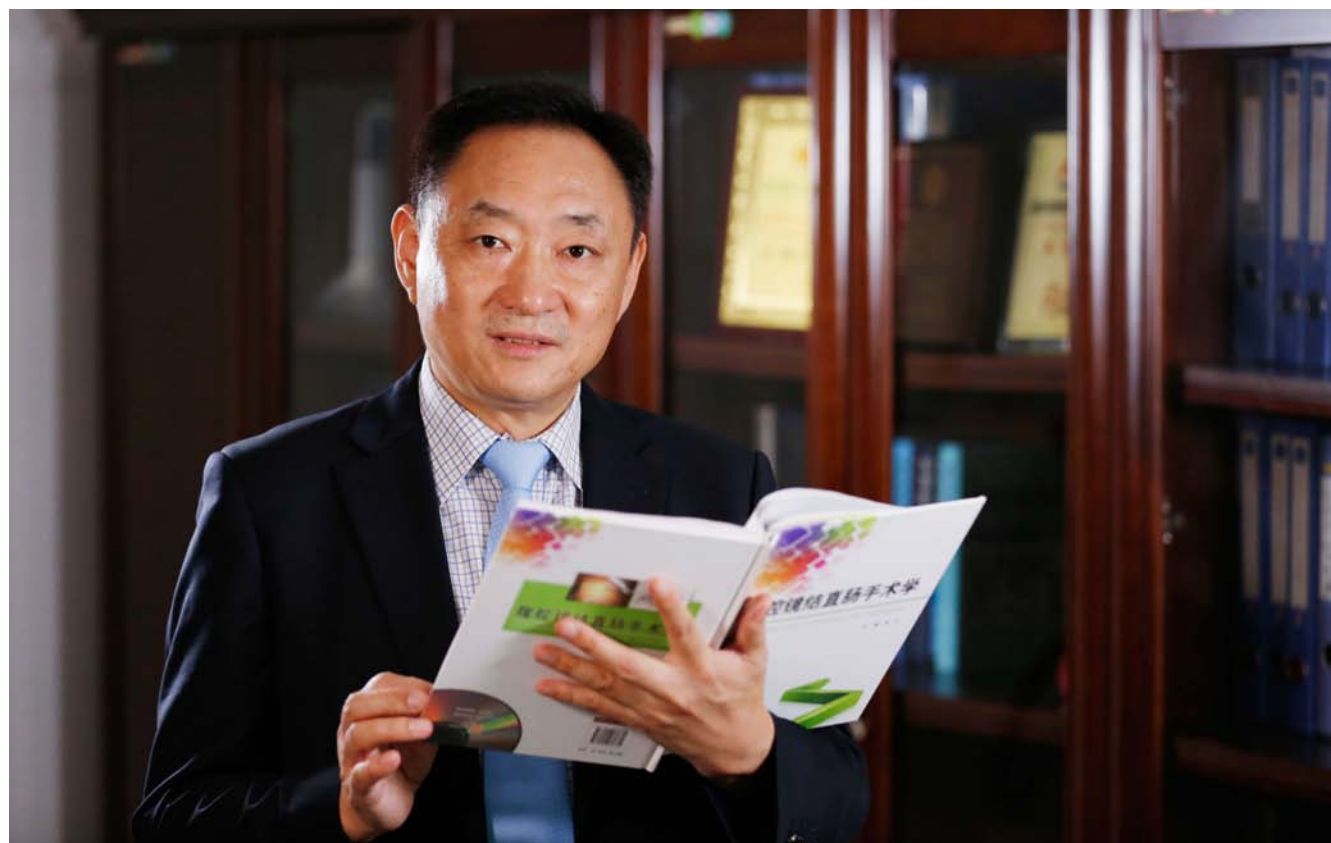


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 6 月 28 日 第 27 卷 第 12 期 (Volume 27 Number 12)



12/2019

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.

目次

2019年6月28日 第27卷 第12期 (总第632期)

述评

- 727 炎症性肠病与情绪障碍

李思慧, 吴巧凤

基础研究

- 734 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析
- KLF5*
- 在胃癌中的表达及其与患者预后相关性

冯福梅, 张磊

- 742 下调miRNA-214表达抑制胃癌SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化

朱艳, 刘玮丽, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红

- 748 miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究

熊凯, 陈建, 傅庆洋

临床研究

- 756 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石5年随访效果分析

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛

- 761 思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对炎症因子的影响

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞

文献综述

- 767 食管微生态与食管疾病

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂

- 773 炎症性肠病患者自我管理的研究进展

曹丹, 朱秀琴

会议纪要

- 778 参加2018年欧洲消化疾病周(UEG Week 2018)约稿及当地旅游

李香

临床实践

- 790 原发性肝癌细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化

仲康, 张亦青, 陈华

消 息

- 760 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
761 《世界华人消化杂志》参考文献要求
772 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

魏东, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 解放军联勤保障部队第九八九医院全军肛肠外科研究所主任, 享受国务院政府特殊津贴, 军队优秀人才二类岗位津贴. 现任中国医师协会理事, 中国医师协会肛肠医师分会副会长兼总干事, 全军结直肠病学专业委员会主任委员等. 长期从事胃肠疾病的临床和科研工作, 主要研究大肠癌的早期诊断、大肠癌肝肺转移机制的研究、中低位直肠癌保肛手术、胃结直肠肿瘤的腹腔镜微创手术、盆底影像和便秘的诊断与治疗等. 承担省部级以上科研基金7项, 获河南省和军队科技进步一等奖各1项, 河南省和军队科技进步二等奖14项; 发表论文60余篇, 其中SCI 28篇, 单篇最高影响因子22.56, 发明专利18项, 专著5部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

EDITORIAL

- 727 Emotional dysfunction and inflammatory bowel disease

Li SH, Wu QF

BASIC RESEARCH

- 734 Analysis of
- KLF5*
- expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomine and Kaplan-Meier Plotter

Feng FM, Zhang L

- 742 Downregulation of miRNA-214 inhibits cisplatin resistance, cell migration, and epithelial interstitial transformation in gastric cancer SGC-7901/DDP cells

Zhu Y, Liu YL, Wu MD, Zhuang YW, Ye SF, Shi XH

- 748 MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3

Xiong K, Chen J, Fu QY

CLINICAL RESEARCH

- 756 Five-year follow-up outcomes of laparoscopic choledochoscopy via the cystic duct for choledocholithiasis in patients with gallstones and common bile duct stones

Ding GQ, Zhu JG, Wang D, Guo W, Zhang ZT

- 761 Si Lian Kang for treatment of non-infectious diarrhea in children: Clinical efficacy and effect on inflammatory factors

Chen QA, Ning HW, Wang YX

REVIEW

- 767 Esophageal microbiota and esophageal diseases

Ma S, Wang SY, Zhu LP, Chen X, Wang BM

- 773 Advances in research on self-management model for patients with inflammatory bowel disease

Cao D, Zhu XQ

Conference Summary

- 778 Attending the United European Gastroenterology Week 2018 to invite manuscripts and local travel in Austria

Li X

CLINICAL PRACTICE

- 786 Changes of serum vascular endothelial growth factor and perfusion parameters in hepatocellular carcinoma after anti-angiogenic therapy

Zhong K, Zhang YQ, Chen H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Dong, Chief Physician, MD, Ph.D. Supervisor, 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, No. 2 Huaxia Road, Jianxi District, Luoyang 471000, Henan 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: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

炎症性肠病与情绪障碍

李思慧, 吴巧凤

李思慧, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

李思慧, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸与内稳态调节研究所 四川省成都市 610075

李思慧, 本科, 研究方向为炎症性肠病。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81873383, 81330087; 四川省科技厅应用基础项目, No. 2018JY0095; 四川省教育厅创新团队项目, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文综述由李思慧完成; 吴巧凤审核。

通讯作者: 吴巧凤, 教授, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. wuqiaofeng@cdutcm.edu.cn
电话: 028-61800121

收稿日期: 2019-03-19

修回日期: 2019-04-15

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-06-28

Emotional dysfunction and inflammatory bowel disease

Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu

Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu, College of Acupuncture and Moxibustion, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu, Institute of Acupuncture and Internal Steady State Adjustment, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81873386 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2018JY0095; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Corresponding author: Qiao-Feng Wu, Professor, College of Acupuncture and Moxibustion, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. wuqiaofeng@cdutcm.edu.cn

Received: 2019-03-19

Revised: 2019-04-15

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-06-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory conditions which arise as a result of the interactions of susceptible genetic factors, environment, and intestinal microbiota, which lead to abnormal immunological responses and inflammation in the colon and small intestine. The exact pathogenesis of IBD is still unclear. Studies have shown that the existence of emotional dysfunction such as depression or anxiety contributes to the onset and development of IBD. It has been proposed that emotional changes may mediate or influence the gut microbiota-brain axis, thereby influencing intestinal motility, hormone secretion, and immunity, aggravating the intestinal immune inflammatory response, and increasing the clinical symptoms and recurrent risk of IBD. Giving psychological treatments when necessary will be beneficial to patients with IBD. In this paper, we discuss the relationship between emotional dysfunction and IBD.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Emotional dysfunction; Depression; Anxiety; Psychological factors

Li SH, Wu QF. Emotional dysfunction and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 727-733

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/727.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.727>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、炎症性、自身免疫性疾病,其发病机制尚未明

确, 目前认为是由宿主易感基因、环境、肠道菌群等因素综合作用引发机体异常免疫炎症应答所致。研究证明, 情绪障碍与IBD的发生发展关系密切, 其可通过改变下丘脑-垂体-肾上腺轴或影响肠道菌群进而影响肠动力、肠道激素分泌、免疫等加重IBD患者的临床症状并增加复发可能性。在临床治疗中必要时予以心理干预改善情绪障碍有利于提高IBD患者的生存质量。本文就IBD与情绪障碍之间的关系进行了梳理和总结。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 情绪障碍; 抑郁; 焦虑; 精神心理因素

核心提要: 近年来, 情绪在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用越来越受到重视。不良情绪可加重临床症状, 增加复发率, 降低治疗依从性等, 一定的心理干预可提高患者的生存质量。本文梳理了情绪与IBD的关系, 为IBD发病及治疗提供线索。

李思慧, 吴巧凤. 炎症性肠病与情绪障碍. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 727-733

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/727.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.727>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、非特异性肠道疾病, 包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。近年来IBD发病有明显上升趋势, 除欧美等高发地区外, 原本低发病率地区如东欧、亚洲等, 其患病率也呈持续上升趋势。中国UC和CD的患病率分别为(120-200)/10万和(50-200)/10万^[1], 严重地影响着患者的生活质量和社会经济发展。目前IBD发病原因未知, 可能与遗传、环境、异常的免疫应答及情绪等多种因素相关。其中, 情绪障碍与IBD的关系逐渐引起人们的重视。研究发现, IBD患者较健康人群普遍存在不同程度的情绪紊乱^[2], 如焦虑、抑郁、敏感、内向、悲观、失望等, 反之, 长期处于情绪障碍中, 不但会加重患者的病情, 降低患者的生活质量, 同时还会增加IBD复发的风险^[3,4]。故本文就情绪障碍与IBD的关系进行梳理及总结。

