大腹皮同用疏通气机, 消除痞满; 焦四仙可以健补脾胃, 消补兼施; 延胡索以活血, 气行则血行, 血畅气通[6]. 同时, 根据患者各自临床症状加用对症治疗的药物, 以注重对患者的个性治疗, 从而改善临床症状. 本研究中, 与对照组比较, 实验组患者临床症状改善及疗效均较优, 说明半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变可以标本兼治, 虚实共调, 且遵循CAG的病理进行对症治疗, 故具有较的疗效.

TGF-β1可诱导上皮-间质转化(EMT)有利于肿瘤病灶的生长, 且能够减轻肿瘤微环境免疫反应性, 对血管生成具有刺激作用. TGF-β与胃癌侵袭、转移具有明显相关性, 但其分子机制有待进一步研究[10,11]. Smads蛋白

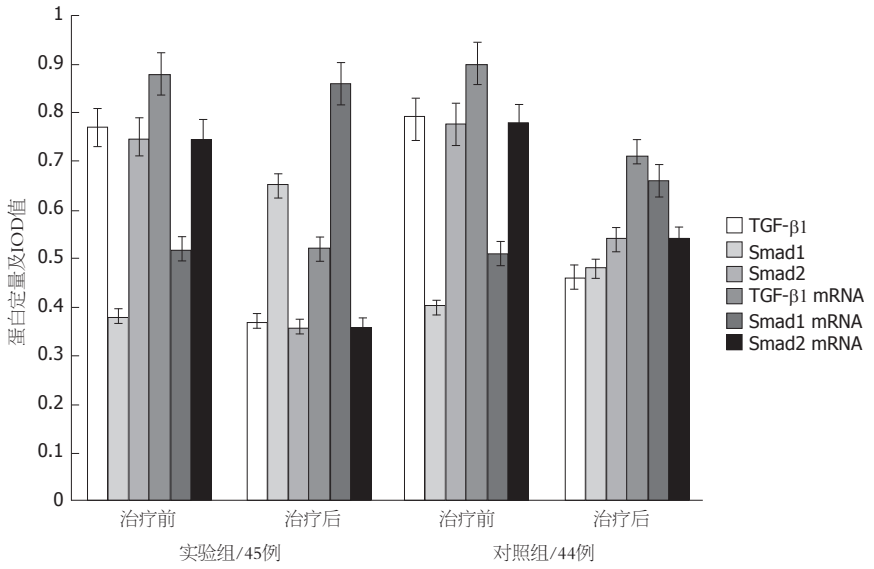


图 1　TGF-β1/Smad通路相关蛋白定量及mRNA检测IOD值.

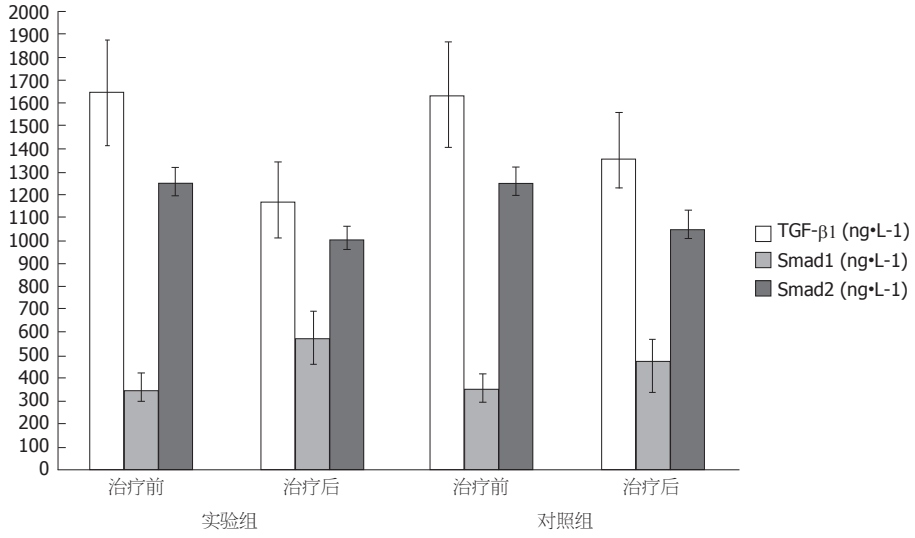


图 2　两组患者治疗前后血清因子比较(mean ± SD).

是TGF-β/Smads信号通路关键成员, 其发生突变或表达缺失可引起TGF-β/smads信号中断, TGF-β监视作用丧失, 从而引起多种肿瘤的发生和发展. Smad2表达异常, 可对细胞TGFβ应答产生干扰影响, 进而使得细胞向恶性转化. 沈卫东等[12]研究表明, 胃癌组织中Smad2蛋白水平显著高于癌旁组织; 且其表达与胃癌组织分化相关. 相反, 胃癌组织中Smad1蛋白表达显著低于癌旁组织, 且其表达与胃癌组织分化相关. Smad1、2表达与胃癌患者远处淋巴结转移有关, 有淋巴结转移患者胃镜下取胃癌组织活检, 其 Smad2水平显著高于无淋巴结转移者, 而Smad1在胃癌组织中的表达正好相反[13,14]. 本研究结果提示, 经半夏泻心汤治疗后, TGF-β1、Smad2 蛋白阳性率及蛋白表达量及 mRNA 的相对含量下降, Smad1蛋白阳性率及蛋白表达量及 mRNA 的相对含量升高. 经统计分析, 实验组治疗后血清TGF-β1、Smad2含量较对照组明显降低, Smad1含量较对照组明显升高, 比较差异具有统计学意义(P<0.05). 由此可见, 半夏泻心汤可以通过下调TGF-β1、Smad2蛋白表达, 并同时影响Smad1的表达, 从而调控细胞凋亡, 影响PLGC发生发展进程[15,16].

CAG癌前病变时胃络瘀滞不通, 故患者多有痞满、疼痛等症. 胃络受阻, 则患者机体气血无法荣养胃脘, 黏膜萎缩, 疾病进一步发展甚至出现肠化、异型增生等癥瘕积聚状况[17,18]. 李慧臻等观察大鼠黏膜外观及病理、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)显示, 发现半夏泻心汤能够促进大鼠胃黏膜恢复, 萎缩、肠化生、异型增生率及*H. pylori*感染率明显下降, 治疗组中

表 1　两组患者临床症状改善比较(mean ± SD, 分)

组别	*n*	胃痛胃胀		胃脘痞满		食少纳呆		神疲乏力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	45	4.56 ± 0.78	1.04 ± 0.78[a]	3.82 ± 0.64	0.48 ± 0.42[a]	1.84 ± 0.30	0.42 ± 0.20[a]	1.66 ± 0.51	0.19 ± 0.10[a]
对照组	44	4.35 ± 0.74	2.69 ± 0.83[a]	3.75 ± 0.71	1.10 ± 0.64[a]	1.79 ± 0.22	0.87 ± 0.31[a]	1.71 ± 0.46	0.45 ± 0.16[a]
t		1.302	9.660	0.489	5.415	0.895	8.117	0.486	3.174
*P*值		0.196	0.000	0.626	0.000	0.373	0.000	0.628	0.002

与治疗前比较, [a]*P*<0.05.

表 2　免疫组化检测Smad1通路相关蛋白结果

项目	时间	–	+	++	+++	阳性率(%)
实验组(*n* = 45例)	治疗前	20	20	5	0	25(55.56)
	治疗后	6	7	10	22	39(86.67)
对照组(*n* = 44例)	治疗前	20	16	7	1	24(54.55)
	治疗后	14	5	12	13	30(68.18)

表 3　免疫组化检测Smad2通路相关蛋白结果

项目	时间	–	+	++	+++	阳性率(%)
实验组(*n* = 45例)	治疗前	5	9	11	20	40(88.89)
	治疗后	22	7	14	2	23(51.11)
对照组(*n* = 44例)	治疗前	6	10	10	18	38(86.36)
	治疗后	13	6	12	13	31(70.45)

表 4　免疫组化检测TGF-β1通路相关蛋白结果

项目	时间	–	+	++	+++	阳性率(%)
实验组(*n* = 45例)	治疗前	6	10	10	19	39(86.67)
	治疗后	25	6	10	4	20(44.44)
对照组(*n* = 44例)	治疗前	8	9	12	14	36(81.82)
	治疗后	14	7	10	14	30(68.18)

表 5　两组患者临床疗效比较, *n*(%)

组别	*n*	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
实验组	45	8(17.78)	20(44.44)	12(26.67)	5(11.11)	40(88.89)
对照组	44	2(4.55)	15(34.09)	9(20.45)	18(40.91)	26(59.09)
χ^2						10.308
*P*值						0.001

大鼠胃黏膜组织中NF-κB、STAT3、IL-1β、TNF-α、Bcl-2、C-MYC、p21等NF-κB/STAT3 信号通路表达均有所下降. 本研究实验组在治疗CAG伴癌前病变时, 常以半夏泻心汤基础方加用郁金、桃仁、红花以行气活血, 或用地龙等搜剔络脉; 或血瘀证不明显时, 亦考虑慢性萎缩性胃炎患者久病入络, 治疗时必稍加活血药, 并适当加入如太子参、炒白术、炒苍术等健脾益气药物, 方证对应, 有效控制萎缩、肠上皮化生、异型增生等病

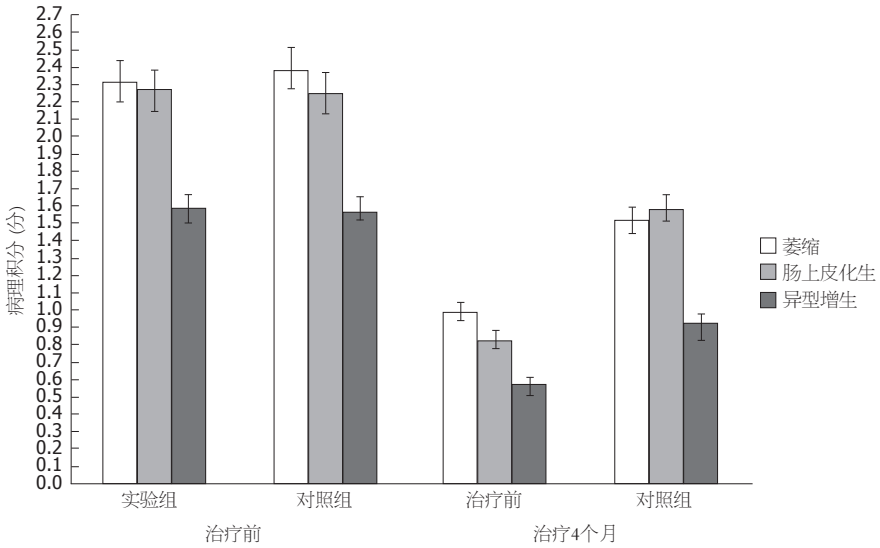


图 3　两组治疗前后病理积分比较.

理症状, 故实验组患者治疗后, 萎缩、肠上皮化生、异型增生等病理积分明显低于对照组(P<0.05), 这也与杨晋翔等[19]研究报道一致.

4 结论

综上所述, 半夏泻心汤加味治疗CAG胃癌前病变可以有效改善患者的临床症状, 在辛开苦降治则基础上, 进行加减用药, 将开上、宣中与下法结合去治疗CAG胃癌前病变, 在恢复脾升胃降脏腑功能上、逆转胃癌前病变向胃癌进展上起到了让人满意的临床效果. 其聚散调节关键点在于TGF-β1/Smad信号通路, 对CAG肠上皮化生(IM)、不典型增生(Dys)以及进一步萎缩起到一定治疗作用, 值得临床推广.

文章亮点

实验背景

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的治疗缺乏特效药, 其具体发病机制不详, 中医药在CAG伴癌前病变(precan-cerous lesions of gastric cancer, PLGC)治疗中有着显著的疗效优势, 甚至可减缓癌变进展. 本研究选用中药半夏泻心汤为基础方加减治疗CAG.

实验动机

探讨中药半夏泻心汤改善CAG患者伴PLGC患者症状, 长期减缓疾病进展, 甚至逆转萎缩性胃炎病程的疗效价值.

实验目标

本文选择了经典方半夏泻心汤并有地方特色的经验丰富的辨证论治准确的加减应用, 对临床常见但有癌前病变的慢性萎缩性胃炎兼有肠化和不典型增生的病例进行了临床疗效的观察和实验研究, 充分发挥中医药特色, 切合临床实际, 准确辨证治疗.

实验方法

选取2019-01/2020-01我院收治的慢性萎缩性胃炎CAG癌前病变患者89例为研究对象, 将入选患者随机分为对照组(n = 44)和实验组(n = 45), 对照组给予常规治疗+中成药胃复春片, 实验组在常规治疗基础上联合半夏泻心汤加味治疗, 比较两组患者治疗前后临床症状改善评分、血清因子(包括TGF-β1、smad1、smad2)、病理积分及临床疗效的差异.

实验结果

应用经典方加减治疗癌前病变从临床和实验证明是有效的, 而且通过分子生物学和信号通路探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

实验结论

半夏泻心汤加味药方具有平调寒热、辛开苦降之功效, 治疗CAG胃癌前病变可以改善患者临床症状, 疗效较好, 可以延缓胃癌前病变的进一步进展.

展望前景

应用经典方加减治疗癌前病变从临床和实验证明是有效的, 而且通过分子生物学和信号通路探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实, 尤其临床辨证论治的准确性和临床经验的加减用药切合实际, 值得推广继承和研究. 对临床具有指导意义, 对慢性萎缩性胃炎癌前病变的研究具有借鉴意义.

5 参考文献

1 王晓楠, 张亚峰, 许翠萍. 慢性萎缩性胃炎的诊治进展. 中南医学科学杂志 2020; 48: 323-326 [DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2020.03.025]
2 陈泽慧, 安静, 魏玥, 彭继升, 贾云飞, 王苑, 杨英姿, 杨晋翔. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的医案数据挖掘分析. 世界中西医结合杂志 2020; 15: 1029-1033 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.200611]
3 董凡, 邓银香, 商竞宇, 商洪涛. 中医治疗慢性萎缩性胃炎研究近况. 江苏中医药 2020; 52: 88-90 [DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2020.07.030]
4 洪武汉, 卢保强, 李枝锦, 吴平财. 黄芪建中汤治疗胃癌前病变的临床疗效.中国老年学杂志 2020; 40: 2503-2505 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.12.012]
5 徐甜, 叶冠成, 樊姝宁, 邓楠, 马重阳, 程发峰, 王雪茜, 王庆国, 魏玮. 半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究. 辽宁中医杂志 2019; 46: 2527-2530 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.12.016]
6 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 任建林, 李延青, 陈晓宇, 吕农华, 陈荣昭, 吕宾. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 中华消化杂志 2017; 37: 721-738
7 郑筱萸. 中药新药治疗癌满证的临床研究指导原则. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社 2015; 4: 134-139
8 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势. 中医杂志 2016; 57: 36-40 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.01.010]
9 张越亚, 杨国红. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医药研究进展. 中医临床研究2017; 9: 146-148 [DOI: 110.3969/j.issn.1674-7860.2017.02.077]
10 袁学敏. TGF-β信号通路相关基因FBXO32、SMAD4、PAI-1和VEGF与FOXC2在结直肠癌发病中作用机制的研究. 山东: 山东大学 2018
11 Ma GF, Miao Q, Zeng XQ, Luo TC, Ma LL, Liu YM, Lian JJ, Gao H, Chen SY. Transforming growth factor-β1 and -β2 in gastric precancer and cancer and roles in tumor-cell interactions with peripheral blood mononuclear cells in vitro. *PLoS One* 2013; 8: e54249 [PMID: 23342108 DOI: 10.1371/journal.pone.0054249]
12 沈卫东, 刘鹏飞, 刘兵团, 项斌, 张伟. TGFβ1和Smad2在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1238-1241 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i14.1238]
13 刘勇, 王锐, 施欣辛, 李颖, 陈明. TGF-β1/Smads调控与肾脏纤维化治疗研究进展. 实用中医药杂志 2016; 32: 1041-1042 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2016.10.080]
14 赵仲雪, 庞立健, 滑振, 刘创, 郑炜东, 臧凝子, 袁佺, 杨丽, 任延毅. IPF中医病机“气络失和”与TGF-β1/Smads信号传导通路活化的相关性探讨. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 204-207 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170204]
15 李建, 党晓伟, 董振花, 秦博文. TGF-β1、Smad2、CyclinD1与恶性肿瘤关系的研究进展. 临床和实验医学杂志 2015; 2: 164-167 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.02.031]
16 樊茂蓉, 韩克华, 王冰, 苗青, 张琼, 樊长征, 任培中, 张燕萍, 徐凤芹. 通肺络补宗气方对特发性肺间质纤维化患者血清TGF-β、TNF-α、CTGF及PDGF的影响. 辽宁中医杂志 2017; 44: 2572-2575 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.12.036]
17 郝撑, 王捷虹, 赵唯含. 半夏泻心汤联合标准四联疗法治疗根除幽门螺杆菌失败的慢性胃炎寒热错杂型疗效观察. 河北中医 2019; 41: 1859-1861, 1872 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2019.12.022]
18 Zhao X, Wu M, Zhang D, Sun Y, Yang Y, Xie H, Su Y, Jia J, Zhang S. The relationship of interpersonal sensitivity and depression among patients with chronic atrophic gastritis: The mediating role of coping styles. *J Clin Nurs* 2018; 27: e984-e991 [PMID: 29052273 DOI: 10.1111/jocn.14114]
19 杨晋翔, 安静, 彭继升, 彭继升, 魏玥, 贺梅娟, 黄大未. 半夏泻心汤加减方治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的系统评价. 北京中医药大学学报 2015; 38: 46-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2015.01.011]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 299-305

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.299

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

伊立替康辅助FOLFOX化疗方案对结直肠癌患者血清肿瘤标志物及miR-200a、miR-190含量的影响

吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀

吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀, 温州市中西医结合医院肿瘤科 浙江省 温州市 325000

吴林峰, 主治医师, 研究方向为胃肠道肿瘤.

作者贡献分布: 吴林峰负责项目规划设计及主持研究全程、郑梦梦负责资料收集; 陈伟克负责数据分析; 肖荣耀负责后勤跟踪服务.

通讯作者: 吴林峰, 研究生, 主治医师, 325000, 浙江省温州市鹿城区锦绣路75号, 温州市中西医结合医院肿瘤科. rengzhongxiewe@163.com

收稿日期: 2020-12-15
修回日期: 2021-01-20
接受日期: 2021-03-02
在线出版日期: 2021-03-28

Effect of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen on serum levels of tumor markers, miR-200a, and miR-190 in patients with colorectal cancer

Lin-Feng Wu, Meng-Meng Zheng, Wei-Ke Chen, Rong-Guo Xiao

Lin-Feng Wu, Meng-Meng Zheng, Wei-Ke Chen, Rong-Guo Xiao, Department of Oncology, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Lin-Feng Wu, Postgraduate, Attending Doctor, Department of Oncology, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 75 Jinxiu Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. rengzhongxiewe@163.com

Received: 2020-12-15
Revised: 2021-01-20
Accepted: 2021-03-02
Published online: 2021-03-28

Abstract

BACKGROUND

At present, surgery is still the main treatment for colorectal cancer, and postoperative chemotherapy and targeted drug therapy are used as auxiliary treatments. Since targeted drugs are restricted by genetic and price factors, chemotherapy drugs are still the first choice for treatment. Many studies have demonstrated that drug combination can inhibit the growth of cancer cells in more ways, and its efficacy is better than single drug chemotherapy.

AIM

To investigate the application value of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy in colorectal cancer.

METHODS

A total of 92 patients with colorectal cancer treated at our hospital from March 2017 to February 2019 were selected and divided into a study group (n = 46) and a control group (n = 46) based on a simple random number table. On the basis of targeted therapy, the control group received the FOLFOX regimen, and the study group received irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen. Tumor control rate, serum levels of tumor markers, miR-200a, miR-190, serum transforming growth factor-α (TGF-α), and insulin-like growth factor Ⅱ (IGF-Ⅱ), and the incidence of toxic and side effects were compared between the two groups. The patient were followed for 12 mo, and the survival rates of the two groups were calculated.

RESULTS

There was no significant difference in the tumor control

rate between the study group (71.74%) and control group (65.22%; $P > 0.05$). After treatment, serum levels of CEA, CA125, CA199, CA72-4, TGF-α, and IGF-Ⅱ in the study group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the expression of serum miR-200a and miR-190 in the study group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). No grade 4 toxic and side effects occurred in either group, and there was no significant difference in the incidence of toxic and side effects between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in survival rates at 6 mo, 9 mo, and 12 mo after treatment between the study group (95.56%, 88.89%, and 80.00%) and control group (91.11%, 75.56%, and 64.44%; $P > 0.05$ for all).

CONCLUSION

The combination of FOLFOX chemotherapy and irinotecan in the treatment of colorectal cancer can reduce the serum levels of tumor markers, TGF-α, and IGF-Ⅱ, regulate the expression of miR-200a andmiR-190, but does not increase the risk of adverse reactions.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Irinotecan; FOLFOX; Tumor markers; miR-200a; miR-190

Citation: Wu LF, Zheng MM, Chen WK, Xiao RG. Effect of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen on serum levels of tumor markers, miR-200a, and miR-190 in patients with colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 299-305
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/299.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.299

摘要

背景

目前对于结直肠癌的治疗方式仍以手术为主, 术后采用化疗、靶向药物治疗等药物辅助, 其中靶向药受到遗传基因和价格因素的制约, 化疗药物仍是治疗首选. 同时已被更多的研究所证实, 联合用药可以从更多途径抑制癌细胞的生长, 其疗效优于单一化疗药物.

目的

探讨伊立替康辅助FOLFOX化疗方案在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中应用价值.

方法

选取2017-03/2019-02我院CRC患者92例, 依据简单随机数字表法分为研究组($n = 46$)与对照组($n = 46$). 靶向治疗基础上对照组采取FOLFOX方案, 研究组在对照组基础上采取伊立替康. 统计2组肿瘤控制率、血清肿瘤标志物、miR-200a、miR-190表达情况、血清转化生长因子-α (TGF-α)、胰岛素样生长因子Ⅱ(IGF-Ⅱ)水平、毒副反应发生率, 随访12 mo, 统计2组生存率.

结果

研究组肿瘤控制率(71.74%)与对照组(65.22%)间无显著差异(P>0.05); 治疗后研究组血清CEA、CA125、CA199、CA72-4、TGF-α、IGF-Ⅱ水平低于对照组(P<0.05); 治疗后研究组血清miR-200a、miR-190表达高于对照组(P<0.05); 2组均未发生Ⅳ度毒副反应, 且研究组的毒副反应发生率与对照组相比无明显差异(P>0.05); 研究组治疗后6 mo、9 mo、12 mo生存率(95.56%、88.89%、80.00%)与对照组(91.11%、75.56%、64.44%)间无显著差异(P>0.05).

结论

联合采取FOLFOX化疗方案及伊立替康治疗CRC, 可降低血清肿瘤标志物、TGF-α、IGF-Ⅱ含量, 调节miR-200a、miR-190表达, 且不会增加毒副反应发生风险.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 伊立替康; FOLFOX; 肿瘤标志物; miR-200a; miR-190

核心提要: 结直肠癌的化疗仍是主要的治疗方式, FOLFOX属于比较经典的治疗方案是治疗结直肠癌的首选. 同时, 伊立替康在抑制肿瘤生长, 促进细胞凋亡方面有较显著的效果. 本研究采用伊立替康联合FOLFOX的化疗方案对结直肠癌进行治疗, 分别从肿瘤控制率, 血清肿瘤标志物、miR-200a、miR-190的变化, 以及毒副反应、生存率等几个方面证实其相较单一化疗药物的疗效优势. 为结直肠癌的联合用药治疗提供临床借鉴.

文献来源: 吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀. 伊立替康辅助FOLFOX化疗方案对结直肠癌患者血清肿瘤标志物及miR-200a、miR-190含量的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 299-305
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/299.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.299

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为临床多发恶性肿瘤疾病, 近年来受膳食结构转变及不良生活习惯养成等影响, 其发病率持续增高, 已成为严重威胁人类生命健康的疾病类型[1,2]. 化疗为临床治疗CRC的重要方式, 其中FOLFOX (亚叶酸钙、奥沙利铂、氟尿嘧啶)为CRC常用化疗方案, 可杀除恶性肿瘤病灶发挥治疗作用, 但整体效果不佳[3-5]. 伊立替康在恶性肿瘤中也较常用, 其属

选择性DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂, 可结合于肿瘤细胞中DNA拓扑异构酶Ⅰ, 断裂DNA双链, 从而致使肿瘤细胞凋亡, 具备广谱抗肿瘤活性[6]. 此外, miRNAs为具有良好应用前景的生物标志物, 和肿瘤发生及进展关系密切, 并具有癌基因及抑癌基因功能[7], 因此认为通过观察miRNAs治疗前后变化情况可为临床治疗CRC提供新的思路. 基于此, 本研究选取我院结CRC者92例, 分组探讨伊立替康辅助FOLFOX化疗方案应用价值. 报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-03月/2019-02我院CRC患者92例, 依据简单随机数字表法分为研究组(n = 46)与对照组(n = 46). 2组性别、年龄、肿瘤位置、病理类型、体质量指数(BMI)、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分等临床资料均衡可比(P>0.05), 见表1, 且本研究经我院伦理委员会审批通过.

1.2.1 选取标准: 纳入标准: (1)符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》[8]中原发性CRC诊断标准; (2)临床分期为Ⅳ期; (3)ECOG评分为0-2分; (4)预计生存期>6 mo; (5)年龄<80岁; (6)知晓本研究, 签署同意书.

排除标准: (1)合并其他良恶性肿瘤; (2)合并肾肝等脏器器质性病变者; (3)合并无法控制性高血压者; (4)消化道出血或存在出血倾向者; (5)存在重度营养不良者; (6)合并全身性感染性病变者; (7)骨髓造血功能障碍者; (8)发生肝肺转移者.

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组均给予靶向治疗, 静脉滴注贝伐珠单抗5 mg/kg, 1次/3 wk;对照组采取FOLFOX方案, 第1 d静脉滴注奥沙利铂(江苏奥赛康药业有限公司, 国药准字H20064296)100 mg/m^2、共滴注2 h, 第1 d静脉滴注亚叶酸钙(山西普德药业有限公司, 国药准字H14022464) 400 mg/m^2、共滴注2 h, 第1 d静脉注入氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司, 国药准字H31020593) 400 mg/m^2、随后持续滴注氟尿嘧啶2400 mg/m^2, 治疗2 wk后休息1 wk, 共治疗4 wk. 研究组在对照组基础上采取伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20061276), 静脉滴注350 mg/m^2, 30-90 min内滴注完毕, 1次/3 wk, 共治疗4次.

1.2.2 检测方法: 治疗前及治疗4周期后第2 d晨起时, 在空腹状态下抽取5 mL外周静脉血, 离心(3000 r/min, 10 min)取上清液, 置于-80 ℃环境中储存待检; 以美国Bio-RAD公司Bio-RAD550型酶标仪与配套试剂盒经酶联免疫吸附法测定血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖链抗原125 (CA125)、CA199、CA72-4]及转化生长因子-α (TGF-α)、胰岛素样生长因子Ⅱ (IGF-Ⅱ)水平; 取血清标本, 采用miRNA提取试剂盒(上海盈公生物技术有限公司)提取总RNA, 以Taqman miRNA检测试剂盒通过实时逆转录定量聚合酶链反应检测miR-200a、miR-190, 计算其相对表达量.

1.2.3 观察指标: (1)治疗4周期后统计2组肿瘤控制率, 依据RECIST标准予以评估, 完全缓解: 原发病灶消失, 且持续≥4 wk; 部分缓解: 原发肿瘤病灶最大单径之和缩小>30%, 且持续≥4 wk; 进展: 原发肿瘤病灶最大单径之和增大>20%或有新病灶出现; 其余为稳定; 肿瘤控制率 = (完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数×100%[9]; (2)统计2组治疗前后血清肿瘤标志物(CEA、CA125、CA199、CA72-4)水平; (3)统计2组治疗前后血清miR-200a、miR-190表达情况; (4)统计2组治疗前后血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平; (5)统计2组毒副反应发生率, 根据NCI标准评估, 并分为Ⅰ-Ⅳ度[10]; (6)随访12 mo, 统计2组生存率.

统计学处理 通过SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料(mean±SD)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2检验, P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肿瘤控制率 研究组肿瘤控制率(71.74%)与对照组(65.22%)间无显著差异(P>0.05). 见表2.

2.2 血清肿瘤标志物 治疗前2组血清CEA、CA125、CA199、CA72-4水平间无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组血清CEA、CA125、CA199、CA72-4水平低于对照组(P<0.05). 见表3.

2.3 血清miR-200a、miR-190表达情况 治疗前2组血清miR-200a、miR-190表达间无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组血清miR-200a、miR-190表达高于对照组(P<0.05). 见表4.

2.4 血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平 治疗前2组血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平间无显著差异(P>0.05), 治疗后研究组血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平低于对照组(P<0.05). 见表5.

2.5 毒副反应发生率 2组均未发生Ⅳ度毒副反应, 且研究组血红蛋白减少、胃肠道反应、呕吐恶心、骨髓抑制、中性粒细胞减少发生率与对照组相比无明显差异(P>0.05). 见表6.

2.6 生存率 随访期间研究组、对照组各失访1例, 研究组治疗后6 mo、9 mo、12 mo生存率(95.56%、88.89%、80.00%)与对照组(91.11%、75.56%、64.44%)间无显著差异(P>0.05). 见表7、图1.

3 讨论

CRC发病率高, 且可通过淋巴及血液循环等途径播散至

表 1　2组一般资料比较

资料	研究组(n = 46)	对照组(n = 46)	t/χ^2值	P值
年龄	46-76 (61.09 ± 5.89)	44-79 (60.97 ± 6.11)	0.096	0.924
性别				
男	25 (54.35)	28 (60.87)	0.401	0.527
女	21 (45.65)	18 (39.13)		
肿瘤位置				
结肠	27 (58.70)	25 (54.35)	0.177	0.674
直肠	19 (41.30)	21 (45.65)		
病理类型				
中分化腺癌	23 (50.00)	22 (47.83)	0.062	0.969
低分化腺癌	11 (23.91)	11 (23.91)		
分化程度不明腺癌	12 (26.09)	13 (28.26)		
BMI (kg/m^2)	18.3-27.9 (23.10 ± 2.01)	17.8-28.2 (22.99 ± 1.97)	0.265	0.792
ECOG评分				
0分	16 (34.78)	17 (36.96)	0.183	0.913
1分	21 (45.65)	19 (41.30)		
2分	9 (19.57)	10 (21.74)		

表 2　2组肿瘤控制率比较[n (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	肿瘤控制率
研究组	46	4 (8.70)	13 (28.26)	16 (34.78)	13 (28.26)	33 (71.74)
对照组	46	1 (2.17)	15 (32.61)	14 (30.43)	16 (34.78)	30 (65.22)
χ^2值						0.453
P值						0.501

表 3　2组血清肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA724 (IU/mL)
治疗前	研究组	46	9.83 ± 1.96	34.89 ± 10.33	42.39 ± 8.51	42.15 ± 6.71
	对照组	46	10.10 ± 2.11	36.04 ± 9.71	44.07 ± 9.02	44.01 ± 7.20
	t值		0.636	0.550	0.919	1.282
	P值		0.527	0.584	0.361	0.203
治疗后	研究组	46	5.06 ± 1.35	9.13 ± 2.68	8.51 ± 3.01	14.81 ± 3.66
	对照组	46	7.70 ± 1.56	13.91 ± 2.45	13.11 ± 2.83	20.45 ± 3.82
	t值		8.679	8.928	7.552	7.231
	P值		0.000	0.000	0.000	0.000

其他器官组织, 且若患者未及时得到有效干预, 则可进展至中晚期, 出现腹水、肝脏肿大、全身无力、贫血等诸多反应[11,12]. 因此, 如何对CRC患者实施安全有效治疗仍是研究热点.

贝伐珠单抗为晚期CRC重要靶向治疗药物, 为重组人源化单克隆抗体, 可对肿瘤新生血管生成予以抑制, 影响内皮细胞增殖, 可以血管内皮生长因子为靶点, 和内源性血管内皮生长因子竞争性结合于血管内皮生长因子受体, 阻止内皮细胞有丝分裂, 促使现有肿瘤血管退化, 减少新生血管生成, 阻断肿瘤生长所需氧气、血液、其他营养供给, 限制肿瘤生长, 使存活肿瘤血管趋化正常. FOLFOX化疗在CRC中较常用, 其中奥沙利铂属新型铂类抗肿瘤药物, 可对DNA合成予以抑制, 产生抗肿瘤作用及细胞毒作用; 氟尿嘧啶静脉注入机体后通过人体代谢酶作用, 能转化为可抑制DNA合成的核苷酸, 其能有效阻止肿瘤细胞分裂增殖; 而亚叶酸钙则可

表 4　2组血清miR-200a、miR-190表达比较(mean ± SD)

组别	例数	miR-200a		miR-190	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	0.89 ± 0.20	1.46 ± 0.24	0.74 ± 0.15	1.29 ± 0.25
对照组	46	0.91 ± 0.22	1.23 ± 0.23	0.72 ± 0.16	1.13 ± 0.20
*t*值		0.456	4.693	0.619	3.390
*P*值		0.649	0.000	0.538	0.001

表 5　2组血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平比较(mean ± SD, ng/mL)

组别	例数	TGF-α		IGF-Ⅱ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	18.64 ± 5.01	6.79 ± 2.18	181.05 ± 21.37	99.26 ± 10.18
对照组	46	19.13 ± 4.93	9.91 ± 1.95	179.64 ± 19.34	113.54 ± 12.26
*t*值		0.473	7.235	0.332	6.078
*P*值		0.638	0.000	0.741	0.000

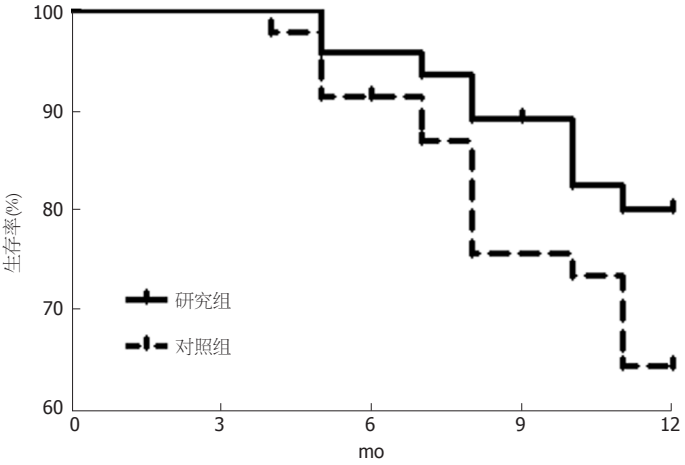


图 1　2组生存情况.