1 IBD情绪障碍的流行病学

1.1 IBD患者焦虑和抑郁的发生率 IBD患者易伴有抑郁、焦虑情绪, 据报道其抑郁症发生率是全球平均抑郁症发生率的2-4倍^[5], 焦虑症发生率是全球平均焦虑症发

生率的2-5倍^[6], 且其严重程度与疾病活动度、生活质量等密切相关。Bhamre等^[7]对170名IBD患者的观察性研究表明, 抑郁发生率为34.3%, 焦虑发生率为18.6%, 二者与疾病活动度呈正相关。Iglesiasrey等^[8]对875名患者的横断面调查显示, 抑郁发生率为20.1%, 焦虑发生率为10.5%。Bennebroek Evertsz等^[9]的临床调查显示, 231名IBD患者中抑郁、焦虑的发生率为43%。国内胡兰等^[10]通过临床调查发现231名IBD患者中, 抑郁发生率为59.90%, 焦虑发生率为66.18%。胡义亭等^[11]发现, 60名患者中60%有抑郁情绪, 45%有焦虑情绪, 且严重影响患者生活质量。陈晨等^[12]纳入101名患者的临床调查提示, 抑郁发生率为44.5%, 焦虑发生率为48.5%。李雪娇等^[13]的临床调查显示, 102名患者中, 抑郁发生率为65.69%, 焦虑发生率为47.06%。李晓婷等^[14]发现, 115名IBD患者中48.6%有抑郁症状, 42.6%有焦虑症状。张茂琛等^[15]针对CD的临床调查表明, 128名患者中, 抑郁发生率为61.7%, 焦虑发生率为83.5%。一项前瞻性研究显示有55%的IBD患者会产生抑郁、焦虑情绪^[16]。Vegni等^[17]的队列研究提示约40.9%的IBD患者认为抑郁或焦虑症状是引发IBD的原因之一。Bannaga等^[18]报道IBD疾病缓解期约有35%合并有抑郁或焦虑情绪, 活动期合并有抑郁情绪的患者高达60%, 焦虑情绪更高达80%。上述流行病学调查显示IBD患者存在广泛的焦虑与抑郁情绪障碍。系统评价的证据则更具说服力, Neuendorf等^[19]对所纳入的171篇文章、158371名患者的系统评价研究表明, IBD患者焦虑的发生率约为20%, 抑郁的发生率约为15%。在这158371名患者中, 与疾病的缓解期相比, 处于疾病活动期的IBD患者焦虑发生率更高, 为75.6%, 抑郁症状的发生率为21.6%。Mikocka-Walus等^[20]的系统评价也显示, 处于活动期的IBD患者抑郁发生率为66.4%, 焦虑发生率为34.7%, 提示IBD患者较正常人更易产生抑郁、焦虑症状, 且疾病活动期负面情绪产生率更高。

1.2 IBD患者其它情绪障碍的发生率 IBD患者可具有神经质、内向、敏感、易激惹、易怒等心理障碍及对外界刺激反应强烈, 环境适应能力较差等特点。Neuendorf等^[19]的系统评价提示, 除抑郁焦虑外, IBD患者强迫症的发生率为9.4%, 高于世界平均强迫症患病率2%。Sewitch等^[21]的横断面研究显示, 处于疾病活动期的IBD患者约有50%伴有悲伤情绪。此外, Carrozzino等^[22]的系统评价提示约有33%的IBD患者有述情障碍, 即以“病人不能识别、描述情感, 不能与他人交流情感”为特点^[23], 这是一种独立于抑郁、焦虑的情绪障碍。但在伴有抑郁及焦虑的IBD患者中, 述情障碍发生率更高, 可分别达33.3%及42%^[24]。无论是哪种情绪改变, 均能严重地影响

IBD患者的康复。

2 情绪障碍对IBD患者的影响

消化系统是情绪的反应板, 据报道有45%-75%的消化疾病伴有心身因素^[25]。针对IBD疾病, 不良情绪会影响肠动力及肠道促炎因子与抑炎因子的平衡, 破坏肠道黏膜屏障, 从而加重临床症状、疾病活动度、增加远期复发率、影响患者生活质量、睡眠质量等。Mawdsley等^[26]发现, 焦虑或抑郁会导致异常的结肠运动形式, 结肠运动次数及幅度会增加; 同时会抑制机体免疫力, 损伤肠道黏膜屏障功能, 使肠上皮通透性增加, 细菌抗原及毒物更易渗透至肠道黏膜下层。Chen等^[27]发现抑郁或焦虑会导致部分肠道菌群移位及肠道微生物丰富度和数量的改变。Cámara等^[28]发现处于不良情绪状态下, 被激活的肥大细胞会脱颗粒释放相应促炎因子如IL-1、IL-8、IL-23等, 从而加重肠道炎症反应。Yongwen等^[29]及张淑艳等^[30]的临床调查发现情绪障碍会增加自主神经的兴奋性, 通过调节内脏核团加重疼痛感, 使IBD患者腹痛程度升高。

此外, 情绪紊乱的程度也与疾病的严重程度密切相关, 有效的情绪管理对IBD疾病的康复与治疗具有重要价值。Castillo等^[31]的研究发现, 与没有或者轻度抑郁症的CD患者相比, 中度至重度抑郁症的CD患者出现中重度IBD疾病活动的可能性增加2.165倍($OR = 2.165, P = 0.022$); 此外, 与没有或轻度抑郁症相比, 中度至重度抑郁症的UC患者出现中度至重度IBD疾病活动的可能性为3.151倍($OR = 3.151, P = 0.008$)。一项纳入763449例UC患者的大样本研究^[32]发现, 从1994年至2009年间, 在UC发病前后出现的情绪障碍均对UC的进展有一定影响, 提示情绪障碍可能为导致UC的病因之一。Narula等^[33]的前瞻性纵向随访研究提示, 从2008-2016年间, 在纳入研究时已具有不同程度焦虑症状的125名IBD患者较剩下289名患者更易产生不良结局, 如高疾病活动度, 高复发率, 高住院率等。Mikocka-Walus等^[20]的一项大样本、前瞻性、纳入2007例IBD患者的队列研究发现, 随着病程推移, 抑郁症、焦虑症和临床复发症状之间存在显著联系($P = 0.000001$)。Ghosh等^[34]的前瞻性队列研究($n = 2007$), 提示抑郁症的存在会增加IBD的复发率($P < 0.001$)。Izaguirre等^[35]在关于青少年IBD患者的自我效能表的评分结果中发现, IBD患者的情绪障碍程度及临床症状严重程度与自我效能得分呈负相关, 即情绪障碍程度越低, 临床症状越轻, 患者自我效能得分越高, 生活质量水平越高。

《IBD诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京)》^[36]

中强调, 在临床治疗中要加强患者的情绪管理以降低疾病严重程度、复发频率, 预防并发症, 减少住院和手术切除率, 提高生活质量。研究显示从情绪管理方面着手, 确可有效地改善患者的情绪障碍^[37], 并能一定程度缓解患者的临床症状及提高其生活质量。首先, 抗焦虑抑郁药的作用不容忽视, 已有研究^[38]证明抗抑郁药可有效地降低IBD的活动性, 缓解患者胃肠道的症状。例如, Daghighzadeh等^[39]将抗抑郁药物度洛西汀应用于IBD患者的治疗过程中, 12 wk后完成试验的35名患者的抑郁、焦虑状态得以改善($P = 0.041, P = 0.049$), 生存质量得以提高($P = 0.015$), 并且改善程度远大于安慰剂组。一项纳入了14例经低剂量三环类抗抑郁药治疗的UC患者的回顾性研究提示^[40], 与治疗前相比, 患者在抗抑郁治疗一年内UC的复发率($P = 0.002$)和类固醇类药物的使用率($P < 0.001$)均显著降低。张炜等^[41]发现加用氟哌啶酮美利曲辛的黛力新组IBD患者较采用常规疗法的对照组, 临床症状改善更为明显, 溃疡愈合率更高($\chi^2 = 11.99, P < 0.05$)。胡义亭等^[42]将60名IBD患者分为黛力新组($n = 30$)及对照组($n = 30$), 进行抗抑郁焦虑治疗后, 黛力新组患者抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)较前均有明显下降($P < 0.05$), 且评分水平明显低于对照组($P < 0.05$)。研究显示抗焦虑或抗抑郁治疗可提高患者的生活质量, 同时降低肠道的炎症水平。其次, 认知行为疗法也对缓解IBD症状有益。刘春霞等^[43]采用认知行为干预疗法辅助治疗IBD, 10 wk后, 研究组的患者SAS、SDS评分较干预前明显下降($47.11 \pm 8.82, 38.25 \pm 9.33$), ($48.13 \pm 9.33, 41.28 \pm 7.13$), ($P < 0.01$); 研究组评分水平明显低于对照组($P < 0.01$), 患者的心理状态明显改善, 生活质量也得到显著提升。Schoultz等^[44]的多中心临床试验也提示认知行为疗法可改善IBD患者的抑郁、焦虑等($P = 0.083, P = 0.027$), 情绪管理后即可提高患者的生活质量。Lores等^[45]在为期一年的综合心理疗法干预后, 患者的抑郁($M1 = 8.38$ vs $M2 = 6.42, P < 0.001$)、焦虑($M1 = 12.11$ vs $M2 = 9.59, P < 0.001$)、整体压力水平($M1 = 17.99$ vs $M2 = 13.96, P < 0.001$)、生活质量($M1 = 57.60$ vs $M2 = 64.10, P < 0.001$)均有不同程度改善。Gracie等^[46]的系统评价证实, 在短期内心理疗法及认知行为疗法可改善患者的抑郁症状、提升患者生活质量, 其纳入从1947-2016年间的发表的临床对照试验共1196人, 抑郁评分($P = 0.04; f^2 = 0\%$)与生活质量($P = 0.01; f^2 = 42\%$)对比对照组均有较大改善。此外, Wynne等^[47]为期8 wk的临床对照试验表明接受与实现疗法也能明显改善压力($P = 0.036$)、抑郁($P = 0.010$)及整体生活质量水平($P = 0.009$)。

3 情绪障碍参与IBD发生发展的机制

肠道菌群及相关神经-内分泌-免疫网络是目前认为广泛参与IBD和情绪障碍的重要原因。菌群可以通过自身代谢及产物影响机体, 而机体也可通过神经、免疫、内分泌系统网络调节肠道菌群的变化, 但具体机制目前尚不清楚, 相关研究亟待深入。