进一步增强氟尿嘧啶抗肿瘤活性[13]. 但FOLFOX化疗方案在CRC中整体效果不佳, 李玉梅等[14]研究指出, 贝伐珠单抗及西妥昔单抗等靶向治疗药物联合化疗对CRC患者实施治疗, 可有效延长患者生存期限, 但靶向治疗药物较昂贵, 导致其临床应用存在一定局限性, 无法广泛普及应用. 伊立替康在恶性肿瘤中也较常用, 其属半合成可溶性喜树碱衍生物, 其可通过拓扑异构酶Ⅰ与DNA形成的复合体稳定结合, 造成DNA单链断裂, 导致DNA发生不可逆性损伤, 最终造成细胞凋亡[15]. 本研究联合FOLFOX化疗方案及伊立替康对我院CRC患者实施治疗后发现, 研究组总有效率略高于对照组, 但血清肿瘤标志物水平低于对照组, 且毒副反应发生率组间比较无显著差异, 表明FOLFOX化疗方案及伊立替康联合治疗CRC可更有效下调血清肿瘤标志物水平, 利于改善疾病治疗效果. 分析其原因主要在于: 奥沙利铂可通过水化衍生物作用于DNA, 造成链间和链内交联, 阻止DNA合成, 但大剂量应用可引发诸多毒副反应, 而联合氟尿嘧啶不仅能减少全身毒性作用, 且可提升癌细胞中药物浓度; 氟尿嘧啶为核糖核酸重要组成部分, 可抑制脱氧核糖鸟苷酸中胸苷酸合成酶转化, 抑制DNA合成[16]. 而伊立替康水溶性较好, 经机体代谢后, 其与活性代谢物7-乙基-10羟基喜树碱可结合于DNA拓扑异构酶Ⅰ形成复合物, 最终促使肿瘤细胞凋亡, 达到治疗目的[17]. 同时, 在静止及增生肿瘤细胞内拓扑异构酶Ⅰ含量增高, 因此伊立替康对迅速生长及相对缓慢的肿瘤细胞杀伤效果均较好[18].

近年来, miRNA成为肿瘤研究热点, 其可经信使RNA降解或沉默蛋白翻译, 在细胞凋亡、增殖和肿瘤发生等过程中发挥治疗作用, 且miRNA失调涉及肿瘤

表 6　2组毒副反应发生率比较[n (%)]

毒副反应	研究组(n = 46)				对照组(n = 46)				χ^2	P
	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	总发生率	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	总发生率		
血红蛋白减少	7	3	7	18 (39.13)	7	2	5	16 (34.78)	0.187	.666
胃肠道反应	6	7	6	19 (41.30)	6	4	8	18 (39.13)	0.045	0.832
呕吐恶心	7	7	4	18 (39.13)	7	3	5	15 (32.61)	0.425	0.514
骨髓抑制	6	7	3	16 (34.78)	4	4	7	16 (34.78)	0.000	1.000
中性粒细胞减少	6	6	5	17 (36.96)	5	4	5	15 (32.61)	0.192	0.662

表 7　2组生存率比较[n (%)]

组别	例数	治疗后6 mo	治疗后9 mo	治疗后12 mo
研究组	45	43 (95.56)	40 (88.89)	36 (80.00)
对照组	45	41 (91.11)	34 (75.56)	29 (64.44)
χ^2值		0.179	2.737	2.714
P值		0.673	0.098	0.100

分化及增殖、侵袭、迁移、凋亡等[19]. miR-200a、miR-190可于脑脊液、尿液、血液内检出, 具有较高稳定性, 可作为血清肿瘤标志物, 其中miR-190可降低VEGF表达, 阻止肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤生长, 且可降低CRC细胞内DPC4基因表达, 产生负向调控, 发挥抑癌基因作用; 而miR-200a为miR-200家族重要成员, 其能对癌细胞侵袭、增殖、转移发挥重要作用[20]. 此外, IGF-Ⅱ为多肽类生长因子, 其结构与胰岛素具有一定相似性, 可特异性结合于受体, 抑制细胞中信号传导, 避免肿瘤细胞凋亡, 且能促进细胞有丝分裂, 可有效促使肿瘤细胞分化及增殖; TGF-α为表皮生长因子(EGF)家族成员, 其能发挥类似EGF的生理学活性, 即活化原癌基因与转录因子, 加快细胞膜信号传导, 并参与肿瘤细胞分化、增殖, 且TGF-α能强化肿瘤细胞活动, 活化致癌通路, 触发上皮间质转化, 促进病灶转移、浸润[21]. 本研究对上述指标水平治疗前后变化情况进行统计分析发现, 治疗后研究组血清miR-200a、miR-190表达高于对照组, 血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平低于对照组, 进一步证实FOLFOX化疗方案联合伊立替康在CRC中具有较高应用价值, 可降低血清TGF-α、IGF-Ⅱ水平, 上调miR-200a、miR-190表达, 且其可能为该联合治疗方案能改善CRC治疗效果的重要机制之一. 另由本研究结果还可得知, 治疗后研究组生存率高于对照组, 但无显著差异, 可能与样本量较少具有关联性, 因此本研究存在一定不足, 仍需临床进一步证实.

4 结论

综上所述, 联合采取FOLFOX化疗方案及伊立替康治疗CRC, 可下调血清肿瘤标志物及TGF-α、IGF-Ⅱ水平, 增高miR-200a、miR-190表达, 且不会增加毒副反应发生风险.

文章亮点

实验背景

结直肠癌在消化道恶性肿瘤中发病率较高, 传统的化疗方案FOLFOX的治愈周期长, 复发率较高, 同时靶向药物治疗成本高, 受基因变异影响较大, 不适宜大多数患者. 化疗药物的联合治疗方案探索目前成为研究的热点, 药物之间起到互补的作用, 增强治疗的效果.

实验动机

中晚期的结直肠癌患者离不开化疗药物和靶向药物的治疗. 由于靶向药物的局限性, 无法广泛普及应用, 化疗仍是主要的治疗手段. 传统的化疗手段虽然比较经典, 但是依然存在较高的复发率, 伊立替康可以促进肿瘤细胞的凋亡, 抑制其生长, 与经典的化疗手段FOLFOX相结合对清除和抑制细胞具有共进互补的作用. 为传统的化疗提供新的治疗方案.

实验目标

本研究的主要目标是探讨伊立替康辅助FOLFOX化疗方案在结直肠癌中应用价值. 实现了仅依靠传统治疗方式的改善, 为延长结肠癌患者生存期以及生活质量具有进一步的意义.

实验方法

本研究主要采用伊立替康辅助疗法与FOLFOX化疗方案的对比, 通过检测、观察、数据分析等研究方法, 对

比说明辅助化疗相对于FOLFOX化疗方案在结直肠癌治疗中的优势.

实验结果

在肿瘤控制率、毒副反应发生率和12个月生存率等指标中, 2组之间并无统计学意义上的差异. 但是治疗后, 研究组血清CEA、CA125、CA199、CA72-4、TGF-α、IGF-Ⅱ水平低于对照组, 同时miR-200a、miR-190表达高于对照组.

实验结论

联合采取FOLFOX化疗方案及伊立替康治疗结直肠癌, 可下调血清肿瘤标志物及TGF-α、IGF-Ⅱ水平, 增高miR-200a、miR-190表达, 且不会增加毒副反应发生风险.

展望前景

本研究中除了血清中的几个灵敏的指标有差异外, 生存率和肿瘤控制率并无显著差异, 分析原因可能与样本量较少和生存时间较短有关, 因此本研究将有待于进一步扩大样本量, 延长回访的时间, 来进行更加深入的验证.

5 参考文献

1 张定国, 阮建, 阮秀丽. XELOX与FOLFOX6应用于晚期结直肠癌治疗的临床观察. 实用癌症杂志 2018; 33: 618-620 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.04.029]

2 任明智, 姜媛. 中医扶正培本辅助伊立替康化疗对晚期结直肠癌患者血清CA19-9及MMP-7水平的影响. 北京中医药 2019; 38: 86-89 [DOI: 10.16025/j.1674-1307.2019.03.024]

3 杜文龙, 王佳, 郭渊先, 杨小萍, 尹兰宁. 贝伐珠单抗联合FOLFOX方案治疗进展期结直肠癌的临床疗效和安全性Meta分析. 国际外科学杂志 2020; 47: 245-251, 289-290 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20191215-00233]

4 李振毅, 李龙, 马纪周, 张阿龙. 结直肠癌miR-100和miR-125b表达在西妥昔单抗联合FOLFOX治疗中的临床意义. 宁夏医科大学学报 2019; 41: 882-887 [DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2019.09.004]

5 Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2019; 58: 398-406 [PMID: 30638100 DOI: 10.1080/0284186X.2018.1556804]

6 苏方, 张甜甜, 吴骁, 汪蕊, 汪子书. 雷替曲塞及其联合奥沙利铂或伊立替康治疗晚期结直肠癌对转氨酶的影响. 蚌埠医学院学报 2019; 44: 1194-1196, 1201 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.09.014]

7 Hon KW, Abu N, Ab Mutalib NS, Jamal R. miRNAs and lncRNAs as Predictive Biomarkers of Response to FOLFOX Therapy in Colorectal Cancer. *Front Pharmacol* 2018; 9: 846 [PMID: 30127741 DOI: 10.3389/fphar.2018.00846]

8 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]

9 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST. 循证医学 2004; 4: 85-90

10 潘宏铭, 耿宝琴. 肿瘤化疗的毒副反应和防治. 上海科学技术出版社 2001: 303-307

11 Cremolini C, Moretto R, Masi G, Falcone A. Safety profile of capecitabine as maintenance treatment after induction with XELOX or FOLFOX in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27: 1810 [PMID: 27177861 DOI: 10.1093/annonc/mdw208]

12 汪喆, 邢静. FOLFOX方案对结直肠癌患者外周血微小RNA-429和炎症因子水平的影响. 江苏医药 2020; 46: 55-58 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2020.01.015]

13 Ochiai T, Nishimura K, Watanabe T, Kitajima M, Nakatani A, Nagayasu K, Sakuyama N, Sato T, Kishine K, Abe Y, Nagaoka I. Impact of primary tumor location as a predictive factor in patients suffering from colorectal cancer treated with cytotoxic anticancer agents based on the collagen gel droplet-embedded drug sensitivity test. *Oncol Lett* 2019; 17: 1842-1850 [PMID: 30675246 DOI: 10.3892/ol.2018.9805]

14 易涵, 古再丽努尔·如则托合提, 姜明燕, 王佳妮. 贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞治疗氟尿嘧啶耐药晚期结直肠癌的疗效和安全性. 药物评价研究 2020; 43: 126-131 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.022]

15 何玉梅, 田磊, 马爱霞. 卡培他滨联合伊立替康与联合奥沙利铂比较治疗晚期/转移性结直肠癌有效性与安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2019; 19: 302-309 [DOI: 10.7507/1672-2531.201809002]

16 Ying K, Chong Y, Wei W, Bing D, Yanyan S, Xuefeng Y, Wei W, Ke L. Effect of FOLFOX6 chemotherapy on serum VEGF expression in advanced colorectal cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2019; 65: 177-182 [PMID: 30892441 DOI: 10.1590/1806-9282.65.2.177]

17 叶云, 马光晔, 张幸国. 雷替曲塞联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的超说明书用药循证评价. 中国现代应用药学 2018; 35: 920-925 [DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.030]

18 王秀清, 詹志翔, 孟采华. 伊立替康联合西妥昔单抗治疗结直肠癌效果研究. 中国预防医学杂志 2019; 20: 1242-1244 [DOI: 10.16506/j.1009-6639.2019.12.026]

19 Gu X, Jin R, Mao X, Wang J, Yuan J, Zhao G. Prognostic value of miRNA-181a/b in colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med* 2018; 12: 299-308 [PMID: 28841043 DOI: 10.2217/bmm-2016-0222]

20 王胜, 吴英光, 何孟胜. 血清miR-200a、miR-190联合检测在结直肠癌诊断及预后评估中的应用价值. 国际消化病杂志 2019; 39: 286-290 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.04.011]

21 戴少华, 丁云, 葛清萌, 何燕琴, 曾凡宁, 金庆. 伊立替康联合卡培他滨对晚期结直肠癌患者血清IGF-Ⅱ和TGF-α水平的影响. 肿瘤药学 2017; 7: 224-229 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.02.19]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 306-311

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.306

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

文献综述 REVIEW

MCs介导的COX2–PGE2–Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究

马 靖, 王凤云, 许 琳, 王一帆, 唐旭东

马靖, 许琳, 中国中医科学院研究生院 北京市 100000

王凤云, 中国中医科学院西苑医院脾胃科 北京市 100091

王一帆, 北京大学中医药临床医学院 北京市 100091

唐旭东, 中国中医科学院 北京市 100091

马靖, 在读博士, 主要从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目, No.81830118.

作者贡献分布: 本文由马靖构思撰写; 许琳、王一帆提供建议; 王凤云修改; 唐旭东审校.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院. txdly@sina.com

收稿日期: 2020–12–15
修回日期: 2021–01–02
接受日期: 2021–01–25
在线出版日期: 2021–03–28

Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome

Jing Ma, Feng-Yun Wang, Lin Xu, Yi-Fan Wang, Xu-Dong Tang

Jing Ma, Lin Xu, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100000, China

Feng-Yun Wang, Department of Spleen and Stomach, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Yi-Fan Wang, Peking University Traditional Chinese Medicine Clinical Medical School, Beijing 100091, China

Xu-Dong Tang, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81830118.

Corresponding author: Xu-Dong Tang, Professor, China Academy of Chinese Medical Sciences, No.1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com

Received: 2020-12-15
Revised: 2021-01-02
Accepted: 2021-01-25
Published online: 2021-03-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder (FGID) whose pathophysiological mechanism is complex, involving genetic factors, psychosocial factors, low-grade mucosal inflammation, changes in the intestinal barrier, bacterial flora disorder, neuroimmune abnormalities, and high visceral sensitivity. In recent years, the mechanism of visceral hypersensitivity in IBS has become a hot research topic. Mast cells (MCs) are a group of immune cells that are distributed in the central nervous system and digestive system. The COX2-PGE2-Eps signaling pathway plays a major role in the visceral hypersensitivity in IBS, from peripheral sensitization to central sensitization, which provides a new idea for further clarifying the pathological mechanism of IBS.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Mast cells; Pathways of COX2-PGE2-Eps

Citation: Ma J, Wang FY, Xu L, Wang YF, Tang XD. Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 306-311
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/306.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.306

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是功能性胃肠病的一种, 其病理生理机制复杂, 涉及遗传因素、心理社会因素、黏膜低度炎症、肠道屏障改变、肠道菌群紊乱、神经免疫异常及内脏高敏感性等多种机制. 近年来, 内脏高敏感性在IBS中的作用机制成为研究热点. 肥大细胞(mast cells, MCs)是分布在中枢系统及消化系统的一种免疫细胞, 其活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏及中枢敏化多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感性的发生, 为进一步明确IBS的病理机制提供了新的思路.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感性; 肥大细胞; COX2-PGE2-Eps通路

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)为临床最常见的功能性胃肠疾病之一. 内脏高敏感性在IBS发病中作用确切, 由MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏及中枢敏化多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感性的发生, 为进一步明确IBS的病理机制提供了新的思路.

文献来源: 马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东. MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 306-311

URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/306.htm

DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.306

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床上最为常见的一种肠-脑互动异常性疾病. 罗马Ⅳ将其定义为与排便相关的反复发作的腹痛, 同时伴有排便频率及粪便性状的改变[1]. 最新研究结果显示[2], IBS的全球患病率因采用不同的诊断标准而有所差异, 罗马Ⅲ诊断标准的全球患病率为9.2%, 罗马Ⅳ诊断标准的全球患病率为3.8%. 目前其病理生理机制尚未完全阐明, 临床用药缺乏特异性, 疾病往往呈现出慢性、反复发作、难以根治的特点, 其虽不属于致死性疾病, 但给患者及家庭带来了沉重的精神负担及巨大的经济负担, 也占用了大量的医疗资源[3,4]. 相关统计发现, IBS患者的年休假天数相当于健康者的2倍, 大约5%-50%的IBS患者被迫因不适症状而休息[5-7]. 内脏高敏感性在IBS的发病机制中作用确切, 约94%的IBS患者存在内脏高敏感[8], 然而参与内脏高敏感可能的主导通路尚有待进一步研究. 近年来多项研究表明[9], MCs活化介导的COX2-PGE2-EPs信号通路可能通过多方面协同作用参与了IBS内脏高敏感的发生. 本文以此通路为靶标, 进一步深入探究其可能的作用机制, 以期为IBS的临床诊疗提供一定的思路.

1 MCs活化介导的COX2-PGE2-EPs信号通路

1.1 MCs来源及分类 MCs由CD34+/CD117+多能干细胞分化而来[10], 其形成过程可分为2个阶段, 前期以前体细胞的形式存在于血液循环中, 后期由髓系细胞分化而来, 在所定居的器官中发育成熟, 并表现出相应的异质性. MCs作为固有免疫系统的效应细胞, 广泛分布于人体中枢系统及消化系统, 从脑-肠互动介导由先天性免疫到适应性免疫的过渡. MCs可分为两个显著不同的群体, 黏膜肥大细胞(mucosal mast cells, MMCs)和结缔组织肥大细胞(connective tissue mast cells, CTMCs), 前者能够结构性的表达α4β7整合素, 整合素与血管内皮细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)结合, 因而其广泛存在于肠道黏膜下层[11], 且约70%的MCs与肠神经末梢直接触, 20%与神经纤维距离<2 μm[12,13], 因此其可对肠管管腔内任何环境的变化包括感染、压力等迅速做出反应, 自身活化释放多种介质, 通过信号传递至中枢神经系统, 参与构成IBS脑-肠互动的神经-内分泌-免疫网络调节的结构基础.

1.2 IBS患者MCs的活化方式 IBS病理生理复杂, 目前其可能的机制涉及遗传及基因多态性、心理社会因素、黏膜低度炎症、通透性改变、肠道菌群紊乱、胆汁盐代谢失常、内脏高敏感等[14], 而饮食、感染、精神心理应激则为日常生活中较常见的诱因, 三者亦从不同程度诱导了MCs的活化. 50%的IBS患者出现进食后症状加重[15], 食物中富含的不饱和脂肪酸能够调节MCs介质的合成与释放[11,16], n-6长链多不饱和脂肪酸在一定程度上能够激活MCs, 促进前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的生成, 增加类胰蛋白酶等的分泌, 结肠黏膜细胞在类胰蛋白酶的作用下间隙增宽, 促使炎症转移, 进一步引发肠道其他部位MCs的活化, 二者通过正反馈调节作用, 从而诱发加重炎症及过敏反应. 感染是目前IBS较为明确的发病机制之一, 感染后IBS的发生率增加4倍, 约10% IBS患者发病前有急性胃肠炎病史[17,18]. 感染后IBS患者黏膜层内炎症介质增加, 导致MCs脱颗粒增多, 释放类胰蛋白酶, 作用于蛋白酶活化受体2(protease activated receptors 2, PAR-2), 释放P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽启动局部的神经源性介质, 导致化学敏感, 传递慢性疼痛. 慢性应激在IBS的发病中发挥着重要的作用, 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)与自主神经系统(autonomic nerves

system, ANS)和免疫系统参与了生理和心理应激后的神经生物整合应答. 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)可直接作用于MCs上的CRF受体, 激活MCs, 改变内脏感觉, 参与IBS中枢性疼痛放大和症状发作. 由上述可知, 饮食、感染、应激等导致的MCs异常活化脱颗粒均可导致内脏高敏性, 从而参与IBS的发病.

1.3 COX2-PGE2-EPs信号通路 环氧化酶(cyclooxygenases, COXs)又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是一种双功能酶, 兼具氧化酶和过氧化氢酶活性, 是催化花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转为前列腺素酶的关键酶. COX2为COX的诱生型同工酶, 在正常细胞中含量极低, 当细胞受到炎症刺激时, 其表达水平可升高至正常的80倍, 进而催化AA合成炎症介质前列腺素(prostaglandins, PGs), 造成炎症细胞浸润, 引起黏膜低度炎症. PGs包括PGI2、PGE2、PGF2、PGD2和血栓素A2(thromboxaneA2, TXA2)五大类, PGE2为含量最丰富的类花生酯脂质, 其对血管有广泛而持久的扩张作用, 是重要的致炎致痛介质. EPs受体是PGE2重要的受体之一, 为具有七次跨膜结构域的G蛋白耦联受体, 可分为EP1、EP2、EP3、EP4四种亚型, 每一种EP受体分别与不同的异源性三聚体Gα亚单位相结合, 激活下游不同的信号通路, 从而介导不同的生物学作用.

2 内脏高敏感性在IBS中的发病机制

慢性反复发作的腹痛为IBS患者主要临床表现之一, 疼痛的产生与内脏高敏感性密切相关. IBS患者高敏感可分为外周敏化和中枢敏化两个层面, 其敏感性的发生可分为以下几步: (1)肠壁外周感受器敏化: 损伤、炎症过程中, 肥大细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等可释放多种介质, 形成“炎症性致敏汤”, 作用于感觉神经末梢, 开放相应的离子通道, 引起细胞膜快速去极化, 敏化神经末梢, 提高对其他化学性和机械性刺激的兴奋性. 外周机制长时间可改变传入神经表型, 敏感化也因而被延长; (2)脊髓背角疼痛信号放大: 脊髓背根神经元(dorsal root ganglion, DRG)位于外周神经系统, 其内含有中小型神经元, 包括胞体及中枢突和外周突的纤维, 可感受和传递痛觉信息, 因此又被称为痛感受器或伤害性感受器, 其通过增加上行兴奋性神经传递和减弱下行抑制性神经传递双重作用参与了疼痛信号的放大; (3)中枢疼痛信号异常处理: 首先, 来自丘脑、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)或蓝斑等核团的增益信号可以促进神经发生可塑性改变, 增强增多突触连接[19]. 其次, 增益信号一方面在疼痛矩阵, 如前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、前扣带皮层(anterior cingulate, ACC)、杏仁核、岛叶等部位对疼痛进行异常处理, 放大不适感和与内脏疼痛相关的负面情绪[20,21]; 另一方面, 通过PAG和延髓头端腹内侧减弱下行疼痛抑制系统, 从而进一步加重IBS患者腹痛及腹部不适等相关症状[22]. 由上可知, IBS患者内脏高敏感性的发生与肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)及中枢神经系统(central nervous system, CNS)多层次相互作用关系密切, 是基于脑-肠、肠-脑紊乱的一种功能性胃肠病.

3 COX2-PGE2-EPs信号通路多方面协同作用的IBS内脏高敏感性

精神心理应激及黏膜低度炎症参与了IBS的发病, MCs活化在其中发挥重要作用. IBS的发生与MCs数量异常的相关性尚不明确, 但多数研究发现IBS患者活检组织上清液中含有较高水平的MCs介质, 表明MCs激活状态在IBS发生中至关重要. 应激激活中枢MCs, 释放的介质激活相应的神经元, 可直接导致中枢敏化. 一过性消化道炎症时, 肠黏膜内炎症介质与MCs胞内介质协同作用于MCs细胞膜表面的G蛋白藕联受体, 导致囊泡介质脱颗粒, 诱导PGE2限速酶COX2转录激活, 进而增加PGE2的合成[9]. MCs弥漫分布于整个肠黏膜及黏膜下层, 位于结肠MCs往往在靠近神经分布处5 mm以内释放PGE2[23], PGE2反过来作用于脊髓背根神经节中的EPs受体, 激活外周痛觉感受器, 降低伤害性感受器的阈值, 增强由机械或化学刺激释放的前感受介质作用, 敏化支配胃肠道的感觉神经纤维, 提高神经元的兴奋性, 由此便形成了MCs活化的COX2-PGE2-EPs信号通路从外周层面至中枢层面多方面协同作用的IBS内脏高敏感性.

3.1 外周敏化

3.1.1 PGE2-EP1/EP2对AH型神经元的兴奋作用: ENS由层次分明的神经结构组成, 其广泛分布于肠壁的黏膜下及肌间神经丛, 通过副交感神经、交感神经及DRG的初级感觉神经元与CNS组成反馈环路, 形成双向互动、交流. ENS约由5亿个神经元组成, 其数量丰富, 因而可独立地控制和调节胃肠道的消化和吸收, 被称为机体的第二脑或肠脑[24,25], 其内神经元可分为S型神经元和AH型神经元两大类, 后者因具有于动作电位发放后产生超极化而得名. AH型神经元发出突起至黏膜固有层, 具有牵张敏感性, 并且可被肠内分泌细胞所释放的各种化学物质激活, 炎症状态下, 其兴奋性显著升高. 相关研究表明[26], 在三硝基苯磺酸性结肠炎和回肠炎模型、变应原致敏等模型中, AH型神经元所表现出的高兴奋性可能是消化道炎症诱导神经可塑性的一致特征. COX酶存在两种不同的基因, COX1在多种细

胞类型中组成性表达, 而COX2在促炎性细胞因子诱导后表达, AH型神经元的兴奋依赖于COX2的激活[27], COX2激活后进一步导致PGE2升高, 稳定的PGE2通过EP1/EP2受体引发AH型神经元高兴奋性, 导致持续性超极化改变, 形成外周敏化.

3.1.2 PGE2-EP1/EP4对TRPV1活动的增强: 瞬时受体电位香草酸亚型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)为瞬时受体电位家族中的TRV亚型, 广泛分布于PNS的DRG中, 可被各种外源和内源性的物理、化学刺激激活, 并将信息传递至CNS, 介导伤害性疼痛、炎性痛、神经病理性疼痛, 参与伤害感受器敏化和各种疼痛状态, 是各种疼痛刺激的整合剂[28]. PGE2被认为是主要的促炎症前列腺素, 不仅直接使DRG神经元致敏, 而且还可通过增强辣椒素TRPV的活动诱发高敏反应. PGE2-EP1/EP4可通过增强TRPV1通道活性导致外周痛敏的发生, 机制可能涉及以下两方面: (1)降低DRG神经元TRPV1激活阈. 生理状态下, 温度超过43 ℃时TRPV1通道才能被激活. 体外实验表明[29], PGE2可以将小鼠DRG神经元激活阈降低至35 ℃及以下, 表明正常体温状态下TRPV1通道即可被激活. 有研究显示[30], TRPV1抑制剂可显著减弱PGE2诱导的突触传递作用, 表明TRPV1在PGE2介导的痛觉过敏中发挥着重要作用. (2)PGE2通过激活EP1/EP4受体亚型增加TRPV1从DRG神经元胞浆移至胞膜. 肠道黏膜低度炎症时, PGE2通过DRG中的EPs受体直接使伤害性感受器敏化, 引起外周致敏. Eps受体均属于G蛋白耦联受体亚型, EP1和EP4是介导PGE2诱导的TRPV1细胞表面运输外部化的主要亚型[31]. PGE2通过与EP1受体结合, 刺激EP1与Gq蛋白的偶联, 从而激活钙调节依赖的蛋白激酶II(camodulin-dependentproptein kinase Ⅱ, CaMKⅡ), 增加Ca^{2+}的流入, 促进TRPV1的输出, 同时释放SP、CGRP等致痛物质, 引起痛觉过敏和痛觉异常. 另外激活的EP1受体尚可通过PLC/ PKC/PKCe信号通路促进了TRPV1的外部化. EP4受体则通过增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 激活激酶A(protein kinase A, PKA), 促进ERK/MAPK磷酸化, 促进了TRPV1的外部化[31]. 由上可知PGE2通过降低外周DRG中TRPV1激活阈值、促进TRPV1的输出及外部化导致外周敏感性的发生.

3.1.3 PGE2-EP1/EP4对ASICs活动的增强: 酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)首次由Waldmann等[32]于1997年提出, 是一类电压非依赖的Amiloride敏感的上皮Na^+通道家族. 目前已知ASICs家族包括ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3、ASIC4、ASIC5共7个亚基[33]. 所有的ASICs亚基均广泛表达于CNS及PNS中[34], 其中ASIC1a、ASIC1b、ASIC2b位于DRG中, ASIC2a仅存在于大型DRG神经元中, ASIC3则主要分布于PVN的DRG中[35]. 因此, ASICs家族中大部分亚基在伤害性感受的传递过程中发挥重要作用. PGE2可通过EP1/EP4受体增强大鼠DRG神经元中ASICs的活动, 参与外周痛觉过敏反应[36]. PGE2为ASICs的激动剂, 黏膜低度炎症时, PGE2作为典型的炎症介质通过EP1/EP4受体增强DRG神经元中ASICs的功能活动, 导致Na^+内流, 细胞膜去极化, 感觉神经元兴奋性升高. 相关动物实验发现[37], 炎症状态下, 大鼠DRG中ASICs的mRNA表达增加, 以ASIC1a、ASIC2b和ASIC3最为显著. ASIC1a的mRNA主要表达在伤害性感觉神经元的小细胞上, 但炎症可以促进在大细胞内的表达, 其表达升高参与了脊髓可塑性, 而脊髓可塑性又是IBS内脏高敏性的另一重要机制[38]. 由上述可知, ASICs通过敏化DRG中的初级感觉神经元, 参与脊髓神经元可塑性从而介导IBS内脏高敏感性的发生. 另外有研究表明[38], ASICs通道是导致IBS内脏疼痛的中枢敏化的分子效应器的一部分. 综上, PGE2-EP1/EP4信号通路通过增强ASICs活动, 敏化初级感觉神经元, 从而参与了IBS内脏高敏感性的发生.

3.2 中枢敏化 慢性精神心理应激与IBS的发生有较强的相关性. 应激是指对躯体刺激或心理刺激作出的可干扰机体稳态的反应. 慢性心理应激可以引起内脏高敏感性, IBS患者腹痛症状在应激期间更为显著, 提示应激参与了IBS疼痛的中枢性放大[39]. 中枢MCs参与调节应激反应, 对各种免疫性及非免疫性内外环境刺激都非常敏感, 因而其表达、分布和活动水平的改变受各种生理和心理应激的影响[40]. 应激可激活HPA轴, 导致大鼠海马、下丘脑区域内MCs活化脱颗粒[41]. HPA轴和中枢MCs存在相互调节作用, CRF可以通过MCs膜受体使其脱颗粒, 中枢MCs脱颗粒又可以激活HPA轴反应, 释放PGE2, PGE2受体EP1、EP3分布在下丘脑室旁核(paraventricularnucleus, PVN)的神经纤维中, 由二者介导的途径可在一定程度上激活PVN中的神经元, 使神经元表现出高兴奋性[42]. 此外, EP1受体还参与了脑区杏仁核的激活[43]. 杏仁核是IBS中枢敏化的关键核团, 与人类的情绪、学习记忆等有关, 能够调节胃肠道功能, 可直接调控情绪刺激伴随的植物神经反应, 其通过将有害的内脏信号与焦虑、恐惧等行为和过度反应进行整合, 进而影响中枢疼痛矩阵中的多个核团, 另外, 其对调节胃肠道功能的脑干下行核团亦有作用[44]. 综上, 应激激活HPA轴, CRF刺激MCs活化脱颗粒, 释放活性物质PGE2, 作用于EP1/EP3受体, 从而引起CNS中PVN及杏仁核区域激活, 形成了IBS内脏高敏感性的中枢敏化, 促进了IBS患者慢性腹痛的发生.

4 结论

IBS发病机制复杂, 临床治疗缺乏特异性, 症状极易反复, 疾病迁延难愈. 内脏高敏感性在IBS的发病机制中作用确切. MCs活化脱颗粒参与IBS发病的相关研究已屡见不鲜, 但内脏高敏感性具体的信号通路尚未阐明. 本文阐述了MCs活化介导的COX2-PGE2-Eps信号通路从外周致敏到中枢敏化多维度介导的IBS内脏高敏感性, 进一步阐明了其可能的病理机制. 应用阻断疼痛信号传导的药物或许成为未来治疗的一个新方向, 新思路.