作为神经内分泌系统重要的组成部分, 下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的异常与抑郁、焦虑、双相障碍等密切相关^[48]。在长期的情绪障碍如抑郁、焦虑等应激状态下, HPA轴被激活, 介由下丘脑及外周肾上腺释放的促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)一方面直接影响中枢神经系统的兴奋性, 另一方面可作用于肠道, 使其发生相应物理改变或导致肠道菌群紊乱(图1)。

不良情绪可首先兴奋大脑皮质, 其次通过边缘系统皮质-纹状体-苍白球-下丘脑环路兴奋下丘脑, 使其释放CRF。CRF的存在可使肾上腺皮质释放糖皮质激素, 抑制免疫功能, 损伤肠道黏膜屏障功能^[26], 使细胞毒性物质渗透, 加重肠道炎症。其次, CRF可导致交感神经功能亢进, 儿茶酚胺和肾上腺髓质释放增加, 结肠运动次数和幅度增强, 产生异常的结肠运动形式, 加重IBD患者的临床症状^[26]。CRF还可使肠道肥大细胞的数量增多^[27], 活性增强, 削弱肠道黏膜的屏障作用, 通过肥大细胞脱颗粒的方式及促炎因子的释放加重局部肠道炎症。同时, CRF能导致自主神经中枢核团对内脏感觉及疼痛反应的调控等改变, 引发对胃肠道功能状态的感知反应和调控偏差, 导致相应运动感觉异常。CRF还可降低食欲, 使人体摄入肠道营养不足, 增加肠黏膜上皮的损伤概率。此外, 精神心理因素还可使患者血清中的CD8⁺T细胞、NK细胞减少、T细胞功能异常^[49], 导致机体免疫功能的异常。

此外, 不良情绪的刺激可通过中枢激活交感神经系统, 进而破坏肠道通透性、改变肠道微生物的构成、增加免疫刺激剂中细菌细胞壁免疫成分的循环水平, 进而增加细胞毒物的成分及促炎因子的释放。研究证明, 持续4 mo慢性间断性的注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可造成小鼠的抑郁状态^[50], 急性的LPS紊乱也可导致抑郁样行为的出现。LPS紊乱会产生炎性、氧化性及硝化性(inflammatory, oxidative and nitrosative, IO and NS)过程及Toll样受体, 升高中枢及外周的相关促炎细胞因子水平如TNF- α 、IL-1 β 等, 并通过改变胶质细胞活性导致中枢炎症及抑郁样行为。

情绪障碍还可激活免疫细胞, 诱发IgM和IgG的免疫应答, 使肠道共生菌移位, 加重肠道炎症。外源性刺激可激活肠道的肥大细胞, 使其脱颗粒释放出促炎细胞因

子如IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 、TNF- α 等, 增加肠道上皮通透性, 细菌抗原及毒物渗入肠道黏膜下层加重肠道炎症。研究证明^[49], 长期暴露于应激状态下(如情绪障碍及负性生活事件等)可改变肠道黏膜超微结构, 并增加促炎因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生, 加重炎症状态及肠道代谢的异常。异常的肠道炎症状态及肠道代谢异常反过来加重情绪障碍, 形成恶性循环。研究证明, 不平衡的人犬尿氨酸(Kyn)与色氨酸(tryptophan)的比值及5-HT水平可能造成抑郁状态。中枢神经系统中, 5-HT参与了情绪的调节过程、行为及认知功能。在炎症状态下可促进人犬尿氨酸的产生酶生成, 进而加速色氨酸介由人犬尿氨酸途径的代谢频率, 使5-HT水平降低^[51], 又可通过调节脑内海马组织BDNF的水平及其mRNA表达降低环磷酸腺苷效应元件结合蛋白的磷酸化, 加重情绪障碍^[52]。此外, Kyn还可通过分解代谢的喹啉酸^[51], 一种神经毒性剂, 抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)参与抑郁症状的产生过程。

4 结论

随着医学模式从“生物-医学”模式向“生物-心理-社会”模式转变, 情绪对疾病的影响日益受到关注。IBD作为一种心身疾病, 很有必要全面梳理情绪障碍在IBD中的作用, 深入研究情绪与IBD之间相互作用的机制。目前, 在临床工作中, 针对情绪障碍的诊断及监管仍有一定问题。Lewis等^[53]的研究表明, 在被调查的242名IBD患者中, 33%拥有抑郁症状及67%拥有焦虑症状的患者均被漏诊。其中男性被漏诊抑郁症的概率更高(OR = 3.36; 95%CI: 1.28-8.85)。Janmohamed等^[54]的研究表明仅有32%及42%的焦虑、抑郁症状被临床诊断, 剩余患者的情绪问题在临床治疗过程中可能因量表评估工具使用不当等原因造成漏诊。除漏诊外, Moulton等^[55]的最新研究提出, 当前应用于诊断抑郁的医院焦虑抑郁评分(hospital anxiety and depression scale, HADS)仅有38%的诊断敏感性, 即被诊断的部分IBD患者中可能存在误诊。在临床中, 应用于抑郁的常用量表目前有HADS、患者健康问卷(patient health questionnaire, PHQ-8/9)及SDS等。应用于焦虑的常用量表为HADS及SAS。在针对IBD疾病中产生的抑郁、焦虑情绪, 不同量表有各自的不足。HADS为综合量表, 适用范围广, 信度好, 内部一致性高, 但在评判IBD过程中并未囊括其特有的躯体症状如疲倦、睡眠障碍等而显得效度较低, 在评判过程中可能会受到躯体症状影响而产生偏倚。Bernstein等^[2]针对以上量表的信效度分析表明, HADS的临界值(cut-point)较其他量表敏感性更低。相比之下, PHQ-9量表更适合应用于IBD患者情绪障碍的评价因其纳入了躯体症状及自

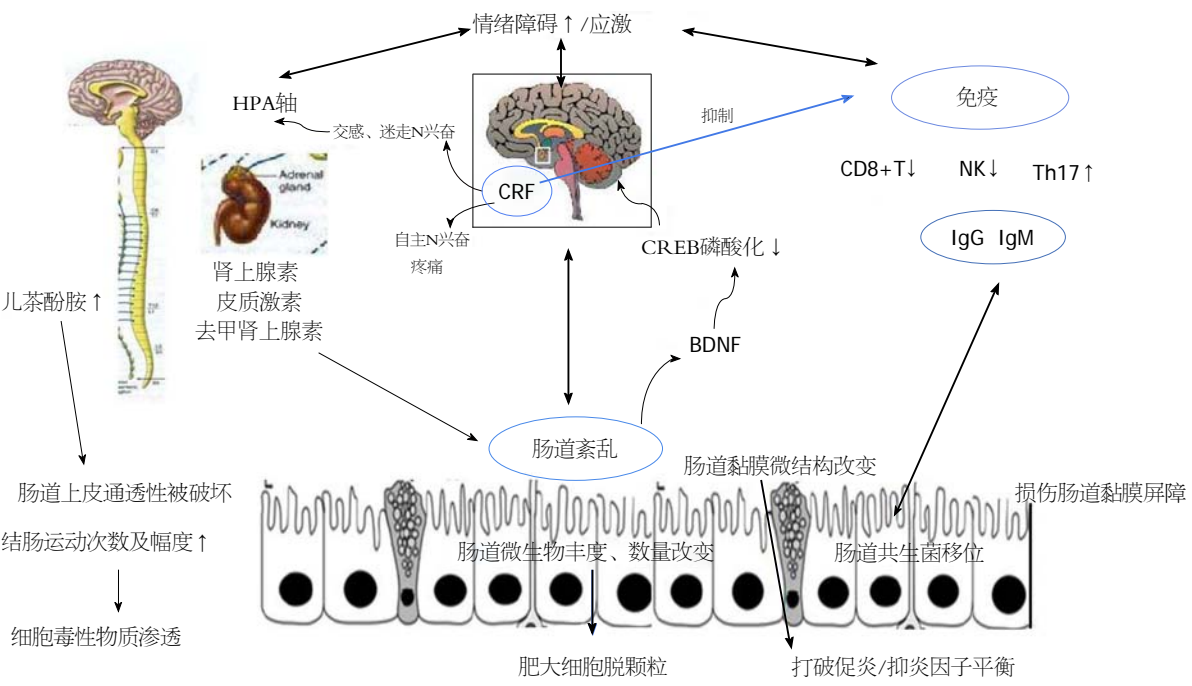


图 1 情绪障碍参与炎症性肠病发病的部分机制.

杀倾向等多种问题. SAS及SDS为自评量表, 虽具有耗时较短, 评定速度快, 便于随访等优势, 但SAS与其他焦虑量表相较其评定一致性仅为轻到中等程度^[56], SDS则特异性较低. 目前临床治疗过程中针对不良情绪的监管力度仍显不足, Bennebroek等的^[9]研究提示, 伴有不良情绪的IBD患者中仅17.9%接受精神心理干预治疗, 10.5%服用抗抑郁药, 7.4%服用抗焦虑药, 3%同时服用抗抑郁和抗焦虑药, 证明除明确诊断外, 施行相应管理措施也尤为重要.

此外, 究竟是什么原因引发了抑郁、焦虑等情绪仍不清楚, 可能与躯体症状、性别、年龄、疾病活动度、手术、社会支持度等相关. Jonefjäll等^[57]的纳入288名IBD患者的横断面研究及Chavarría等^[58]的纳入544名IBD患者的前瞻性多中心研究($n = 22$)均表明, 其中有41%有疲倦症状, 其严重程度与抑郁、焦虑等情绪障碍的严重程度密切相关. Hood等^[59]的临床调查显示, 睡眠障碍与情绪关系密切, 可能成为引发不良情绪的高危因素之一. 即不良情绪极有可能由躯体症状而诱发, 故在临床治疗中, 有针对性的缓解躯体症状可能会降低不良情绪的发生率.

临床针对IBD情绪紊乱治疗方面已有一些针对性的措施, 但在众多的精神心理疗法中, 究竟哪一种疗法能达到最好的疗效仍有待进一步研究. 此外, 情绪状态究竟改善到何种程度才能将对IBD患者的影响降到最低, 从而更好地缓解IBD患者的临床症状及降低远期复发率, 我们又将如何将情绪改善程度进一步量化, 这些

问题也是目前研究的热点. 总之, IBD是生物、心理和社会共同作用的结果, 随着生活方式的改变, 生活节奏的加快, 应激源的增加, 情绪、应激等极易诱发IBD, 而针对性地情绪管理将具有重要的缓冲作用. 因此, 对于IBD患者, 临床上在应用药物治疗的同时, 还应注意给予心理治疗, 使患者尽快康复.