5 参考文献

1 Douglas A. Drossman, MD 罗马IV: 功能性胃肠病, 肠-脑互动异常. 北京: 科学出版社 2016: 616
2 Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 908-917 [PMID: 32702295 DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30217-X]
3 Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazziari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021; 160: 99-114.e3 [PMID: 32294476 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014]
4 Frändemark Å, Törnblom H, Jakobsson S, Simrén M. Work Productivity and Activity Impairment in Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Multifaceted Problem. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1540-1549 [PMID: 30254230 DOI: 10.1038/s41395-018-0262-x]
5 Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650 [PMID: 12641512 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x]
6 Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-1034 [PMID: 25199904 DOI: 10.1111/apt.12938]
7 Buono JL, Carson RT, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 35 [PMID: 28196491 DOI: 10.1186/s12955-017-0611-2]
8 Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 40-52 [PMID: 7797041 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90267-8]
9 Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E_2, Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology* 2020; 158: 2195-2207.e6 [PMID: 32084424 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.022]
10 Beaven MA. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur J Immunol* 2009; 39: 11-25 [PMID: 19130582 DOI: 10.1002/eji.200838899]
11 Uranga JA, Martínez V, Abalo R. Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use. *Molecules* 2020; 25 [PMID: 32962285 DOI: 10.3390/molecules25184314]
12 Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 1-7 [PMID: 24125568 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.018]
13 Santos J, Guilarte M, Alonso C, Malagelada JR. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 129-140 [PMID: 15764142 DOI: 10.1080/00365520410009410]
14 Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688 [PMID: 33049223 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8]
15 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
16 Schumann J, Basiouni S, Gück T, Fuhrmann H. Treating canine atopic dermatitis with unsaturated fatty acids: the role of mast cells and potential mechanisms of action. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2014; 98: 1013-1020 [PMID: 24628699 DOI: 10.1111/jpn.12181]
17 Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, Singh S, Grover M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-1054.e1 [PMID: 28069350 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039]
18 Card T, Enck P, Barbara G, Boeckxstaens GE, Santos J, Azpiroz F, Mearin F, Aziz Q, Marshall J, Spiller R. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 1245-1253 [PMID: 30288287 DOI: 10.1177/2050640618779923]
19 Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895-926 [PMID: 19712899 DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.012]
20 Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends Neurosci* 2012; 35: 629-637 [PMID: 22763295 DOI: 10.1016/j.tins.2012.06.002]
21 Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 577-585 [PMID: 22550986 DOI: 10.1586/ern.12.41]
22 Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60: 214-225 [PMID: 19146877 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.009]
23 Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, Bunnett NW, Grundy D, Corinaldesi R. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37 [PMID: 17241857 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039]
24 Wood JD. Enteric Nervous System (The Brain in The Gut). San Rafael, CA, USA: Morgan & Claypool Publishers, 2010
25 Furness JB. The Enteric Nervous System. Oxford, UK: Blackwell publishing, 2006
26 Brierley SM, Linden DR. Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 611-627 [PMID: 25001973 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.103]
27 Linden DR, Sharkey KA, Ho W, Mawe GM. Cyclooxygenase-2 contributes to dysmotility and enhanced excitability of myenteric AH neurones in the inflamed guinea pig distal colon. *J Physiol* 2004; 557: 191-205 [PMID: 15020692 DOI: 10.1113/

jphysiol.2004.062174]
28 Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 32: 9-15 [PMID: 27835802 DOI: 10.1016/j.coph.2016.10.002]
29 Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, Tominaga T, Narumiya S, Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain* 2005; 1: 3 [PMID: 15813989 DOI: 10.1186/1744-8069-1-3]
30 Asaoka R, Ohi Y, Miyazawa K, Goto S, Haji A. Involvement of presynaptic TRPV1 channels in prostaglandin E_2-induced facilitation of spontaneous synaptic transmission in the rat spinal trigeminal subnucleus caudalis. *Brain Res* 2019; 1715: 115-125 [PMID: 30898677 DOI: 10.1016/j.brainres.2019.03.015]
31 Ma W, St-Jacques B, Rudakou U, Kim YN. Stimulating TRPV1 externalization and synthesis in dorsal root ganglion neurons contributes to PGE2 potentiation of TRPV1 activity and nociceptor sensitization. *Eur J Pain* 2017; 21: 575-593 [PMID: 27739618 DOI: 10.1002/ejp.959]
32 Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature* 1997; 386: 173-177 [PMID: 9062189 DOI: 10.1038/386173a0]
33 Dulai JS, Smith ESJ, Rahman T. Acid-sensing ion channel 3: An analgesic target. *Channels (Austin)* 2021; 15: 94-127 [PMID: 33258401 DOI: 10.1080/19336950.2020.1852831]
34 Zeisel A, Hochgerner H, Lönnerberg P, Johnsson A, Memic F, van der Zwan J, Häring M, Braun E, Borm LE, La Manno G, Codeluppi S, Furlan A, Lee K, Skene N, Harris KD, Hjerling-Leffler J, Arenas E, Ernfors P, Marklund U, Linnarsson S. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell* 2018; 174: 999-1014.e22 [PMID: 30096314 DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.021]
35 Schuhmacher LN, Smith ES. Expression of acid-sensing ion channels and selection of reference genes in mouse and naked mole rat. *Mol Brain* 2016; 9: 97 [PMID: 27964758 DOI: 10.1186/s13041-016-0279-2]
36 Zhou YM, Wu L, Wei S, Jin Y, Liu TT, Qiu CY, Hu WP. Enhancement of acid-sensing ion channel activity by prostaglandin E2 in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 2019; 1724: 146442 [PMID: 31513790 DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146442]
37 Voilley N, de Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci* 2001; 21: 8026-8033 [PMID: 11588175 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-20-08026.2001]
38 Matricon J, Gelot A, Etienne M, Lazdunski M, Muller E, Ardid D. Spinal cord plasticity and acid-sensing ion channels involvement in a rodent model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pain* 2011; 15: 335-343 [PMID: 20888277 DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.08.005]
39 Douglas A.Drossman. 罗马IV: 功能性胃肠病, 肠-脑互动异常. 北京: 科学出版社 2016: 66
40 Gellera C, Colombrita C, Ticozzi N, Castellotti B, Bragato C, Ratti A, Taroni F, Silani V. Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2008; 9: 33-40 [PMID: 18087731 DOI: 10.1007/s10048-007-0111-3]
41 Joshi A, Page CE, Damante M, Dye CN, Haim A, Leuner B, Lenz KM. Sex differences in the effects of early life stress exposure on mast cells in the developing rat brain. *Horm Behav* 2019; 113: 76-84 [PMID: 31054843 DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.04.012]
42 Lv L, Bai D, Ma Y, Liu K, Ma Y. The PGE2 receptor EP3 plays a positive role in the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuronal activity in the hypothalamus under immobilization stress. *Brain Res Bull* 2020; 168: 45-51 [PMID: 33370588 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.014]
43 Matsuoka Y, Furuyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Tanaka Y, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotropic hormone response to bacterial endotoxin in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4132-4137 [PMID: 12642666 DOI: 10.1073/pnas.0633341100]
44 Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of the amygdala. *Front Neurosci* 2009; 3: 47 [PMID: 20582274 DOI: 10.3389/neuro.21.002.2009]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.312

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 312-318
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

MSCs–肠道菌群相互调控关系在IBD治疗中的作用

刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚

刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市050035

刘爱茹, 医师, 主要研究方向为急性胰腺炎和炎症性肠病.

作者贡献分布: 此文由刘爱茹写作完成, 杨少鹏查阅文献提出建议, 张晓岚审校.

通讯作者: 张晓岚, 主任医师, 050035, 河北省石家庄市黄河大道80号, 河北医科大学第二医院消化内科. xiaolanzh@126.com

收稿日期: 2021–01–20
修回日期: 2021–02–02
接受日期: 2021–03–02
在线出版日期: 2021–03–28

Effects of interaction between mesenchymal stem cells and gut microbiota in treatment of inflammatory bowel disease

Ai-Ru Liu, Shao-Peng Yang, Xiao-Lan Zhang

Ai-Ru Liu, Shao-Peng Yang, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China

Corresponding author: Xiao-Lan Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, No. 80 Huanghe Avenue, Shijiazhuang 050035, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2021-01-20
Revised: 2021-02-02
Accepted: 2021-03-02
Published online: 2021-03-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is considered a chronic recurrent non-specific enteropathy whose etiology and pathology have yet been fully elucidated. Abnormal immune regulation between gut microbiota and the intestinal mucosa plays a crucial role in the development of IBD. Accordingly, intestinal microecological therapy to correct the imbalance of gut microbiota has important clinical significance. The application of mesenchymal stem cells (MSCs) in IBD has shown a promising therapeutic prospect based on its ability of immunosuppression and tissue repair, and more importantly, MSCs contribute to restoring the diversity and abundance of gut microbiota. And in the same way, gut microbiota produces indispensable effects in regulating the functional activities of MSCs. Therefore, the combined application of MSCs and intestinal microecological therapy may lead to higher clinical remission rates in the context of IBD. This paper reviews the characteristics of gut microbiota in IBD, the current status of microbe-targeted therapies, the gut microbiota-intestinal mucosal epithelium interaction, and the effects of interaction between MSCs and gut microbiota interaction in the treatment of IBD, with an aim to provide meaningful guidance for the further investigation of MSCs-gut microbiota interaction in this new field.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Mesenchymal stem cells; Intestinal mucosa epithelium

Citation: Liu AR, Yang SP, Zhang XL. Effects of interaction between mesenchymal stem cells and gut microbiota in treatment of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 312-318
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/312.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.312

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种慢性复发性非特异性肠道疾病, 其病因和发病机制尚未完全阐明. 研究证实肠道菌群与肠粘膜之间

异常的免疫调控在IBD的发生发展中起着决定性作用, 纠正菌群失调的肠道微生态疗法对IBD的治疗有着重要的临床意义. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在IBD的应用中显示出积极的治疗前景, 其有望成为IBD的新兴治疗手段. MSCs除了免疫抑制、组织修复的作用以外, 还有助于恢复正常肠道菌群的多样性及丰度, 同时, 肠道菌群对MSCs的功能活动同样起着重要的调控作用. 因此在IBD的环境背景下, MSCs与肠道微生态疗法的联合应用可能会取得更好的临床治疗效果. 本文就IBD肠道菌群特征及菌群靶向治疗现状, 肠道菌群与宿主肠粘膜上皮之间以及MSCs与肠道菌群之间的相互调控关系在IBD治疗中的作用做一综述, 可为探究MSCs-肠道菌群相互作用提供重要指导意义.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 间充质干细胞; 肠黏膜上皮

核心提要: 肠道菌群失调是炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)发病的重要因素, 微生态疗法对IBD治疗有重要意义. MSCs除了免疫调控还有助于重塑肠道菌群, 同时菌群对MSCs也起着重要调控作用. 因此在IBD环境背景下, MSCs与微生态疗法的联合应用可能会取得更好的临床效果.

文献来源: 刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚. MSCs-肠道菌群相互调控关系在IBD治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 312-318
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/312.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.312

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一种慢性复发性非特异性肠道疾病, 其病因尚不十分明确, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 该病病程长, 复发率高, 容易出现局部及全身并发症, 严重影响患者的生活质量. 目前, 肠道菌群在IBD的免疫发病机制中的作用已经被广泛证实. 肠道菌群失调是肠屏障功能受损、免疫稳态破坏的重要促发因素, 还可能是IBD发生以及慢性化的决定性事件[1]. 因此以纠正菌群失调为基础的微生态疗法如益生菌、益生元、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等均显示出一定的积极疗效[2], 但仍面临着严峻的挑战. MSCs因其强大的免疫抑制、组织修复等作用, 在IBD中的治疗前景越来越被证实. 近年来研究发现MSCs有助于恢复正常肠道菌群, 重建肠道微生态, 促进疾病缓解, 同时肠道菌群对MSCs的功能活动同样起着重要的调控作用[3]. 因此, MSCs与肠道微生态疗法的联合应用可能会引起IBD患者更高的临床缓解率[3].

1 肠道菌群-肠粘膜上皮相互调控作用

肠道微生物主要包括细菌、病毒、真菌、寄生虫, 其中细菌数量巨大, 约为10^{14} CFUs/mL, 在与IBD发病关系中的研究最为广泛[4]. 肠道菌群主要包括四大菌门, 即厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门. 生理情况下, 肠道菌群和肠粘膜上皮之间保持着互利共生的关系, 共同维持着肠道稳态的平衡.

1.1 肠道菌群对肠粘膜上皮功能的调控 肠道菌群对宿主肠道呈现出重要的代谢、免疫和肠上皮保护功能. 在代谢方面, 菌群分解低聚糖, 合成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 如丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐, 为肠上皮细胞提供丰富的能量来源[5]. 同时, 肠道菌群还能合成维生素B、维生素K、烟酸、生物素和叶酸, 以及促进胆汁酸的肠肝循环, 调控物质代谢[6]. 在免疫方面, 肠道菌群通过产生微生物相关分子模式, 被肠粘膜上皮细胞和免疫细胞特异性受体识别, 如Toll样受体(toll-like receptors, TLR)和Nod样受体(nod-like receptors, NLR), 参与肠道的固有免疫和适应性免疫调节[7]. 肠道共生菌群及其相关代谢产物, 如SCFAs、吲哚等可以诱导树突状细胞分泌转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白介素10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子, 进而调控肠道调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的增殖分化, 维持Tregs/Th17细胞之间的动态平衡, 抑制肠道免疫炎症反应的发生, 同时诱导B细胞向产生免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的浆细胞的转换, 参与细胞免疫和体液免疫调节[2]. 在肠粘膜上皮保护方面, 肠道菌群通过影响上皮细胞的再生、凋亡以及紧密连接(tight junction, TJ)的表达和功能, 维护肠粘膜上皮的完整性. 多项研究表明[8,9], 肠道菌群可以引起无菌动物肠上皮形态和结构的改变. 无菌实验动物口服非致病性大肠杆菌和其他共生菌, 可以诱发隐窝上皮细胞的增殖, 肠绒毛的凋亡, 并促进损伤肠上皮的增生修复[9,10]. 同时肠道共生菌群对TJ屏障显示出积极的保护作用, 从而增强上皮对病原体的抵抗力, 降低病原体的肠道通透性, 减少菌群移位, 预防炎症反应的发生[11]. 在DSS诱导的结肠炎实验动物模型中, 益生菌可通过上调TJ蛋白的表达, 恢复肠道屏障功能, 降低肠道菌群的通透移位率[12]. 此外, 体外研究表明, 细菌代谢产物SCFAs也可以通过活化蛋白激酶途径调节TJ的合成, 从而增加肠粘膜上皮的完整性[13].

1.2 肠粘膜上皮对肠道菌群的调控 宿主为了与肠道菌

群维持稳态的关系, 需通过多种机制限制菌群与肠粘膜上皮表面的接触, 减少病原体的通透移位, 预防炎症反应的激活.

宿主肠粘膜通过粘液分泌, 释放抗菌肽和免疫球蛋白等机制限制潜在的有害病原体接触肠粘膜上皮表面[14,15]. 肠粘膜上皮表面分布着主要由杯状细胞分泌的粘蛋白2(mucin 2, MUC2)构成的粘液凝胶层[16]. 在大肠的肠上皮表面存在着两层明显不同的黏液层: 外层包含大量黏液寄生菌, 而靠近上皮的内层则几乎处于无菌状态[17]. 内黏液层为肠粘膜上皮提供了一个强大的物理屏障, 也成为了抗菌肽和免疫球蛋白的重要依附支架[18]. 小肠则缺乏界限清楚的内黏液层, 但含有大量的潘氏(Paneth)细胞, 其位于隐窝的底部, 富含抗菌分子. 在细菌信号的刺激下, Paneth细胞可以向肠腔释放抗菌分子, 如防御素, 以抑制细菌的聚集黏附[19]. 同时, 小肠的上皮细胞尚可分泌抗菌凝集素, 积聚在黏液层, 以阻止菌群和肠粘膜上皮表面的接触[20].

分泌型IgA在维持肠道微生态平衡中发挥着重要作用. IgA主要通过T细胞依赖性和非依赖性的调控方式由消化道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissues, GALTs)中的浆细胞产生. 大量的多聚体IgA穿过上皮细胞分泌进入肠腔, 通过包裹细菌并与其抗原及毒素相结合, 抑制病原菌的生长, 稳定共生菌的丰度, 维护菌群多样性[21]. Forkhead家族的转录因子Foxp3是Tregs表达的特征性标志分子, Foxp3+Tregs在调控IgA的分泌中起着重要作用. 研究发现肠黏膜Foxp3+Tregs可通过TGF-β促进GALTs(尤其PP淋巴结)对IgA的选择性分泌[22], 高亲和力分泌型IgA可以特异性结合致病菌抗原靶位抑制其生长, 并阻止其对肠粘膜上皮的黏附, 降低细菌的穿透率[23], 上调有益菌丰度, 尤其厚壁菌群的增加又可以促进Foxp3+Tregs的增殖分化以调节免疫稳态, 因此Tregs-IgA 轴在维持肠道免疫和菌群稳态平衡中扮演着重要角色[24]. 同时, 肠腔内大部分共生菌可通过与T细胞非依赖性IgA结合以维持其在肠腔内的稳定定植[21].

此外, IL-22在介导肠粘膜上皮屏障和宿主抗菌防御功能上也发挥着重要作用[25]. IL-22可由固有免疫和适应性免疫细胞分泌, 通过诱导抗菌肽的表达抑制产碱杆菌属[26]、分节丝状菌等有害菌的增殖扩张, 同时在预防Th17细胞介导的结肠炎的发生中也发挥着重要作用[27].

因此, 肠道菌群和肠黏膜上皮之间相互调控, 彼此制约, 共同维持着宿主的稳态平衡. 该平衡一旦被打破, 将出现肠道微生态紊乱, 粘膜免疫系统激活, 进而导致IBD等多种炎症相关疾病的发生与发展.

2 IBD肠道菌群特征及菌群靶向治疗现状

目前的证据普遍支持菌群失调是引起IBD发生与发展的重要促发因素. 尽管尚无特异病原菌被普遍认为是IBD的病因, 但以往的研究结果指出, 与健康对照组相比, IBD患者肠道菌群失调, 细菌多样性降低, 正常存在于健康肠道中的拟杆菌门和厚壁菌门丰度下降, 而放线菌门和变形菌门等有害菌群显著升高[4]. 黏附性侵袭性大肠杆菌激活免疫炎症反应、损伤肠上皮的机制已经被明确, 大约30%-40%的回肠CD患者的肠道中可发现该菌[28]. 同时, 研究发现IBD患者肠道内耶尔森菌和艰难梭菌的比例明显上调[29,30], 且活动性CD患者外周血中副结核分枝杆菌的阳性率可高达68%[31]. 对肠黏膜标本研究结果显示, 与UC相比, CD肠道有益菌群的减少更为明显[32], 尤其回肠CD患者粪普拉梭杆菌显著减少[33], 这种细菌与手术后复发呈负相关, 而将该菌移植至慢性实验性结肠炎小鼠肠道内, 可减轻结肠炎症反应. 此外, 在IBD患者中尚观察到产生SCFA、吲哚等代谢产物的有益菌的数量明显减少, 如梭状芽孢杆菌、消化性链球菌等[34,35].

鉴于肠道菌群变化与IBD发生发展关系的重要性, 纠正菌群失调、改善肠道微生态对IBD患者的补救治疗具有重要临床意义. 目前以纠正菌群失调为靶标的微生态疗法如抗生素、益生菌、益生元、合生元等均显示出一定的辅助效果, 但其长期疗效和安全性并不确切[36]. FMT作为新兴的肠道微生态疗法, 为IBD患者的治疗也带来积极的前景, 在治疗活动期UC中疗效确切, 但远期耐受性和安全性仍不清楚, 且目前尚缺乏在CD中的治疗证据[36,37]. 因此, 如何重建肠道微生态仍是IBD治疗领域面临的重要问题.

3 MSCs-肠道菌群相互调控在IBD治疗中的作用

目前, 干细胞移植是IBD治疗领域的研究热点, 其中MSCs因其具有抑制炎症反应、调节免疫紊乱及促进黏膜组织修复等作用, 在IBD的基础和临床研究中均显示出积极的治疗效果[38-40], 有望成为IBD的新兴治疗手段. 目前MSCs在IBD中的机制研究主要集中在免疫调控方面, 其主要通过促进Tregs的增殖分化、抑制Th17的活性及促炎因子的分泌来维持肠黏膜免疫稳态, 抑制粘膜炎症反应的发生[41]. 近年来研究发现[3]MSCs有助于改善肠道菌群多样性及丰度, 重建肠道微生态, 而肠道菌群也可以调控MSCs的功能活动, 共同影响宿主免疫稳态的恢复.

3.1 MSCs对肠道菌群的影响

Yan等[42]研究表明, 人脐

间充质干细胞(human umbilical mesenchymal stem cells, HUMSCs)可以通过恢复肠道共生菌的多样性和丰度, 尤其是产短链脂肪酸的S24-7和毛螺菌科, 改善食物过敏小鼠的症状. 在急性肝损伤老鼠模型中, MSCs的植入可以改变厚壁菌门/拟杆菌门的比值, 上调乳杆菌属丰度, 增加上皮TJ蛋白ZO-1的表达, 且菌群基因功能预测分析提示MSCs移植小鼠的功能性生物标志物涉及了细胞运动、信号转导、膜转运以及脂类、辅因子、维生素等的代谢, 进一步表明MSCs的植入有利于维持肠道粘膜的生物学和内稳态, 减少细菌移位, 促进急性肝损伤的恢复[43]. Sun等[44]发现在脓毒症大鼠中, 肠道内产生脂多糖的埃希-志贺氏菌属比例增加, 而与调节肠黏膜厚度和维持肠道屏障功能相关的阿克曼菌丰度下降. 这些肠道微生物群的变化破坏了能量平衡, 加重了炎症反应, 降低了肠道屏障功能, 促进了肠道细菌的移位. 而脂肪来源的MSCs的植入使肠道有益菌比例增加, 有害菌比例减少, 恢复了肠道菌群多样性, 有利于脓毒症的改善, 从而为MSCs在脓毒症中的应用提供了潜在的治疗机制. 另一项研究发现HUMSCs的应用改善了小鼠关节炎症, 同时上调了肠道拟杆菌属与芽孢杆菌的丰度, 促进了色氨酸的代谢, 相关代谢产物吲哚等的增加可进一步调控Tregs/Th17细胞的平衡, 抑制免疫炎症反应, 此外尚观察到肠粘膜B细胞和IgA分泌增加, 进而对肠道菌群的调控又发挥重要作用[45]. 最新一项研究表明[46]在非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH)小鼠模型中, MSCs的应用可以维持拟杆菌属的水平, 上调梭状芽孢杆菌的丰度, 纠正肠道菌群失调, 同时改善菌群代谢紊乱, 因此MSCs可能通过调控肠道菌群影响肝-肠轴促进NASH的恢复. Tsuruhara等[47]发现脂肪来源的MSCs移植到老龄小鼠体内, 可以通过增加抗原特异性分泌型IgA的产生, 影响肠道菌群的构成, 促进小鼠粘膜免疫状态的恢复, 其可能与树突状细胞的功能调控有关. Nagashima等[48]最近发现肠上皮下间充质细胞可以调控分泌型IgA的产生, 诱导菌群多样性, 维持肠道微生态平衡, 即间接反应了MSCs调节肠道菌群的潜能.

此外, 在IBD的疾病模型中, 目前也有文献报道MSCs对肠道菌群的调控影响[49,50]. 2014年Mar等[49]在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中指出, 与DSS未治疗组相比, MSCs的应用对肠道菌群多样性的影响并不显著, 而益生菌VSL#3或联合MSCs可以明显改善肠道菌群多样性及构成. 而2018年另一项在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中的研究指出, 结肠炎小鼠肠道菌群发生了显著的改变, 变形菌门和拟杆菌属明显增加, 厚壁菌门显著减少, 诱导的多能干细胞或脂肪来源的MSCs应用后, 结肠炎小鼠肠道菌群的构成接近于健康正常小鼠水平, 肠道炎症明显缓解. 然而, 肠道菌群的改变是肠粘膜愈合改善的结果, 亦或肠粘膜愈合是肠道菌群改善的结果, 目前还不清楚[50]. 此外, 有研究表明[51], MSCs可增加致病菌的清除, 显著降低菌血症的发生率. 在慢性金黄色葡萄球菌感染的老鼠模型中, MSCs的静脉输注可以有效地控制炎症感染, 并发现其可通过分泌抗菌肽增加杀菌作用[52]. 而在大肠杆菌诱发的急性肺损伤或肺炎模型中, MSCs气管内移植后可以通过上调β-防御素2或抗菌蛋白lipocalin 2的分泌, 增加细菌的清除率[53,54]. Harman等[55]体外研究发现, 马来源的MSCs可以抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的生长, 并通过分泌抗菌肽破坏细菌细胞膜的完整性. 另一项研究表明[56], HUMSCs可以增加巨噬细胞的吞噬活性, 降低致病菌的负荷, 增加新生脓毒症鼠的存活率. 然而MSCs对肠道菌群的影响是否与细菌的清除增加有关值得进一步探索. 因此明确MSCs对肠道微生态的影响及机制将为其在IBD中的有效应用提供更加重要的理论依据.

3.2 *肠道菌群对MSCs的影响* MSCs可以通过表达功能性模式识别受体(TLR, NLR)感知微生物信号, 进而对其刺激做出反应[57-59]. 同时, MSCs在IBD等多种疾病治疗的应用中, 肠道菌群对MSCs的增殖分化、迁移和免疫调控等功能的发挥具有重要影响[59]. Xiao等[60]的研究指出无菌小鼠的骨髓MSCs的干性发生了明显变化, 将无特定病原体小鼠的肠道微生物移植入无菌小鼠, 发现骨髓MSCs的增殖分化能力恢复正常. 此外, 正常肠道菌群可以通过诱导T细胞凋亡和细胞因子的分泌来维持骨髓MSCs的免疫调控能力, 而在DSS诱导的实验性结肠炎小鼠模型中, 无菌小鼠来源的骨髓MSCs的植入对疾病无治疗作用[60]. Kol等[59]研究发现, 沙门氏菌可以显著抑制MSCs的迁移, 上调细胞表面分子CD54的表达以及IL-6、IL-8和前列腺素E2(Prostaglandin E2, PGE2)等细胞因子的分泌, 但并不影响MSCs的活性和增殖能力, 也并不诱导其抗原呈递表型的转换. 而其他体外研究报道, 感染了金黄色葡萄球菌[61]或幽门螺旋杆菌[62]的胃肠上皮细胞可以促进MSCs的炎症靶向迁移. 另有研究表明, 慢性缺氧可以引起慢性紫绀性心脏病儿童患者肠道菌群失调, 乳杆菌属丰度降低, D-半乳糖积聚, 诱发骨髓MSCs的早衰. 而在缺氧大鼠模型中, 补充干酪乳杆菌有助于MSCs功能的恢复[63]. 在酒精性肝炎的小鼠模型中, 与单独疗法相比, 鼠李糖乳杆菌联合骨髓MSCs疗法可以显著抑制肝脏炎症反应, 调节淋巴细胞亚群平衡, 改善肝炎的症状[64]. 在肠道菌群失调的1型糖尿病小鼠模型中, 脂肪来源的MSCs治疗糖尿病的作用减弱, 而应用抗生素纠正菌群失调, 上调双歧杆菌的丰度后可明显增强MSCs的治疗作用[65]. 此外, 肠道细菌代谢产物也

可以影响MSCs的功能, 如细菌代谢产物氧化三甲胺可以显著促进骨髓MSCs的成脂功能, 而降低骨生成, 加重骨质疏松的发生[66]; 而SCFAs则可以抑制绒毛膜来源MSCs的成脂分化功能, 减少脂肪的积聚[67]. 因此, 在接受MSCs进行治疗的疾病中, 肠道菌群可能与其他介质一起参与调节MSCs的功能表型, 影响MSCs的治疗作用, 但其直接的调控机制尚不清楚. 因此, 探究肠道菌群对MSCs功能的调控机制, 将为MSCs在IBD等疾病中的有效应用保驾护航.

综上, 肠道菌群与MSCs之间可相互调控, 影响彼此功能的发挥. 同时, 在IBD的治疗中, 肠道微生态疗法与MSCs对肠黏膜上皮均显示出相似的调控作用: 如恢复肠黏膜免疫稳态, 修复肠上皮屏障, 调节肠道菌群多样性等. 可见二者联合治疗可能会改善IBD患者的临床治疗反应率, 为患者的治疗提供新的思路[3].

4 结论

肠道菌群与肠黏膜上皮之间相互调控, 互利共生, 共同维持肠道微生态和免疫稳态的平衡. 肠道菌群失调与IBD发生发展的关系已经被证实. 靶向肠道菌群的微生态疗法, 已成为IBD重要的补救治疗措施, 但其尚处于起步阶段, 仍存在许多未知. MSCs在IBD中的积极治疗效果引起了广泛的关注. MSCs-肠道菌群的相互关系的研究更是作为一个新的、具有积极前景的研究领域崭露头角. MSCs可重建肠道微生态, 而肠道微生物可作为协同因子增强MSCs的功能活动, 尽管具体的调控机制以及特定调控菌群尚未明确, 但有研究显示, 在IBD的环境背景下, MSCs与肠道菌群疗法的联合应用可引起更高的临床缓解率. 因此, MSCs-肠道菌群的相互调控关系作为一个新的领域值得深入探索和研究.

5 参考文献

1 Miyoshi J, Chang EB. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res* 2017; 179: 38-48 [PMID: 27371886 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.002]
2 Amoroso C, Perillo F, Strati F, Fantini MC, Caprioli F, Facciotti F. The Role of Gut Microbiota Biomodulators on Mucosal Immunity and Intestinal Inflammation. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32429359 DOI: 10.3390/cells9051234]
3 Ocansey DKW, Wang L, Wang J, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W, Mao F. Mesenchymal stem cell-gut microbiota interaction in the repair of inflammatory bowel disease: an enhanced therapeutic effect. *Clin Transl Med* 2019; 8: 31 [PMID: 31872304 DOI: 10.1186/s40169-019-0251-8]
4 Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 2017; 152: 327-339.e4 [PMID: 27769810 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012]
5 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787-8803 [PMID: 26269668 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787]
6 Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 9-17 [PMID: 24251697 DOI: 10.1111/jgh.12294]
7 Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* 2016; 22: 458-478 [PMID: 27178527 DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003]
8 Shirkey TW, Siggers RH, Goldade BG, Marshall JK, Drew MD, Laarveld B, Van Kessel AG. Effects of commensal bacteria on intestinal morphology and expression of proinflammatory cytokines in the gnotobiotic pig. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 1333-1345 [PMID: 16946402 DOI: 10.1177/153537020623100807]
9 Willing BP, Van Kessel AG. Enterocyte proliferation and apoptosis in the caudal small intestine is influenced by the composition of colonizing commensal bacteria in the neonatal gnotobiotic pig. *J Anim Sci* 2007; 85: 3256-3266 [PMID: 17785595 DOI: 10.2527/jas.2007-0320]
10 Kozakova H, Kolinska J, Lojda Z, Rehakova Z, Sinkora J, Zakostelecka M, Splichal I, Tlaskalova-Hogenova H. Effect of bacterial monoassociation on brush-border enzyme activities in ex-germ-free piglets: comparison of commensal and pathogenic Escherichia coli strains. *Microbes Infect* 2006; 8: 2629-2639 [PMID: 16949322 DOI: 10.1016/j.micinf.2006.07.008]
11 Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology* 2019; 158: 267-280 [PMID: 31509239 DOI: 10.1111/imm.13117]
12 Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140-G1149 [PMID: 19221015 DOI: 10.1152/ajpgi.90534.2008]
13 Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol* 2017; 199: 2976-2984 [PMID: 28893958 DOI: 10.4049/jimmunol.1700105]
14 Macpherson AJ, Slack E, Geuking MB, McCoy KD. The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 145-149 [PMID: 19707762 DOI: 10.1007/s00281-009-0174-3]
15 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141 [PMID: 24679531 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011]
16 Arike L, Holmén-Larsson J, Hansson GC. Intestinal Muc2 mucin O-glycosylation is affected by microbiota and regulated by differential expression of glycosyltranferases. *Glycobiology* 2017; 27: 318-328 [PMID: 28122822 DOI: 10.1093/glycob/cww134]
17 Hansson GC, Johansson ME. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Gut Microbes* 2010; 1: 51-54 [PMID: 21327117 DOI: 10.4161/gmic.1.1.10470]
18 McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 265-278 [PMID: 21407243 DOI: 10.1038/nrmicro2538]
19 Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20858-20863 [PMID: 19075245 DOI: 10.1073/pnas.0808723105]
20 Vaishnava S, Yamamoto M, Severson KM, Ruhn KA, Yu X, Koren O, Ley R, Wakeland EK, Hooper LV. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science* 2011; 334: 255-258 [PMID: 21998396 DOI: 10.1126/science.1209791]
21 Bunker JJ, Bendelac A. IgA Responses to Microbiota.