5 参考文献

- 1 Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res* 2016; 14: 111-119 [PMID: 27175111 DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.111]
- 2 Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Graff LA, Patten SB, Singer A, Lix LM, El-Gabalawy R, Katz A, Fisk JD, Marrie RA; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 360-368 [PMID: 29986021 DOI: 10.1093/ibd/izy235]
- 3 Hauser W, Moser G, Klose P, Mikocka-Walus A. Psychosocial issues in evidence-based guidelines on inflammatory bowel diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3663-3671 [PMID: 24707152 DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3663]
- 4 Tabibian A, Tabibian JH, Beckman LJ, Raffals LL, Papadakis KA, Kane SV. Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for clinical management. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1366-1374 [PMID: 25559754 DOI: 10.1007/s10620-014-3471-1]
- 5 Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, Vos T, Whiteford HA. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; 10: e1001547 [PMID: 24223526 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547]
- 6 Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence

- of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* 2013; 43: 897-910 [PMID: 22781489 DOI: 10.1017/S003329171200147X]
- 7 Bhamre R, Sawrav S, Adarkar S, Sakaria R, J Bhatia S. Psychiatric comorbidities in patients with inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37: 307-312 [PMID: 30196516 DOI: 10.1007/s12664-018-0870-9]
 - 8 Iglesias-Rey M, Barreiro-de Acosta M, Caamano-Isorna F, Rodriguez IV, Ferreira R, Lindkvist B, Gonzalez AL, Dominguez-Munoz JE. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 92-102 [PMID: 24193152 DOI: 10.1097/01.MIB.0000436955.78220.bc]
 - 9 Bennebroek Evertsz F, Thijssens NA, Stokkers PC, Grootenhuis MA, Bockting CL, Nieuwkerk PT, Sprangers MA. Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? *J Crohns Colitis* 2012; 6: 68-76 [PMID: 22261530 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.07.006]
 - 10 胡兰, 陈帆. 炎症性肠病患者自我感受负担与焦虑、抑郁状态的相关性研究. *全科护理* 2017; 15: 3426-3427 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2017.27.043]
 - 11 胡义亭, 张建, 贾桂丛, 侯洪涛, 苏少慧, 白云, 王玉珍. 炎症性肠病患者焦虑、抑郁状态分析及其与生活质量的关系. *中国医药导报* 2017; 14: 57-59
 - 12 陈晨, 戴新娟. 炎症性肠病患者生活质量与自我效能、焦虑、抑郁水平的相关性研究. *护理研究* 2016; 30: 556-559 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.05.012]
 - 13 李雪娇, 彭南海, 黄迎春, 刘思彤. 炎症性肠病患者焦虑、抑郁状况及与生活质量的相关性研究. *护理研究* 2015; 29: 3364-3367 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.27.013]
 - 14 李晓婷, 刘云, 任建安, 刘颂, 王革非, 任华健, 闫东升. 克罗恩病患者健康相关生活质量及其影响因素调查. *中华护理杂志* 2014; 49: 70-75 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.018]
 - 15 张茂琛, 洪理文, 张天宇, 林筠, 胡淑榕, 程朦朦, 郑思畅, 范嵘, 王正廷, 钟捷. 克罗恩病患者健康状况、疾病认知、应对方式与心理状况之间的关系. *内科理论与实践* 2016; 11: 37-41
 - 16 Brooks AJ, Norman P, Peach EJ, Ryder AH, Scott AJ, Narula P, Corfe BM, Lobo AJ, Rowse G. Prospective Study of Psychological Morbidity and Illness Perceptions in Young People with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2019 [PMID: 30722006 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz028]
 - 17 Vegni E, Gilardi D, Bonovas S, Corro BE, Menichetti J, Leone D, Mariangela A, Furfaro F, Danese S, Fiorino G. Illness Perception in Inflammatory Bowel Disease Patients is Different Between Patients With Active Disease or in Remission: A Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 417-423 [PMID: 30517669 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy183]
 - 18 Bannaga AS, Selinger CP. Inflammatory bowel disease and anxiety: links, risks, and challenges faced. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 111-117 [PMID: 25848313 DOI: 10.2147/CEG.S57982]
 - 19 Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2016; 87: 70-80 [PMID: 27411754 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.001]
 - 20 Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Kanel R; Swiss IBD Cohort Study Group. Symptoms of Depression and Anxiety Are Independently Associated With Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 829-835.e1 [PMID: 26820402 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.045]
 - 21 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild GE, Cohen A, Katz S, Szego PL, Dobkin PL. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1470-1479 [PMID: 11374685 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03800.x]
 - 22 Carrozzino D, Porcelli P. Alexithymia in Gastroenterology and Hepatology: A Systematic Review. *Front Psychol* 2018; 9: 470 [PMID: 29681874 DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00470]
 - 23 Viganò CA, Beltrami MM, Bosi MF, Zanella R, Valtorta M, Maconi G. Alexithymia and Psychopathology in Patients Suffering From Inflammatory Bowel Disease: Arising Differences and Correlations to Tailoring Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry* 2018; 9: 324 [PMID: 30127753 DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00324]
 - 24 Son SH, Jo H, Rim HD, Kim JH, Kim HW, Bae GY, Lee SJ. A Comparative Study on Alexithymia in Depressive, Somatoform, Anxiety, and Psychotic Disorders among Koreans. *Psychiatry Investig* 2012; 9: 325-331 [PMID: 23251195 DOI: 10.4306/pi.2012.9.4.325]
 - 25 陈玉龙. 慢性胃肠疾病的心身医学观. *中华诊断学电子杂志* 2016; 4: 168-172 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2016.03.007]
 - 26 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
 - 27 Chen C, Brown DR, Xie Y, Green BT, Lyte M. Catecholamines modulate Escherichia coli O157:H7 adherence to murine cecal mucosa. *Shock* 2003; 20: 183-188 [PMID: 12865665 DOI: 10.1097/01.shk.0000073867.66587.e0]
 - 28 Camara RJ, Lukas PS, Bégé S, Pittet V, von Kanel R; Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. Effects of social support on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1277-1286 [PMID: 21560191 DOI: 10.1002/ibd.21481]
 - 29 Yongwen Ng J, Chauhan U, Armstrong D, Marshall J, Tse F, Moayyedi P, Reinisch W, Halder S. A Comparison of the Prevalence of Anxiety and Depression Between Uncomplicated and Complex IBD Patient Groups. *Gastroenterol Nurs* 2018; 41: 427-435 [PMID: 30272605 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000338]
 - 30 张淑艳, 刘炯. 心理因素与炎症性肠病的研究进展. *东南国防医药* 2017; 19: 276-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.03.014]
 - 31 Castillo A, Fasihuddin F, Saliaj M, Nolan A, Reyes P, Rodriguez MC, Cruz KS, Aly S. Tu2015 The impact of depression on disease activity in inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Gastroenterology* 2016; 150: S1006 [DOI: 10.1016/S0016-5085(16)33407-2]
 - 32 Cawthorpe D, Davidson M. Temporal comorbidity of mental disorder and ulcerative colitis. *Perm J* 2015; 19: 52-57 [PMID: 25663206 DOI: 10.7812/TPP/14-120]
 - 33 Narula N, Pinto-Sanchez MI, Calo NC, Ford AC, Bercik P, Reinisch W, Moayyedi P. Anxiety But Not Depression Predicts Poor Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 30615113 DOI: 10.1093/ibd/izy385]
 - 34 Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis* 2007; 1: 10-20 [PMID: 21172179 DOI: 10.1016/j.crohns.2007.06.005]
 - 35 Izaguirre MR, Taft T, Keefer L. Validation of a Self-efficacy Scale for Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 546-550 [PMID: 28248793 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001552]
 - 36 梁笑楠, 尹凤荣, 张晓岚. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京)溃疡性结肠炎部分解读. *临床荟萃* 2018; 33: 987-990 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.003]
 - 37 McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. Psychotherapy for inflammatory bowel disease: a review and update. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 935-949 [PMID: 23466412 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.004]

- 38 Tarricone I, Regazzi MG, Bonucci G, Rizzello F, Carini G, Muratori R, Poggioni G, Campieri M; EspriMici Study Group. Prevalence and effectiveness of psychiatric treatments for patients with IBD: A systematic literature review. *J Psychosom Res* 2017; 101: 68-95 [PMID: 28867427 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.001]
- 39 Daghighzadeh H, Naji F, Afshar H, Sharbafchi MR, Feizi A, Maroufi M, Tabatabaeean M, Adibi P, Tavakoli H. Efficacy of duloxetine add on in treatment of inflammatory bowel disease patients: A double-blind controlled study. *J Res Med Sci* 2015; 20: 595-601 [PMID: 26600836 DOI: 10.4103/1735-1995.165969]
- 40 Goodhead JR, Greig FJ, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, Rampton DS. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1232-1239 [PMID: 22234954 DOI: 10.1002/ibd.21846]
- 41 张伟, 竇玉勤, 朱丽群, 霍晓灵, 朱雪莲. 氟哌噻吨美利曲辛治疗溃疡性结肠炎伴焦虑抑郁的疗效分析. *临床医学工程* 2013; 20: 1355-1356 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.11.1355]
- 42 胡义亭, 张建, 贾佳丛, 侯洪涛, 苏少慧, 白云, 王玉珍. 黛力新在炎症性肠病中的治疗效果及机制探讨. *中国医药导报* 2017; 14: 133-136 [DOI: 1673-7210(2017)11(b)-0133-04]
- 43 刘春霞, 王玉霞, 张西亮, 陈玉龙. 认知行为干预对炎症性肠病伴情绪障碍患者生活质量的影响. *中国临床实用医学* 2010; 4: 8-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn1673-8799.2010.11.04]
- 44 Schoultz M, Atherton I, Watson A. Mindfulness-based cognitive therapy for inflammatory bowel disease patients: findings from an exploratory pilot randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16: 379 [PMID: 26303912 DOI: 10.1186/s13063-015-0909-5]
- 45 Lores T, Goess C, Mikocka-Walus A, Collins KL, Burke ALJ, Chur-Hansen A, Delfabbro P, Andrews JM. Integrated psychological care is needed, welcomed and effective in ambulatory Inflammatory Bowel Disease management: Evaluation of a new initiative. *J Crohns Colitis* 2019 [PMID: 30721977 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz026]
- 46 Gracie DJ, Irvine AJ, Sood R, Mikocka-Walus A, Hamlin PJ, Ford AC. Effect of psychological therapy on disease activity, psychological comorbidity, and quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 189-199 [PMID: 28404134 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30206-0]
- 47 Wynne B, McHugh L, Gao W, Keegan D, Byrne K, Rowan C, Hartery K, Kirschbaum C, Doherty G, Cullen G, Dooley B, Mulcahy HE. Acceptance and Commitment Therapy Reduces Psychological Stress in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2019; 156: 935-945.e1 [PMID: 30452919 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.030]
- 48 Abautret-Daly A, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 275-296 [PMID: 28270247 DOI: 10.1017/neu.2017.3]
- 49 刘萍, 罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性. *中国神经精神疾病杂志* 2016; 42: 251-254 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.04.012]
- 50 Martin-Subero M, Anderson G, Kanchanatawan B, Berk M, Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways. *CNS Spectr* 2016; 21: 184-198 [PMID: 26307347 DOI: 10.1017/S1092852915000449]
- 51 Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 30934533 DOI: 10.3390/ijms20061482]
- 52 许笑笑, 吴飞燕, 费宁, 连乐竞, 潘建春. 抑郁焦虑情绪与肠道炎症潜在交互作用探讨. *温州医科大学学报* 2016; 46: 348-353 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2016.05.008]
- 53 Lewis K, Marrie RA, Bernstein CN, Graff LA, Patten SB, Sareen J, Fisk JD, Bolton JM; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Immune-Mediated Inflammatory Disease. The Prevalence and Risk Factors of Undiagnosed Depression and Anxiety Disorders Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 30888037 DOI: 10.1093/ibd/izz045]
- 54 Janmohamed N, Steinhart AH. Measuring Severity of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Low Concordance Between Patients and Male Gastroenterologists. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1168-1173 [PMID: 28613229 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001107]
- 55 Moulton CD, Hopkins CWP, Mohamedali Z, Powell N. Out of Sight, Out of Mind: The Limitations of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 30824907 DOI: 10.1093/ibd/izz034]
- 56 叶瑞繁, 耿庆山, 陈剑, 区丽明, 张美兰, 董春玲, 朱春燕, 李河. 3种焦虑评定量表在综合医院门诊患者中的应用比较. *中华行为医学与脑科学杂志* 2013; 22: 271-273 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2013.03.027]
- 57 Jonefall B, Simren M, Lasso A, Ohman L, Strid H. Psychological distress, iron deficiency, active disease and female gender are independent risk factors for fatigue in patients with ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 148-158 [PMID: 29435325 DOI: 10.1177/2050640617703868]
- 58 Chavarria C, Casanova MJ, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Ezquiaga E, Bujanda L, Rivero M, Argüelles-Arias F, Martín-Arranz MD, Martínez-Montiel MP, Valls M, Ferreira-Iglesias R, Llao J, Moraleja-Yudego I, Casellas F, Antolin-Melero B, Cortes X, Plaza R, Pineda JR, Navarro-Llavat M, García-Lopez S, Robledo-Andres P, Marin-Jimenez I, Garcia-Sanchez V, Merino O, Algaba A, Arribas-Lopez MR, Banales JM, Castro B, Castro-Laria L, Honrubia R, Almela P, Gisbert JP. Prevalence and Factors Associated with Fatigue in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study. *J Crohns Colitis* 2019 [PMID: 30721954 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz024]
- 59 Hood MM, Wilson R, Gorenz A, Jedel S, Raesi S, Hobfoll S, Keshavarzian A. Sleep Quality in Ulcerative Colitis: Associations with Inflammation, Psychological Distress, and Quality of Life. *Int J Behav Med* 2018; 25: 517-525 [PMID: 30159665 DOI: 10.1007/s12529-018-9745-9]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析KLF5在胃癌中的表达及其与患者预后相关性