Immunity 2018; 49: 211-224 [PMID: 30134201 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.011]
22 Cong Y, Feng T, Fujihashi K, Schoeb TR, Elson CO. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19256-19261 [PMID: 19889972 DOI: 10.1073/pnas.0812681106]
23 Okai S, Usui F, Ohta M, Mori H, Kurokawa K, Matsumoto S, Kato T, Miyauchi E, Ohno H, Shinkura R. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8: 486-492 [PMID: 28384049 DOI: 10.1080/19490976.2017.1310357]
24 Feng T, Elson CO, Cong Y. Treg cell-IgA axis in maintenance of host immune homeostasis with microbiota. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 589-592 [PMID: 21111079 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.016]
25 Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 21-38 [PMID: 24378801 DOI: 10.1038/nrd4176]
26 Caruso R, Mathes T, Martens EC, Kamada N, Nusrat A, Inohara N, Núñez G. A specific gene-microbe interaction drives the development of Crohn's disease-like colitis in mice. *Sci Immunol* 2019; 4 [PMID: 31004013 DOI: 10.1126/sciimmunol.aaw4341]
27 Qiu J, Guo X, Chen ZM, He L, Sonnenberg GF, Artis D, Fu YX, Zhou L. Group 3 innate lymphoid cells inhibit T-cell-mediated intestinal inflammation through aryl hydrocarbon receptor signaling and regulation of microflora. *Immunity* 2013; 39: 386-399 [PMID: 23954130 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.002]
28 Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, Barnich N, Ng SC, Colombel JF. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut* 2018; 67: 574-587 [PMID: 29141957 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314903]
29 Knyazev OV, Kagramanova AV, Chernova ME, Korneeva IA, Parfenov AI. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Ter Arkh* 2018; 90: 32-36 [PMID: 30701812 DOI: 10.26442/terarkh2018901132-36]
30 Lamps LW, Madhusudhan KT, Havens JM, Greenson JK, Bronner MP, Chiles MC, Dean PJ, Scott MA. Pathogenic Yersinia DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 220-227 [PMID: 12548169 DOI: 10.1097/00000478-200302000-00011]
31 Nazareth N, Magro F, Machado E, Ribeiro TG, Martinho A, Rodrigues P, Alves R, Macedo GN, Gracio D, Coelho R, Abreu C, Appelberg R, Dias C, Macedo G, Bull T, Sarmento A. Prevalence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Escherichia coli in blood samples from patients with inflammatory bowel disease. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204: 681-692 [PMID: 25994082 DOI: 10.1007/s00430-015-0420-3]
32 Yilmaz B, Juillerat P, Øyås O, Ramon C, Bravo FD, Franc Y, Fournier N, Michetti P, Mueller C, Geuking M, Pittet VEH, Maillard MH, Rogler G; Swiss IBD Cohort Investigators, Wiest R, Stelling J, Macpherson AJ. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med* 2019; 25: 323-336 [PMID: 30664783 DOI: 10.1038/s41591-018-0308-z]
33 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
34 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
35 Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d'Hennezel E, Annand JW, Heim CE, Krastel P, Schmitt EK, Omar AS, Creasey EA, Garner AL, Mohammadi S, O'Connell DJ, Abubucker S, Arthur TD, Franzosa EA, Huttenhower C, Murphy LO, Haiser HJ, Vlamakis H, Porter JA, Xavier RJ. Indoleacrylic Acid Produced by Commensal Peptostreptococcus Species Suppresses Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 25-37.e6 [PMID: 28704649 DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.007]
36 Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 411-426 [PMID: 32005980 DOI: 10.1038/s41577-019-0268-7]
37 Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017; 8: 238-252 [PMID: 28609251 DOI: 10.1080/19490976.2017.1290757]
38 Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, Dignass A, Nachury M, Ferrante M, Kazemi-Shirazi L, Grimaud JC, de la Portilla F, Goldin E, Richard MP, Leselbaum A, Danese S; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1281-1290 [PMID: 27477896 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31203-x]
39 Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, Kooy-Winkelaar EM, Koning F, Zwaginga JJ, Fidder HH, Verhaar AP, Fibbe WE, van den Brink GR, Hommes DW. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010; 59: 1662-1669 [PMID: 20921206 DOI: 10.1136/gut.2010.215152]
40 Xu J, Wang X, Chen J, Chen S, Li Z, Liu H, Bai Y, Zhi F. Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics* 2020; 10: 12204-12222 [PMID:33204338 DOI:10.7150/thno.47683]
41 Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, Wang Y. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 493-507 [PMID: 29895977 DOI: 10.1038/s41581-018-0023-5]
42 Yan N, Xu J, Zhao C, Wu Y, Gao F, Li C, Zhou W, Xiao T, Zhou X, Shao Q, Xia S. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate the enteropathy of food allergies in mice. *Exp Ther Med* 2018; 16: 4445-4456 [PMID: 30546392 DOI: 10.3892/etm.2018.6763]
43 Dong X, Feng X, Liu J, Xu Y, Pan Q, Ling Z, Yu J, Yang J, Li L, Cao H. Characteristics of Intestinal Microecology during Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Mouse Acute Liver Injury. *Stem Cells Int* 2019; 2019: 2403793 [PMID: 30867666 DOI: 10.1155/2019/2403793]
44 Sun J, Ding X, Liu S, Duan X, Liang H, Sun T. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury and improve the gut microbiota in septic rats. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 384 [PMID: 32894198 DOI: 10.1186/s13287-020-01902-5]
45 Li X, Lu C, Fan D, Lu X, Xia Y, Zhao H, Xu H, Zhu Y, Li J, Liu H, Xiao C. Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells Display Therapeutic Potential in Rheumatoid Arthritis by Regulating Interactions Between Immunity and Gut Microbiota via the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 131 [PMID: 32232043 DOI: 10.3389/fcell.2020.00131]
46 Yang Z, Xia Q, Lu D, Yue H, Zhang J, Li Y, Zhang B, Li X, Cao M. Human mesenchymal stem cells treatment improved hepatic lesions and reversed gut microbiome disorder in non-alcoholic

steatohepatitis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21660-21673 [PMID: 33168782 DOI: 10.18632/aging.103962]
47 Yin Y, Zhou D. Organoid and Enteroid Modeling of Salmonella Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 102 [PMID: 29670862 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00102]
48 Nagashima K, Sawa S, Nitta T, Tsutsumi M, Okamura T, Penninger JM, Nakashima T, Takayanagi H. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and diversify gut microbiota. *Nat Immunol* 2017; 18: 675-682 [PMID: 28436956 DOI: 10.1038/ni.3732]
49 Mar JS, Nagalingam NA, Song Y, Onizawa M, Lee JW, Lynch SV. Amelioration of DSS-induced murine colitis by VSL#3 supplementation is primarily associated with changes in ileal microbiota composition. *Gut Microbes* 2014; 5: 494-503 [PMID: 25144681 DOI: 10.4161/gmic.32147]
50 Soontararak S, Chow L, Johnson V, Coy J, Wheat W, Regan D, Dow S. Mesenchymal Stem Cells (MSC) Derived from Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC) Equivalent to Adipose-Derived MSC in Promoting Intestinal Healing and Microbiome Normalization in Mouse Inflammatory Bowel Disease Model. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7: 456-467 [PMID: 29635868 DOI: 10.1002/sctm.17-0305]
51 Saeedi P, Halabian R, Fooladi AAI. Mesenchymal stem cells preconditioned by staphylococcal enterotoxin B enhance survival and bacterial clearance in murine sepsis model. *Cytotherapy* 2019; 21: 41-53 [PMID: 30477894 DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.11.002]
52 Johnson V, Webb T, Norman A, Coy J, Kurihara J, Regan D, Dow S. Activated Mesenchymal Stem Cells Interact with Antibiotics and Host Innate Immune Responses to Control Chronic Bacterial Infections. *Sci Rep* 2017; 7: 9575 [PMID: 28851894 DOI: 10.1038/s41598-017-08311-4]
53 Sung DK, Chang YS, Sung SI, Yoo HS, Ahn SY, Park WS. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against Escherichia coli is mediated by secretion of beta- defensin- 2 via toll- like receptor 4 signalling. *Cell Microbiol* 2016; 18: 424-436 [PMID: 26350435 DOI: 10.1111/cmi.12522]
54 Gupta N, Krasnodembskaya A, Kapetanaki M, Mouded M, Tan X, Serikov V, Matthay MA. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine Escherichia coli pneumonia. *Thorax* 2012; 67: 533-539 [PMID: 22250097 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201176]
55 Harman RM, Yang S, He MK, Van de Walle GR. Antimicrobial peptides secreted by equine mesenchymal stromal cells inhibit the growth of bacteria commonly found in skin wounds. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 157 [PMID: 28676123 DOI: 10.1186/s13287-017-0610-6]
56 Zhu Y, Xu L, Collins JJP, Vadivel A, Cyr-Depauw C, Zhong S, Mense L, Möbius MA, Thébaud B. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells Improve Survival and Bacterial Clearance in Neonatal Sepsis in Rats. *Stem Cells Dev* 2017; 26: 1054-1064 [PMID: 28401804 DOI: 10.1089/scd.2016.0329]
57 Delarosa O, Dalemans W, Lombardo E. Toll-like receptors as modulators of mesenchymal stem cells. *Front Immunol* 2012; 3: 182 [PMID: 22783256 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00182]
58 Kim HS, Shin TH, Yang SR, Seo MS, Kim DJ, Kang SK, Park JH, Kang KS. Implication of NOD1 and NOD2 for the differentiation of multipotent mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood. *PLoS One* 2010; 5: e15369 [PMID: 21042538 DOI: 10.1371/journal.pone.0015369]
59 Kol A, Foutouhi S, Walker NJ, Kong NT, Weimer BC, Borjesson DL. Gastrointestinal microbes interact with canine adipose-derived mesenchymal stem cells in vitro and enhance immunomodulatory functions. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 1831-1843 [PMID: 24803072 DOI: 10.1089/scd.2014.0128]
60 Xiao E, He L, Wu Q, Li J, He Y, Zhao L, Chen S, An J, Liu Y, Chen C, Zhang Y. Microbiota regulates bone marrow mesenchymal stem cell lineage differentiation and immunomodulation. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 213 [PMID: 28962644 DOI: 10.1186/s13287-017-0670-7]
61 Li Y, Liu YH, Li ZJ, Liu MY, Li YG, Jin H, Wang XL, Han WY, Suo J. Staphylococcus aureus infection of intestinal epithelial cells induces human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell migration. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 176-181 [PMID: 23123155 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.10.016]
62 Ferrand J, Lehours P, Schmid-Alliana A, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection of gastrointestinal epithelial cells in vitro induces mesenchymal stem cell migration through an NF-κB-dependent pathway. *PLoS One* 2011; 6: e29007 [PMID: 22216156 DOI: 10.1371/journal.pone.0029007]
63 Xing J, Ying Y, Mao C, Liu Y, Wang T, Zhao Q, Zhang X, Yan F, Zhang H. Hypoxia induces senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via altered gut microbiota. *Nat Commun* 2018; 9: 2020 [PMID: 29789585 DOI: 10.1038/s41467-018-04453-9]
64 Cai C, Chen DZ, Ge LC, Chen WK, Ye SS, Ye WW, Tao Y, Wang R, Li J, Lin Z, Wang XD, Xu LM, Chen YP. Synergistic effects of Lactobacillus rhamnosus culture supernatant and bone marrow mesenchymal stem cells on the development of alcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Transl Res* 2019; 11: 5703-5715 [PMID: 31632541]
65 Lv W, Graves DT, He L, Shi Y, Deng X, Zhao Y, Dong X, Ren Y, Liu X, Xiao E, Zhang Y. Depletion of the diabetic gut microbiota resistance enhances stem cells therapy in type 1 diabetes mellitus. *Theranostics* 2020; 10: 6500-6516 [PMID: 32483466 DOI: 10.7150/thno.44113]
66 Lin H, Liu T, Li X, Gao X, Wu T, Li P. The role of gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide in functional impairment of bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis disease. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1009 [PMID: 32953809 DOI: 10.21037/atm-20-5307]
67 Iván J, Major E, Sipos A, Kovács K, Horváth D, Tamás I, Bay P, Dombrádi V, Lontay B. The Short-Chain Fatty Acid Propionate Inhibits Adipogenic Differentiation of Human Chorion-Derived Mesenchymal Stem Cells Through the Free Fatty Acid Receptor 2. *Stem Cells Dev* 2017; 26: 1724-1733 [PMID: 28992793 DOI: 10.1089/scd.2017.0035]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): 319-324

DOI: 10.11569/wcjd.v29.i6.319

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的变化及其临床意义

王 洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍

王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 湖州市第三人民医院呼吸消化科 浙江省湖州市 313000

钟丽萍, 湖州市中心医院肿瘤内科 浙江省湖州市 313000

王洋, 主治医师, 研究方向位呼吸消化.

作者贡献分布: 本文综述由王洋完成; 文献资料查找由邹新梅与潘琴梅共同完成; 王洋与钟丽萍审校.

通讯作者: 潘琴梅, 本科, 主任医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院呼吸消化科. yxq13142021@163.com

收稿日期: 2021-01-07
修回日期: 2021-01-20
接受日期: 2021-03-02
在线出版日期: 2021-03-28

Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection

Yang Wang, Xin-Mei Zou, Qin-Mei Pan, Li-Ping Zhong

Yang Wang, Xin-Mei Zou, Qin-Mei Pan, Department of Respiration and Digestion, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Li-Ping Zhong, Department of Oncology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin-Mei Pan, Bachelor, Chief Physician, Department of Respiration and Digestion, Huzhou Third People's Hospital, No. 2088 Tiaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. yxq13142021@163.com

Received: 2021-01-07
Revised: 2021-01-20
Accepted: 2021-03-02

Published online: 2021-03-28

Abstract

BACKGROUND

The correlation between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and gastric cancer has been widely recognized in the world. The abnormal expression of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway related factors is obvious in gastric cancer patients, suggesting that this pathway is closely related to the occurrence and development of gastric cancer. However, there is also a correlation between the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway and *H. pylori* infection in gastric cancer patients.

AIM

To investigate the clinical significance of changes of the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with gastric cancer infected by *H. pylori*.

METHODS

Eighty gastric cancer patients treated at Huzhou Third People's Hospital from October 2017 to October 2020 were selected as a study group, and 50 healthy ts volunteers were selected as a control group. The expression levels of TLR-4, NF-κB, and myeloid differentiation factor (MyD88) in PBMCs of gastric cancer patients with different pathological characteristics and *H. pylori* infection status were compared between the two groups, and the correlation between TLR-4, NF-κB, and MyD88 protein levels and *H. pylori* infection was analyzed.

RESULTS

Compared with the control group, the expression levels of TLR-4, NF-κB, and MyD88 in the study group were

significantly higher than those of the control group (P < 0.05). The expression of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway related molecules differed significantly in gastric cancer patients with different clinical stages, lymph node metastasis status, and depth of invasion (P < 0.05), and TLR4/MyD88/NF-κB expression differed significantly in different gender and age groups (P < 0.05). The expression of TLR-4, NF-κB, and MyD88 in the *H. pylori* positive group was significantly higher than that of the *H. pylori* negative group (P < 0.05). Pearson analysis showed that *H. pylori* infection was positively correlated with the expression of TLR-4, NF-κB, and MyD88 (r = 0.726, 0.684, and 0.631, P < 0.01).

CONCLUSION

The expression levels of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway related molecules in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with gastric cancer increase significantly, and are significantly different among groups with different pathological characteristics and parameters. It is speculated that *H. pylori* infection may participate in the occurrence and development of gastric cancer by inducing the abnormal expression of the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Gastric cancer; Pathological features; Peripheral blood; Monocytes; TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway

Citation: Wang Y, Zou XM, Pan QM, Zhong LP. Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(6): 319-324
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/319.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.319

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的相关性已经得到了世界范围内的普遍认可, 而TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关因子在胃癌患者中明显存在异常表达, 因此与胃癌的发生及发展存在密切关系, 但其是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间也存在相关性, 临床相关研究较少, 值得进一步研究.

目的

探究*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的变化及其临床意义.

方法

选取2017-10/2020-10于湖州市第三人民医院收治的80例胃癌患者作为研究组, 另外选择同期来我院进行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组. 比较两组受试者、不同病理特征胃癌患者以及胃癌*H. pylori*感染患者外周血单核细胞中TLR-4、核因子κB (NF-κB)和髓样分化因子(MyD88)蛋白表达水平, 并分析胃癌患者TLR-4、NF-κB和MyD88蛋白水平与*H. pylori*感染的相关性.

结果

与对照组相比较, 研究组TLR-4、NF-κB、MyD88表达均明显偏高, 差异均有统计学意义(P<0.05); 胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达比较, 差异均有统计学意义(P<0.05); 而不同性别、年龄的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 与*H. pylori*感染阴性相比较, *H. pylori*感染阳性TLR-4、NF-κB、MyD88表达均明显偏高, 差异均有统计学意义(P<0.05); Pearson检验发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF-κB、MyD88表达之间有正相关(r = 0.726、0.684、0.631, P<0.01).

结论

胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平存在显著差异, 推测*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF-κB信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 胃癌; 病理特征; 外周血; 单核细胞; TLR4/MyD88/NF-κB信号通路

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染被认为是影响胃癌发生、发展的最强危险因素, 而本文综述了*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF-κB信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展, 这为临床治疗提供一定的参考依据.