冯福梅, 张磊

冯福梅, 张磊, 天津市宝坻区人民医院胃肠外科 天津市 301800

冯福梅, 主治医师, 主要从事胃肠外科及消化道肿瘤研究.

作者贡献分布: 此课题由张磊设计; 研究过程由冯福梅操作完成; 数据分析由冯福梅完成; 本论文写作由冯福梅与张磊共同完成.

通讯作者: 张磊, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区南关大街53号, 天津市宝坻区人民医院胃肠外科. ymd24c@163.com
电话: 022-29241700

收稿日期: 2019-03-21

修回日期: 2019-05-28

接受日期: 2019-06-17

在线出版日期: 2019-06-28

Analysis of *KLF5* expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomie and Kaplan-Meier Plotter

Fu-Mei Feng, Lei Zhang

Fu-Mei Feng, Lei Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China

Corresponding author: Lei Zhang, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, 53 Nanguan Street, Baodi District, Tianjin 301800, China. ymd24c@163.com

Received: 2019-03-21

Revised: 2019-05-28

Accepted: 2019-06-17

Published online: 2019-06-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is a common malignancy of the digestive system. Most patients with advanced GC have

a poor prognosis and lack of prognostic predictors.

AIM

To analyze the expression of Kruppel-like factor 5 (*KLF5*) in GC and its correlation with patient prognosis by using Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases.

METHODS

The data sets of *KLF5* gene expression in Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases were collected. The differential expression of *KLF5* gene in GC tissues was deeply mined. According to the median expression level of *KLF5*, the patients were divided into a high-expression group and low-expression group. Survival curves were drawn and log-rank test was used to compare the overall survival and disease-free survival of the two groups. Meanwhile, the clinical data of 41 patients with GC treated at our hospital were retrospectively analyzed. The expression of *KLF5* in the 41 patients with GC was detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of *KLF5* and the clinicopathological characteristics of patients was analyzed.

RESULTS

A total of 424 studies on *KLF5* gene expression were collected in Oncomie database, of which 35 showed differential expression of *KLF5* in normal *vs* cancer tissues. Compared with normal tissues, 8 datasets showed that *KLF5* was highly expressed in cancer tissues and 27 datasets showed low expression in cancer tissues. Cluster analysis showed that *KLF5* was co-expressed with 20 genes such as *ST14* and *TMEM125* (co-down-regulated or up-regulated), suggesting that these co-expressed genes might be functionally related. The differential expression of *KLF5* gene in GC tissues was

analyzed by using 10 data sets of *KLF5* expression chips from Oncomine database. Four of them indicated that the expression level of *KLF5* in GC tissues was significantly increased. In the Kaplan-Meier Plotter database, two related gene chips were used to analyze the relationship between the expression of *KLF5* and the prognosis of GC patients. The long-rank test showed that the overall survival and disease-free survival of patients with high expression of *KLF5* were shorter than those of patients with low expression ($P < 0.05$). Immunohistochemical analysis showed that 29 (70.7%) of 41 patients with GC were *KLF5* positive. There was no significant correlation between *KLF5* positive expression and clinicopathological features such as gender, age, tumor stage, or tumor grade ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of *KLF5* in GC is associated with a poor prognosis, although the expression of *KLF5* is not related to the clinicopathological characteristics of GC patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *KLF5* gene; Oncomine database; Prognosis

Feng FM, Zhang L. Analysis of *KLF5* expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomine and Kaplan-Meier Plotter. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 734-741
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/734.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.734>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)为临床上常见的消化系统肿瘤, 确诊时大多为晚期患者预后不良, 且临床上缺乏预后预测相关因子。

目的

应用Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在GC中的表达及其与患者预后相关性。

方法

收集Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库中关于*KLF5*基因表达的相关数据集, 深入挖掘*KLF5*基因在GC组织与正常胃组织中的差异表达情况, 根据*KLF5*中位表达水平分为高表达组和低表达组, 绘制生存曲线并用Log-rank检验比较*KLF5*高、低表达组患者总生存及无疾病进展生存是否存在差异。同时回顾性分析天津市宝坻区人民医院收治并手术治疗的41例GC患者的临床资料, 采用免疫组化检测41例患者

癌组织中*KLF5*表达情况, 探讨*KLF5*表达与患者临床病理特征的关系。

结果

Oncomine数据库共收录了424个关于*KLF5*基因表达水平的相关研究, 其中在癌组织vs正常组织中差异表达的有35个, 与正常组织相比, 8个数据集结果提示*KLF5*在癌组织中高表达, 27个数据集在癌组织中低表达。聚类分析显示, *KLF5*与*ST14*, *TMEM125*等20个基因存在共表达情况(在GC中共同低表达或高表达), 提示这些共表达基因在功能上可能存在相关性。Oncomine数据库中10个*KLF5*表达芯片数据集对比分析了GC组织与正常组织中*KLF5*基因的差异表达情况, 其中有4个芯片数据提示了GC组织中*KLF5*表达水平明显升高。Kaplan-Meier Plotter数据库中, 2个相关基因芯片数据分析了*KLF5*表达与GC患者预后的关系, Long-rank检验显示*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P < 0.05$)。免疫组化分析显示41例GC患者中, *KLF5*阳性表达者29例, 阳性率为70.7(29/41)。 *KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P > 0.05$)。

结论

*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 而*KLF5*表达与患者临床病理特征无关。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; *KLF5*基因; Oncomine数据库; 预后

核心提要: 本文通过分析Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其与患者预后相关性, 同时采用免疫组织化学方法证实*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 提示*KLF5*可作为GC预后的潜在生物学分子标记物。

冯福梅, 张磊. 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析*KLF5*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 734-741
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/734.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.734>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床上最为常见的消化道恶性肿瘤之一。新近的流行病学数据显示, 2019年北美GC新确诊患者27510例, 而当年死亡人数为1140例, GC已成为癌症相关死亡的重要原因^[1]。我国GC患者整体预后较差, 主要原因为患者确诊时大多已发展为远处转移或

区域淋巴结转移的进展期病变,早期或超早期患者比例较少^[2]。近年来,随着诊疗水平的提高和相关药物的研发,GC患者的整体预后有望得到改善。GC患者预后的影响因素较多,包括临床分期、病理分级、术后辅助治疗等^[3,4]。同时已有研究发现,部分肿瘤相关基因的表达水平与GC患者术后生存期存在相关性,可作为GC患者预后或治疗反应率的生物学分子标志物^[5,6]。在本研究中,我们探讨Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)基因表达水平在GC组织中及正常胃粘膜中是否存在差异表达,及其与患者临床病理特征和预后的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取Oncomine (<https://www.oncomine.org/>)和Kaplan-Meier plotter (www.kmplot.com)数据库为*KLF5*基因表达数据挖掘研究对象,对GC组织与正常组织*KLF5*基因表达芯片数据进行分析。同时回顾性分析天津市宝坻区人民医院2016-01/2018-12收治并手术治疗的GC患者41例为临床标本研究对象进行*KLF5*蛋白表达水平与患者临床病理特征相关性分析。

1.2 方法

1.2.1 Oncomine数据分析: 在Oncomine数据库我们检索*KLF5*相关数据集,限定条件为:(1)肿瘤类型:胃肿瘤;(2)组织对比:肿瘤组织vs正常组织;(3)数据类型:mRNA;(4)显著性: $P<1E-4$;(5)差异表达级别:大于2倍;(6)基因排序:前10%。

1.2.2 Kaplan-Meier Plotter数据分析: 在Kaplan-Meier Plotter数据分析平台中,我们检索*KLF5*基因,并应用在线分析软件绘制*KLF5*高低表达的生存曲线。限定条件为总生存和无疾病进展生存,对肿瘤病理类型,临床分期,分级等不做限制。

1.2.3 免疫组化: 石蜡切片脱蜡水化,蒸馏水浸泡冲洗后行抗原修复,PBS冲洗后滴加动物非免疫血清,室温孵育10 min后倾去。滴加一抗,室温孵育60 min,阴性对照用PBS代替。PBS冲洗后,滴加生物素标记的二抗,室温孵育10 min。PBS冲洗干净后滴加链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶液,室温孵育30 min。PBS冲洗,DAB显色剂显色,中性树胶封片。根据肿瘤细胞显色的比例及染色强度,*KLF5*表达做半定量判定。按显色程度评分:弱染色为1分;中等染色为2分;强染色为3分。按阳性细胞率评分:阳性细胞数占10%~50%为2分;50%~80%为3分;≥80%为4分。无论染色强度如何,细胞阳性率<10%为阴性(-);评2分以上为阳性(+)

统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0软件完成,定量数据应用mean±SD表示,组间比较采用*t*检验;定性数据采用率表示,组间采用 χ^2 检验;生存分析绘制生存曲线并进行log-rank检验, $P<0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 *KLF5*在常见肿瘤中的表达 截止到2019-03,Oncomine数据库共收录了424个关于*KLF5*基因表达水平的相关研究,其中在癌组织vs正常组织中差异表达的有35个,与正常组织相比,8个数据集结果提示*KLF5*在癌组织中高表达,27个数据集在癌组织中低表达(图1)。

2.2 *KLF5*在胃肿瘤中与其他基因共表达情况 我们应用Oncomine提供的在线分析功能,对*KLF5*在GC中的共表达基因进行了聚类分析(图2)。结果显示,*KLF5*与*ST14*,*TMEM125*等20个基因存在共表达情况(在GC中共同低表达或高表达),提示这些共表达基因在功能上可能存在相关性。

2.3 *KLF5*在胃肿瘤的中表达 通过对Oncomine数据挖掘,我们发现10个mRNA芯片数据集对比分析了GC组织与正常组织中*KLF5*基因的差异表达情况(图3)。10个基因芯片中,有4个芯片数据提示了GC组织中*KLF5*表达水平明显升高。

2.4 *KLF5*表达与患者预后 我们进一步对Kaplan-Meier Plotter数据库中,*KLF5*表达水平与GC患者预后的数据进行了挖掘,并发现2个相关基因芯片数据,分别为Affy ID: 209211_at和209212_s_at。我们应用在线分析软件回测了*KLF5*高低表达的生存曲线(图4)。结果显示,*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P<0.05$)(表1)。

2.5 免疫组化检测*KLF5*蛋白表达及其与患者临床病理特征 *KLF5*主要表达于细胞质,呈棕褐色颗粒状均匀分布(图5)。41例GC患者中,*KLF5*阳性表达者29例,阳性率为70.7%(29/41)。*KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P>0.05$)(表2)。

3 讨论

*KLF5*是真核生物中的基本转录元件结合蛋白2,是一种锌指蛋白转录因子,也被称为肠道富集Kruppel样因子(intestinal-enriched kruppel-Like factor, IKLF),其通过激活或抑制目标基因的转录进一步调控基因表达的组织特异性和时间特异性,同时在细胞的增殖、分化及细胞凋亡等过程中发挥着重要的作用^[7-9]。人*KLF5*染色体13q21区域,*KLF5*蛋白包含457个氨基酸,分子量为55kDa,其CDS编码区含有一个激活结构域和一个DNA结合结构域^[7,10,11]。*KLF5*含有许多靶基因,如核因子κB,过氧化物酶增生物激活受体,血小板源性生长因子α和T细胞抗原受体等,在不同的细胞模型中这些基因都被证实^[12-14]。*KLF5*作为一种锌指转录因子,通过调节富含GC的启动子区域的表达,进一步参与调节细胞增殖、

表 1 *KLF5*表达与患者总生存及中为生存相关性

基因编号	总生存(mo)		风险比(95%CI)	<i>P</i> 值	无疾病进展生存(mo)		风险比(95%CI)	<i>P</i> 值
	低表达	高表达			低表达	高表达		
209211_at	22.00	85.80	0.50 (0.41–0.60)	6.8e–14	11.40	50.00	0.47 (0.38–0.58)	1.8e–13
209212_s_at	26.70	29.30	0.81 (0.68–0.97)	0.02	12.6	21.9	0.74 (0.60–0.91)	0.0051

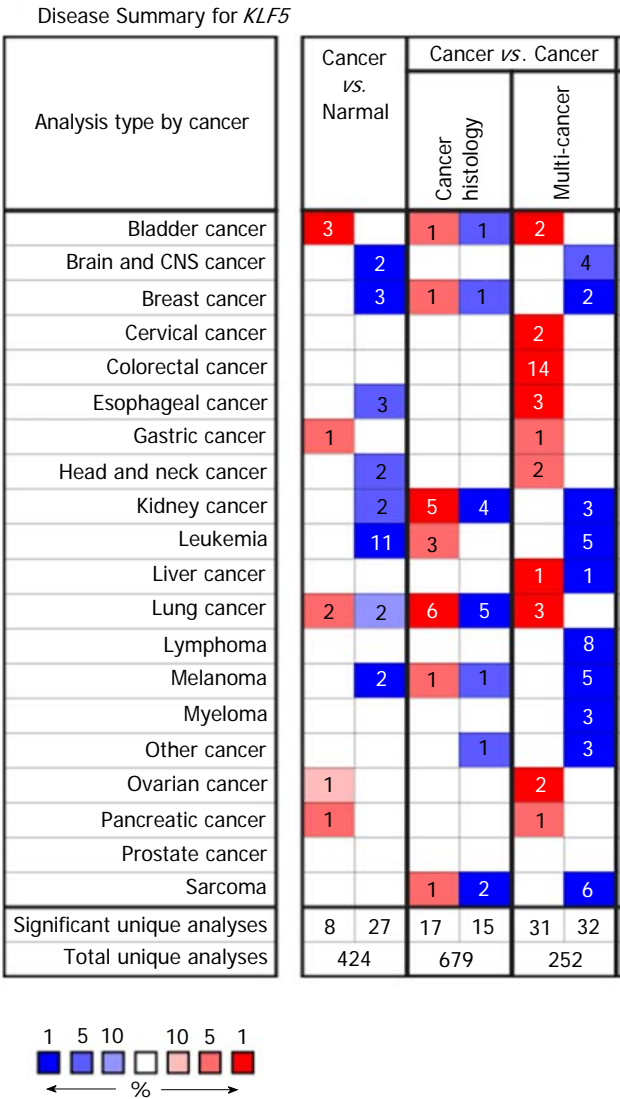


图 1 *KLF5*在常见肿瘤中的表达情况分析.

细胞分化、细胞凋亡、个体发育等过程.

已有研究显示, 与对应的正常组织相比, *KLF5*在多种肿瘤组织中呈现高表达, 如GC^[15]、结直肠癌^[16,17]、肺癌、乳腺癌等^[18–20]. 但*KLF5*在肿瘤患者癌组织中的高表达是否与患者的预后及临床病理特征相关, 目前研究结果并不一致. 有研究认为, *KLF5*在肿瘤组织中的高表达往往与患者的预后不良有关, 高表达者中位生存时间及无疾病进展生存时间明显减低, 且*KLF5*的阳性表达往往与肿瘤的低分化及更高的临床分期有关^[21]. 张小

玲等^[22]人采用免疫组化SP法检测79例GC组织和40例正常胃组织中*KLF5*的表达, 分析了*KLF5*表达与患者临床病例特征和预后的关系. 结果认为*KLF5*表达与GC分化程度、浸润和转移有关, 是GC不良预后的危险因素, 可作为GC预后评价的客观指标. 但亦有研究认为, *KLF5*表达水平与肿瘤患者的预后无关, 高低表达患者远期生存率无明显差异^[23].

由于*KLF5*表达水平与GC患者预后及临床病理特征的关系并不明确, 我们采用Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库中关于*KLF5*基因表达的相关数据进行深入挖掘, 探寻*KLF5*基因在GC组织与正常胃组织中的差异表达情况及其与患者预后的关系. 同时对41例GC患者的肿瘤组织切片进行免疫组织化学检测, 分析*KLF5*表达与患者临床病理特征的相关性. 在研究中我们发现, 与正常胃组织比较, GC组织中*KLF5*基因的mRNA表达水平明显上调, 且高表达与患者的预后不良有关. 而*KLF5*表达与患者的临床病理特征无相关性, 但由于纳入样本量较小, 这种弱的相关性可能并未被小样本实验所证实. 因此, *KLF5*高表达GC患者远期生存率低有关, 提示其可作为GC患者术后复发、转移的等预后不良的生物学标志物. 也可能成为GC靶向治疗的及药物研发的分子靶点. 但本研究也存现一定的局限性, 免疫组织化学验证部分入组患者例数较少, 统计学效能较低, 且未进行随访评价*KLF5*表达与患者预后的关系. 因此, 下一步我们将继续扩大样本量, 延长随访时间, 明确*KLF5*高低表达与GC患者生存期的关系.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤, 大多数患者就诊时已发展为晚期, 预后不良. 同时缺乏GC预后的分子标志物. Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在多种实体肿瘤中呈现差异表达, 并与患者的预后有关. 而*KLF5*在GC中的表达水平及其与GC患者的预后关系不清.

实验动机

探讨*KLF5*在GC中的表达及其与GC患者预后的关系,

表 2 *KLF5*蛋白表达及其与患者临床病理特征(*n*)

临床特征	<i>n</i> = 41	<i>KLF5</i> 表达		χ^2	<i>P</i> 值
		+(<i>n</i> = 29)	-(<i>n</i> = 12)		
性别				0.03	0.87
男性	38	27	11		
女性	3	2	1		
年龄(岁)				0.54	0.46
<50	6	5	1		
≥50	35	24	11		
肿瘤部位				1.51	0.45
贲门	22	18	4		
胃体	8	5	3		
幽门	11	6	5		
侵犯血管				1.90	0.18
否	30	23	7		
是	11	6	5		
临床分期				1.93	0.58
I	17	11	5		
II	11	9	3		
III	10	6	4		
IV	3	3	0		
浸润深度				1.28	0.53
黏膜或黏膜下层	9	5	4		
肌层	24	18	6		
浆膜层	8	6	2		
分化程度				0.37	0.83
高分化	13	10	3		
中分化	13	9	4		
低分化	15	10	5		