文献来源: 王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍. Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的变化及其临床意义. 世界华人消化杂志 2021; 29(6): 319-324
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/319.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i6.319

0 引言

胃癌是目前临床当中较常见、发病率较高的一种恶性肿瘤疾病, 在我国各类恶性肿瘤中发病率居首位[1]. 既往临床试验证实[2], 诱发胃癌起病的因素较多, 其中幽

门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与其发生及进展密切相关. *H. pylori*可介导CagA基因及对上皮细胞保护层具穿透能力的HtrA的蛋白酶等毒性因子表达和参与激活胃黏膜组织免疫及炎症反应, 进一步通过逃避肿瘤免疫以及促使生成新血管等途径对肿瘤细胞的转移、浸润、生长及血管生成等产生驱动作用. 然而, 整个过程当中所涉及的相关免疫细胞及细胞因子没有完全明确, 因此对于*H. pylori*感染性胃癌患者发病机制的深入研究对病情诊断、治疗以及预防均具有重大意义[3]. 近些年研究发现[4,5], TLR4作为固有免疫系统识别病原相关分子模式的主要受体之一, 与*H. pylori*识别和癌前病变密切相关, 且其信号通路上的其它重要分子NF-κB和MyD88也同样被认为参与了癌前病变的发生. 然而, 现阶段临床对TLR4/MyD88/NF-κB信号通路分子变化的研究多集中于免疫及炎症机制中所发挥的作用[6,7], 而关TLR-4、NF-κB和MyD88分子的这种变化是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间存在相关性尚不明确, 为此, 本研究通过探讨TLR-4、NF-κB和MyD88分子在*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞中的表达, 以期为临床预防和针对性治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-10/2020-10于我医院收治的80例胃癌患者作为研究组, 纳入标准: (1)均在术后经病理检查确诊为胃癌[8]; (2)半年内未用免疫调节剂进行治疗者; (3)入组前4 wk未进行抗*H. pylori*治疗; (4)血液标本取材前未行放疗、化疗及生物治疗; (5)患者及家属均自愿参加并签署知情同意书. 排除标准: (1)入院前1 mo曾服用过对指标检测结果可能产生影响的药物; (2)正在参与其他医学研究者; (3)临床资料不全, 如病理分型不明、临床数据缺失过多等; (4)合并其他恶性肿瘤性疾病; (5)合并相关病毒、细菌和真菌感染者. 研究组患者中, 男性45例, 女性35例; 年龄在30-75岁, 平均年龄为(49.95±7.87)岁. 另外选择同期来我院进行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组, 其中男性27例, 女性23例; 年龄在31-74岁, 平均年龄为(49.87±7.65)岁. 上述对象均未发生病例脱落, 两组研究对象基线资料差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子检测: 患者于入院时、健康体检者入组时次日6:00时空腹抽取外周静脉血2 mL, 外周血加入红细胞裂解液200 μL, 3000 r/min、4 ℃条件进行离心, 去除细胞核和少数未破碎的细胞产生的沉淀, 随后取上清高速离心获得细胞膜沉淀和含有细胞浆蛋白的上清, 然后通过优化的膜蛋白抽提试剂(Abbkine Scientific Co., Ltd., 货号: KTP3005)从沉淀中抽提获取膜蛋白. 采用Partec流式细胞术测定患者外周血单核细胞中TLR-4、NF-κB和MyD88蛋白的表达情况, 检测仪器为德国Partec公司生产的CyFlow® Cube8流式细胞仪. 主要试剂为藻红蛋白标记的TLR-4单克隆抗体(上海康朗生物科技有限公司, 货号: kl753Bo21)、别藻青蛋白标记的NF-κB单克隆抗体(上海泽叶生物科技有限公司, 货号: ZYR824Ra01)、MyD88多克隆抗体(美国Cedarlane公司, 货号: CLAS05-056)及其相应的同型对照抗体. 所有操作均根据试剂说明书进行.

1.2.2 *H. pylori*抗体的定性检测: 采用C-14呼气试验和改良Giemsa染色判定所纳入胃癌者*H. pylori*感染的情况, 改良Giemsa染色: 取适量石蜡切片, 厚度4 μm, 10%的福尔马林进行固定, 常规脱水及石蜡包埋处理置入2%的Giemsa染色剂中进行染色, 在油镜下(×1000)观察, 胃小凹及腺腔有“S”形分布的红色颗粒则为*H. pylori*阳性. C-14呼气试验: 餐后3 h以上或者空腹进行检查, 患者服用检测胶囊之后, 收集100 mL呼出气体, 采用C-14红外线能谱仪(德国费雪分析仪器公司产品)进行判定, 若其DOB值大于2.5则为*H. pylori*阳性. 若C-14呼气试验和改良Giemsa染色两种方法中任一实验结果显示为阳性的判定为*H. pylori*感染阳性, 两种方法均为阴性的则判定为阴性.

统计学处理 利用SPSS 20.0软件分析, 计量资料经正态性检验符合正态性分布, 以mean±SD表示. 进行两两比较时采用Dunnet-t检验, 组间各指标比较采用单因素方差分析. 计数资料采用率(%)表示, 应用χ^2检验分析. 胃癌患者*H. pylori*感染与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达之间的相关性采用Pearson相关性分析.

2 结果

2.1 两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较 与对照组相比较, 研究组TLR-4、NF-κB、MyD88表达均明显偏高, 差异均有统计学意义(P<0.05). 见表1.

2.2 不同病理特征胃癌患者TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子 胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达比较, 差异均有统计学意义(P<0.05); 而不同性别、年龄的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 见表2.

2.3 胃癌*H. pylori*感染患者TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较 与*H. pylori*感染阴性相比较, *H. pylori*感染阳性TLR-4、NF-κB、MyD88表达均明显偏高, 差

表 1　两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较(mean ± SD, %)

组别	TLR-4	NF-κB	MyD88
研究组(n = 80)	6.60 ± 2.34	6.64 ± 2.40	15.60 ± 5.69
对照组(n = 50)	0.95 ± 0.27	0.90 ± 0.22	9.69 ± 2.29
t	21.370	21.249	8.279
P	0.000	0.000	0.000

表 2　两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较(mean ± SD, %)

因素	例数	TLR-4	t值	P值	NF-κB	t值	P值	MyD88	t值	P值
性别									0.965	0.336
男	45	6.78 ± 2.50	0.768	0.444	6.83 ± 2.52	0.827	0.409	16.07 ± 6.09		
女	35	6.49 ± 2.27			6.51 ± 2.37			15.18 ± 5.57		
年龄									0.730	0.467
≥60岁	33	6.75 ± 2.51	0.607	0.545	6.80 ± 2.49	0.727	0.468	15.93 ± 6.00		
<60岁	47	6.52 ± 2.28			6.52 ± 2.38			15.26 ± 5.61		
TNM分期									10.001	0.000
Ⅰ－Ⅱ期	44	4.58 ± 1.83	8.569	0.000	4.72 ± 1.77	8.063	0.000	9.95 ± 3.11		
Ⅲ－Ⅳ期	36	8.07 ± 3.15			7.93 ± 3.09			19.84 ± 8.28		
淋巴结转移									10.514	0.000
无	28	4.26 ± 1.66	9.448	0.000	4.50 ± 1.70	8.776	0.000	9.61 ± 3.02		
有	52	8.20 ± 3.34			8.09 ± 3.24			20.07 ± 8.37		
浸润深度									7.351	0.000
T1-T2	34	4.73 ± 1.89	7.896	0.000	4.88 ± 1.83	7.333	0.000	10.80 ± 3.39		
T3-T4	46	7.89 ± 3.04			7.74 ± 2.97			17.73 ± 7.72		

异均有统计学意义(P<0.05). 见表3.

2.4 胃癌患者*H. pylori*感染与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达之间的相关性 Pearson检验发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF-κB、MyD88表达之间有正相关(r = 0.726、0.684、0.631, P<0.01).

3 讨论

世界卫生组织国际癌症研究机构认为*H. pylori*是导致胃癌发生发展的I类致癌因素, *H. pylori*感染后可引起胃黏膜的炎症反应, 导致细胞发生增殖及凋亡异常, 促进肠化和萎缩, 进而加快“正常胃黏膜-慢性萎缩性胃炎-不典型增生-胃癌”这一癌病进程[9]. 既往亦有大量临床研究证实[10-12], 胃癌患者血清及组织中*H. pylori*感染率均高于正常人群, 且其机体内相关免疫、炎症因子表达处于异常状态. 因此, 探究与*H. pylori*感染性胃癌发生、发展有关的标志物对于大规模筛查胃癌、早期诊断并及时治疗均具有重要意义[13].

目前疾病监测手段的不断更新, 更多的血清生物标记物应运而生, 关于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路与结直肠癌[14]、乳腺癌[15]和肝癌[16]等多种恶性肿瘤的关系研究已有一些报道, 大多专家学者研究发现这些恶性肿瘤患者外周血单核细胞中的TLR-4、MyD88、NF-κB水平均显著升高的现象, 同时还发现这种升高与炎性介质白细胞介素和血管内皮生长因子等呈现正相关, 亦与疾病的严重程度密切相关[17]. 有研究发现[18], TLR4和MyD88在大肠癌组织中的含量相较于其癌旁组织中的含量明显偏高, 且与患者的临床病理特征密切相关. 张子杰等[19]研究显示, 肝细胞癌组织中TLR4通路功能明显增强, 且其高表达可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移. 此类临床报告都直接指明TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在恶性肿瘤发生发展中具有重要作用[20]. 然而, 现阶段临床关注的焦点最集中在发病率较高的结直肠癌、乳腺癌, 对于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在*H. pylori*感染性胃癌中所扮演角色却鲜有报道. 本研究结果显示, 研究组TLR-4、NF-κB、MyD88表达明显高于对照组, 且*H. pylori*感染阳性者TLR-4、NF-κB、MyD88表达亦高于*H. pylori*感染阴性, 同时胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR-4、NF-κB、MyD88表达比较, 差异均有统计学意义(P<0.05), 这就提示了TLR4/MyD88/NF-κB信号通路激活不仅可能与胃癌

表 3　两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较(mean ± SD, %)

组别	TLR-4	NF-κB	MyD88
*H. pylori*感染阴性(n = 46)	5.58 ± 2.01	5.40 ± 1.89	12.70 ± 4.22
*H. pylori*感染阳性(n = 34)	7.69 ± 2.76	7.58 ± 2.96	17.20 ± 5.84
t	3.778	3.765	3.817
P	0.000	0.000	0.000

H. pylori: 幽门螺杆菌.

*H. pylori*感染的发生有关, 且与*H. pylori*感染性胃癌患者的临床病理进程密切相关. 另外, 进一步行一元线性回归分析发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF-κB、MyD88表达之间有正相关(r = 0.726、0.684、0.631, P<0.01), 提示TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平能够客观反映胃癌患者的*H. pylori*感染情况, 并且可考虑用于评价胃癌的严重程度.

4 结论

综上所述, 胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平存在显著差异, 推测*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF-κB信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展. 然而, 本研究也有一定的局限性, 如: (1)未能完全控制药物使用等混杂因素对结果的干扰; (2)纳入病例来源单一, 且缺少预后方面的分析; (3)医院条件有限使得样本量不够充足; 这些都可能是结果的潜在影响因素, 因此, 我们下一步的工作方向是进一步设置高质量的前瞻性实验, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持. 但即便有这些不足之处, 本文数据亦对临床探讨*H. pylori*感染性胃癌发病机制和指导临床工作具有重要意义.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和胃癌的发生发展密切相关. *H. pylori*可能通过两个方面引起细胞癌变: 一方面*H. pylori*本身产生的细胞毒素具有致突、致癌作用, 直接作用于感染部位后引起细胞恶变; 另一方面幽门螺旋杆菌感染导致的一个活跃的炎症微环境. TLR4/MyD88/NF-κB信号通路异常参与调控机体内多种炎性反应, 与肿瘤细胞的增殖、调亡等存在密切关系, 提示TLR4/MyD88/NF-κB信号通路可能在胃癌发病机制中发挥重要作用.

实验动机

*H. pylori*感染可加重胃黏膜的炎症反应, 促进肠化和萎缩, 进而加快癌变, 同样, 近年来的研究报告也发现, TLR4通过激活MyD88依赖性途径促进上皮修复, 而TLR4介导的修复作用也可能导致肿瘤进展, 但TLR4/MyD88/NF-κB信号通路是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间也存在相关性, 临床相关研究较少, 值得进一步研究.

实验目标

探讨TLR-4、NF-κB和MyD88分子在*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞中的表达, 证实其是否可客观反映胃癌患者的*H. pylori*感染情况, 或者可考虑用于评价胃癌的严重程度.

实验方法

选取符合入选标准的80例胃癌患者作为研究组, 另外选择同期来我院进行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组. 比较两组受试者、不同病理特征胃癌患者以及胃癌*H. pylori*感染患者外周血单核细胞中TLR-4、NF-κB和MyD88蛋白表达水平, 并分析胃癌患者TLR-4、NF-κB和MyD88蛋白水平与*H. pylori*感染的相关性.

实验结果

胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达水平存在显著差异.

实验结论

*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF-κB信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展, 监测其水平变化对于大规模筛查胃癌、早期诊断并及时治疗均具有重要意义.

展望前景

我们下一步的工作方向可能分为几个方面: (1)在整个研究环节精细控制药物使用等混杂因素对结果的干

扰; (2)对所纳入对象进行有效随访, 探究TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在胃癌*H. pylori*感染患者预后判断中的应用价值; (3)扩大样本容量并进行多中心取样, 进一步设置高质量的前瞻性实验, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持.

5 参考文献

1 Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, Terashima M, Kawabata R, Ito Y, Yoshikawa T, Kondo M, Kodera Y, Yoshida K. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. *BJS Open* 2017; 1: 165-174 [PMID: 29951619 DOI: 10.1002/bjs5.26]

2 李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才. 幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 18: 1083-1089 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i7.1083]

3 Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28-35 [PMID: 29089382 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605]

4 Kim KH, Jo MS, Suh DS, Yoon MS, Shin DH, Lee JH, Choi KU. Expression and significance of the TLR4/MyD88 signaling pathway in ovarian epithelial cancers. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 193 [PMID: 22985132 DOI: 10.1186/1477-7819-10-193]

5 Wang Z, Dong B, Feng Z, Yu S, Bao Y. A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway. *BMC Immunol* 2015; 16: 34 [PMID: 26032186 DOI: 10.1186/s12865-015-0100-5]

6 Cong L, Yang S, Zhang Y, Cao J, Fu X. DFMG attenuates the activation of macrophages induced by co-culture with LPC-injured HUVE-12 cells via the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. *Int J Mol Med* 2018; 41: 2619-2628 [PMID: 29484368 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3511]

7 Jiang N , Xie F , Guo Q , Chen L. The TLR4/MyD88/NF-κB pathway promotes inflammation in HPV-related cervical cancer cells. *Oncotarget* 2018; 19: 116-118 [DOI: 10.18632/oncotarget.24014]

8 陈锦霞, 单保恩, 李清靖, 刘英姿, 国丽茹, 高立平, 陈伟, 李巧霞. IL-17及其相关分子在胃癌组织中的表达和相关性分析. 肿瘤学杂志 2019; 42: 203-206 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B009]

9 万晶晶. 胃癌病因学的研究进展. 医学综述 2019; 20: 2542-2544 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.14.018]

10 Liu LP, Sheng XP, Shuai TK, Zhao YX, Li B, Li YM. Helicobacter pylori promotes invasion and metastasis of gastric cancer by enhancing heparanase expression. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4565-4577 [PMID: 30386106 DOI: 10.3748/wjg.v24.i40.4565]

11 Pormohammad A, Mohtavinejad N, Gholizadeh P, Dabiri H, Salimi Chirani A, Hashemi A, Nasiri MJ. Global estimate of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2019; 234: 1208-1218 [PMID: 30132888 DOI: 10.1002/jcp.27114]

12 Hu A, Li L, Hu C, Zhang D, Wang C, Jiang Y, Zhang M, Liang C, Chen W, Bo Q, Zhao Q. Serum Concentrations of 15 Elements Among Helicobacter Pylori-Infected Residents from Lujiang County with High Gastric Cancer Risk in Eastern China. *Biol Trace Elem Res* 2018; 186: 21-30 [PMID: 29502251 DOI: 10.1007/s12011-018-1283-4]

13 Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol* 2018; 9: 5 [PMID: 29403459 DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005]

14 Rafa H, Benkhelifa S, AitYounes S, Saoula H, Belhadef S, Belkhelfa M, Boukercha A, Toumi R, Soufli I, Moralès O, de Launoit Y, Mahfouf H, Nakmouche M, Delhem N, Touil-Boukoffa C. All-Trans Retinoic Acid Modulates TLR4/NF-κB Signaling Pathway Targeting TNF-α and Nitric Oxide Synthase 2 Expression in Colonic Mucosa during Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 7353252 [PMID: 28408791 DOI: 10.1155/2017/7353252]

15 Rajput S, Boral D, Ran S. Abstract 1700: TLR4 as a novel determinant of paclitaxel response in metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1700-1700

16 Tsukamoto H, Mishra L, Machida K. Alcohol, TLR4-TGF-β antagonism, and liver cancer. *Hepatol Int* 2014; 8 Suppl 2: 408-412 [PMID: 26201318 DOI: 10.1007/s12072-013-9489-1]

17 Hassan NF, Nada SA, Hassan A, El-Ansary MR, Al-Shorbagy MY, Abdelsalam RM. Saroglitazar Deactivates the Hepatic LPS/TLR4 Signaling Pathway and Ameliorates Adipocyte Dysfunction in Rats with High-Fat Emulsion/LPS Model-Induced Non-alcoholic Steatohepatitis. *Inflammation* 2019; 42: 1056-1070 [PMID: 30737662 DOI: 10.1007/s10753-019-00967-6]

18 Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, Kudo E, Shimada M, Sano T. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 908-915 [PMID: 20145615 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605558]

19 张子杰, 袁征, 闫振宇. 肝细胞癌组织中TLR4、MyD88、NF-kB表达量及其与临床病理特征的相关性分析. 中国现代医学杂志 2017; 13: 515-517 [DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2017.04.011]

20 Chen CY, Kao CL, Liu CM. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30213077 DOI: 10.3390/ijms19092729]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2021年3月28日; 29(6): I-V

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

https://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk

http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05和^{f}P<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, t = 4.56 *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.