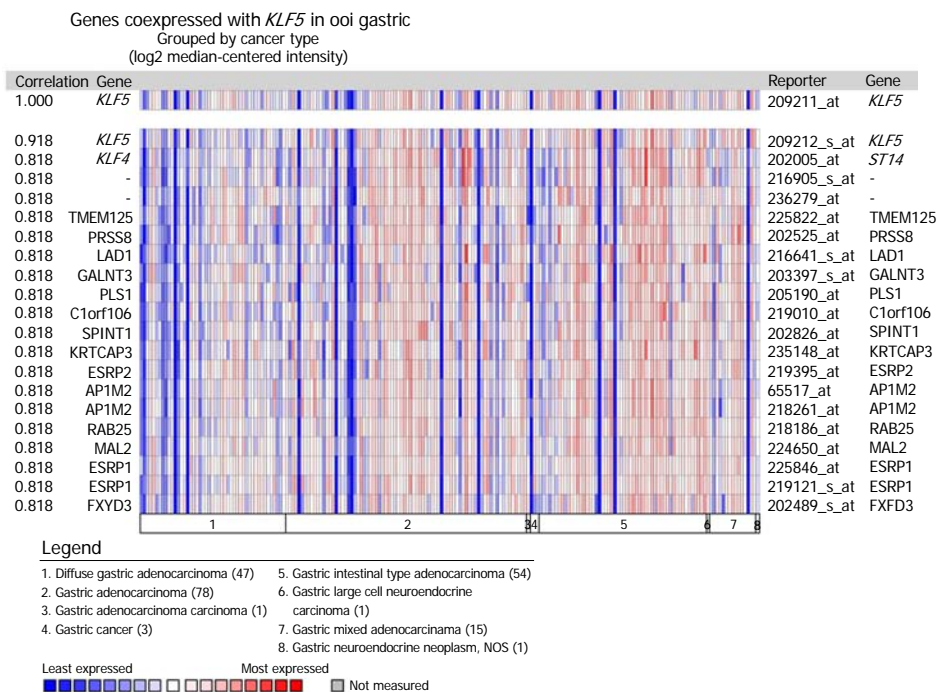
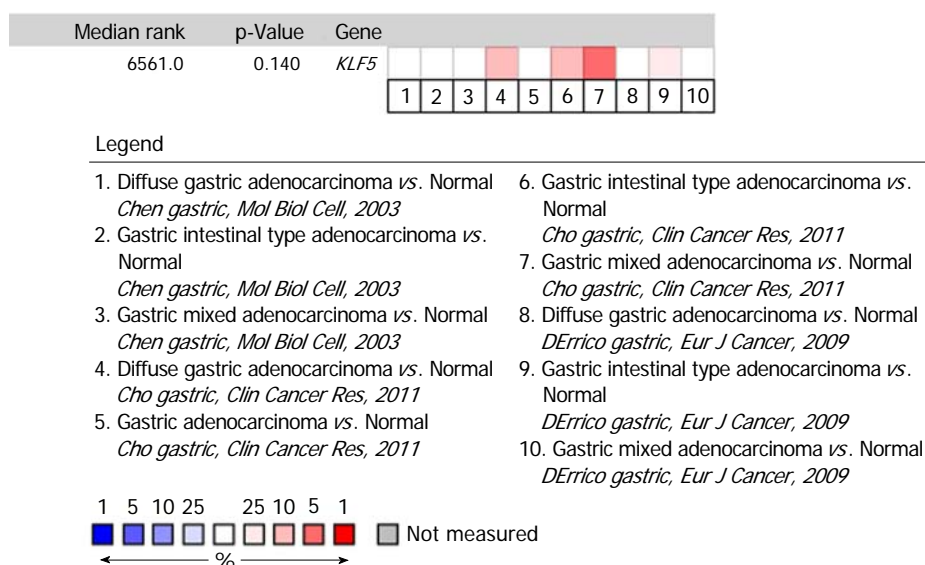
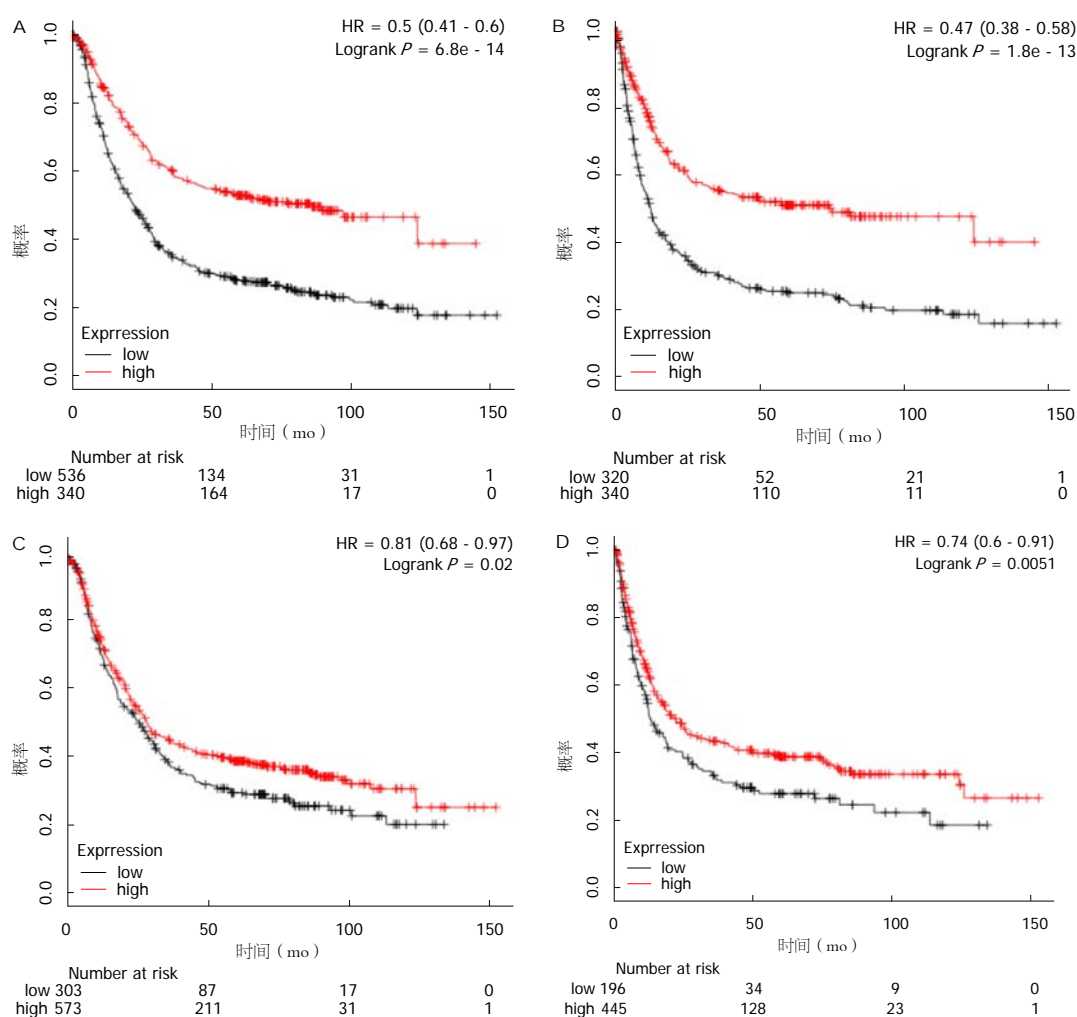


图 2 *KLF5*基因共表达分析提示*KLF5*与*ST14*, *TMEM125*等20个基因存在共表达情况。

Comparison of *KLF5* across 10 analyses
Over-expression图 3 *KLF5*在胃肿瘤的中表达基因芯片项数据集.图 4 *KLF5*表达与患者预后关系的生存曲线. A: 209211_at基因芯片总生存比较; B: 209211_at基因芯片无疾病进展生存比较; C: 209212_s_at基因芯片总生存比较; D: 209212_s_at基因芯片无疾病进展生存比较.

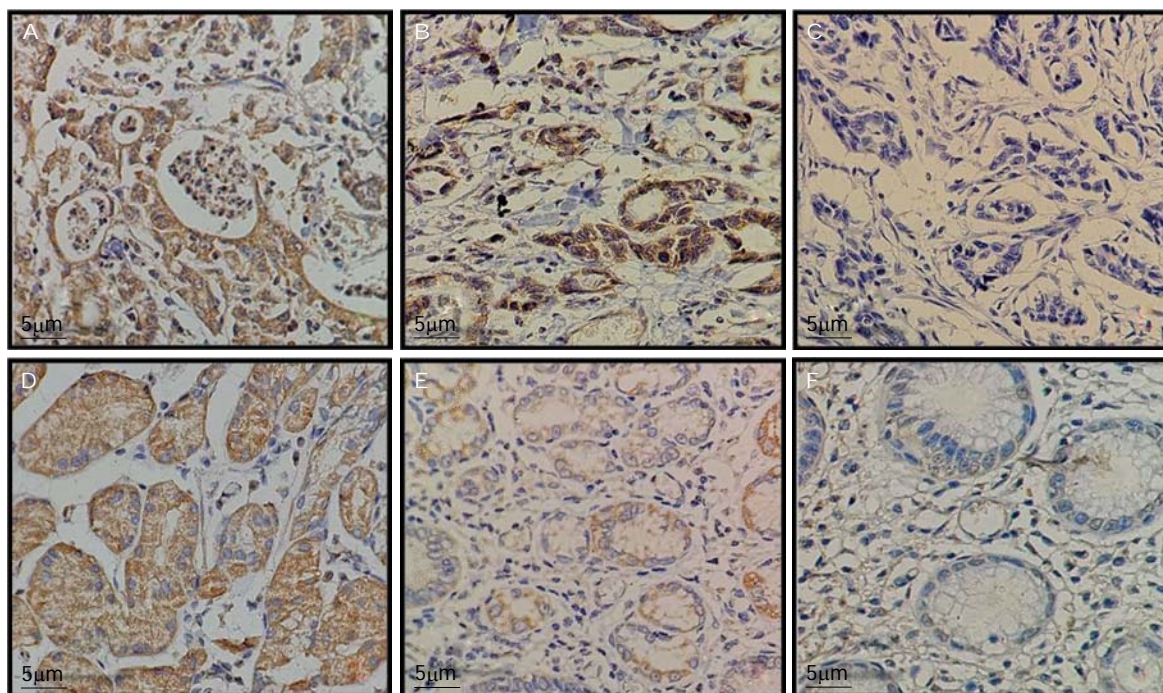


图 5 *KLF5*在胃癌和正常胃黏膜中的表达情况. A: 胃癌*KLF5*强阳性; B: 胃癌*KLF5*阳性; C: 胃癌*KLF5*阴性; D: 正常胃黏膜*KLF5*强阳性; E: 正常胃黏膜*KLF5*阳性; F: 正常胃黏膜*KLF5*阴性($\times 200$).

评价其作为GC预后分子标志物的可行性.

实验目标

通过生物信息分析和组织标本验证, 揭示*KLF5*在GC中的差异表达情况, 并进一步明确其差异表达与患者生存期的关系.

实验方法

通过Oncomine数据库分析*KLF5*在GC中的差异表达; 通过Kaplan–Meier Plotter数据库分析*KLF5*高低表达与GC患者生存期的关系; 最后通过免疫组织化学方法进行证实.

实验结果

Oncomine数据库分析提示GC组织中*KLF5*表达水平明显升高. Kaplan–Meier Plotter数据分析显示*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P<0.05$). 免疫组化分析显示*KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P>0.05$).

实验结论

本研究发现*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 而*KLF5*表达与患者临床病理特征无关. 本研究提出*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存期较低. 检测*KLF5*在GC患者中的表达水平可作为GC预后的分子标志物. 为评估GC患者的生存期提供基础.

展望前景

*KLF5*在GC中的差异表达为其预后评价提供了可行性, 并综合其他指标有望建立GC患者生存期预测模型, 为GC换的预后提供评价方法.

4 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 Chen W. Cancer statistics: updated cancer burden in China. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 1 [PMID: 25717219 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.07]
- 3 Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 52 [PMID: 30885211 DOI: 10.1186/s12957-019-1593-9]
- 4 Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29867026 DOI: 10.3390/ijms19061658]
- 5 刘文天, 焦焕利, 杨玉龙, 王栋, 张维铭. p16基因高甲基化在胃癌发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2839-2843 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.26.016]
- 6 胡志方, 黄缘, 钟琼, 简捷. Pim-3异常表达在胃癌中的意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3515-3518 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.31.008]
- 7 Gao Y, Ding Y, Chen H, Chen H, Zhou J. Targeting Kruppel-like factor 5 (KLF5) for cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2015; 15: 699-713 [PMID: 25732792 DOI: 10.1038/nature08975]
- 8 Marrero-Rodriguez D, la Cruz HA, Taniguchi-Ponciano K, Gomez-Virgilio L, Huerta-Padilla V, Ponce-Navarrete G, Andonegui-Elguera S, Jimenez-Vega F, Romero-Morelos P, Rodriguez-Esquivel M, Meraz-Rios M, Figueroa-Corona MDP, Monroy A, Pérez-González O, Salcedo M. Kruppel

- Like Factors Family Expression in Cervical Cancer Cells. *Arch Med Res* 2017; 48: 314-322 [PMID: 29157672 DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.06.011]
- 9 Hart GT, Hogquist KA, Jameson SC. Kruppel-like factors in lymphocyte biology. *J Immunol* 2012; 188: 521-526 [PMID: 22223851 DOI: 10.4049/jimmunol.1101530]
 - 10 Oishi Y, Manabe I, Nagai R. [Kruppel-like family of transcription factor 5 (KLF5). KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 1: 264-268 [PMID: 21766607 DOI: 10.1038/onc.2015.340]
 - 11 Oishi Y, Manabe I, Nagai R. [Krüppel-like transcription factor 5 (KLF5)]. *Nihon Rinsho* 2006; 64 Suppl 9: 254-258 [PMID: 17458227 DOI: 10.1038/s41598-017-00966-3]
 - 12 Guo L, He P, No YR, Yun CC. Krüppel-like factor 5 incorporates into the β -catenin/TCF complex in response to LPA in colon cancer cells. *Cell Signal* 2015; 27: 961-968 [PMID: 25683913 DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.02.005]
 - 13 Kuo PL, Hsu YL, Huang MS, Chiang SL, Ko YC. Bronchial epithelium-derived IL-8 and RANTES increased bronchial smooth muscle cell migration and proliferation by Kruppel-like factor 5 in areca nut-mediated airway remodeling. *Toxicol Sci* 2011; 121: 177-190 [PMID: 21297082 DOI: 10.1093/toxsci/kfr030]
 - 14 Chanchevalap S, Nandan MO, McConnell BB, Charrier L, Merlin D, Katz JP, Yang VW. Kruppel-like factor 5 is an important mediator for lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 1216-1223 [PMID: 16500892 DOI: 10.1093/nar/gkl014]
 - 15 Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, Hsu JD, Yeh KT. Expression of Kruppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch* 2011; 459: 161-166 [PMID: 21732124 DOI: 10.1007/s00428-011-1111-0]
 - 16 Bialkowska AB, Crisp M, Bannister T, He Y, Chowdhury S, Schürer S, Chase P, Spicer T, Madoux F, Tian C, Hodder P, Zaharevitz D, Yang VW. Identification of small-molecule inhibitors of the colorectal cancer oncogene Kruppel-like factor 5 expression by ultrahigh-throughput screening. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2043-2051 [PMID: 21885866 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0550]
 - 17 Bialkowska AB, Du Y, Fu H, Yang VW. Identification of novel small-molecule compounds that inhibit the proliferative Kruppel-like factor 5 in colorectal cancer cells by high-throughput screening. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 563-570 [PMID: 19240162 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0767]
 - 18 Ge F, Chen W, Qin J, Zhou Z, Liu R, Liu L, Tan J, Zou T, Li H, Ren G, Chen C. Ataxin-3 like (ATXN3L), a member of the Josephin family of deubiquitinating enzymes, promotes breast cancer proliferation by deubiquitinating Kruppel-like factor 5 (KLF5). *Oncotarget* 2015; 6: 21369-21378 [PMID: 26079537 DOI: 10.18632/oncotarget.4128]
 - 19 Xia H, Wang C, Chen W, Zhang H, Chaudhury L, Zhou Z, Liu R, Chen C. Kruppel-like factor 5 transcription factor promotes microsomal prostaglandin E2 synthase 1 gene transcription in breast cancer. *J Biol Chem* 2013; 288: 26731-26740 [PMID: 23913682 DOI: 10.1074/jbc.M113.483958]
 - 20 Chen CJ, Lin SE, Lin YM, Lin SH, Chen DR, Chen CL. Association of expression of kruppel-like factor 4 and kruppel-like factor 5 with the clinical manifestations of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 161-168 [PMID: 21674249 DOI: 10.1007/s12253-011-9422-7]
 - 21 Tong D, Czerwenka K, Heinze G, Ryffel M, Schuster E, Witt A, Leodolter S, Zeillinger R. Expression of KLF5 is a prognostic factor for disease-free survival and overall survival in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2442-2448 [PMID: 16638850 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0964]
 - 22 张小玲, 田志逢, 王萍, 王现国. KLF5和Survivin蛋白异常表达与胃癌预后的关系. *临床与实验病理学杂志* 2016; 32: 142-145 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.006]
 - 23 龚邵新, 庄英帆, 赵强, 贺荣芳, 丁慧, 胡义燕, 阳帅, 曾庆彪. KLF4和KLF5蛋白在不同临床分期胃癌组织中的表达及意义. *中国癌症杂志* 2010; 20: 756-759 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2010.10.007]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



下调miRNA-214表达抑制胃癌SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化

朱艳, 刘玮丽, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红

朱艳, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红, 丽水市人民医院全科 浙江省丽水市 323000

刘玮丽, 邵逸夫医院消化内科 浙江省杭州市 310000

朱艳, 副主任医师, 主要从事胃癌基础与临床研究.

基金项目: 丽水市科技计划项目, No. 2015zdxk07.

作者贡献分布: 此课题由刘玮丽设计; 研究过程由朱艳、吴明东、庄永卫及施旭红操作完成; 研究所用试剂及分析工具由刘玮丽及朱艳提供; 数据分析由朱艳及叶淑芳完成; 本文写作由朱艳及吴明东完成.

通讯作者: 刘玮丽, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市江干区庆春东路3号, 邵逸夫医院消化内科. liuweilipp23@aliyun.com
电话: 0571-86006186

收稿日期: 2019-04-11

修回日期: 2019-05-14

接受日期: 2019-06-05

在线出版日期: 2019-06-28

Downregulation of miRNA-214 inhibits cisplatin resistance, cell migration, and epithelial interstitial transformation in gastric cancer SGC-7901/DDP cells

Yan Zhu, Yu-Li Liu, Ming-Dong Wu, Yong-Wei Zhuang, Shu-Fang Ye, Xu-Hong Shi

Yan Zhu, Ming-Dong Wu, Yong-Wei Zhuang, Shu-Fang Ye, Xu-Hong Shi, Department of General Practice, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Yu-Li Liu, Department of Gastroenterology, Run Run Shaw Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Lishui Science and Technology Plan Project, No. 2015zdxk07.

Corresponding author: Yu-Li Liu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Run Run Shaw Hospital, 3 Qingchun

East Road, Jianggan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. liuweilipp23@aliyun.com

Received: 2019-04-11

Revised: 2019-05-14

Accepted: 2019-06-05

Published online: 2019-06-28

Abstract BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the common tumors of the digestive system, and resistance to chemotherapy is the bottleneck that restricts the therapeutic effect of chemotherapy in GC. Therefore, it is of great significance to explore the mechanism of reversal of chemotherapy resistance.

AIM

To investigate the effect of miRNA-214 (miR-214) knockdown on cisplatin resistance, cell migration, and epithelial mesenchymal transformation (EMT) in GC SGC-7901/DDP cells, and to explore the preliminary mechanism.

METHODS

After transfection of SGC-7901/DDP cells with miR-214 inhibitor using the LipofectamineTM2000 method, the change of cell resistance to cisplatin was evaluated by the CCK-8 assay, cell migration was evaluated by wound healing assay, and the protein expression levels of E-cadherin (E-cad), Vimentin, N-cadherin (N-cad), NF- κ B, and Bcl-2 were detected by Western blot.

RESULTS

After transfection with miR-214 inhibitor, the resistance of SGC-7901/DDP cells to cisplatin was significantly reduced ($P < 0.05$), and the ability of cell migration was

obviously decreased ($P < 0.05$). The expression level of E-cad protein was significantly increased ($P < 0.05$), while the expression levels of Vimentin and N-cad proteins were significantly decreased ($P < 0.05$). Moreover, the expression levels of NF- κ B and Bcl-2 protein in SGC-7901/DDP cells were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Down-regulation of miR-214 can reduce the resistance of SGC-7901/DDP cells to cisplatin and inhibit cell migration and EMT. This effect may be related to the down-regulation of NF- κ B and Bcl-2 expression.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-214; Gastric cancer; Epithelial mesenchymal transformation; Cisplatin resistance

Zhu Y, Liu YL, Wu MD, Zhuang YW, Ye SF, Shi XH. Downregulation of miRNA-214 inhibits cisplatin resistance, cell migration, and epithelial interstitial transformation in gastric cancer SGC-7901/DDP cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 742-747
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/742.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.742>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统肿瘤之一,而肿瘤化疗耐药是制约GC治疗效果的瓶颈,探索逆转GC化疗耐药机制对于GC的治疗具有重大意义。

目的

探讨敲低miR-214表达对GC细胞SGC-7901/DDP顺铂耐药性、迁移以及上皮间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)的影响,并讨论初步作用机制。

方法

采用Lipofectamine™2000法转染miR-214 inhibitor至SGC-7901/DDP细胞后, CCK-8法评估细胞对顺铂耐药性的改变; 划痕试验检测细胞迁移能力; 免疫印迹法检测细胞中E-钙黏蛋白(E-cad)、波形蛋白(Vimentin)和N-钙黏蛋白(N-cad), 以及NF- κ B与Bcl-2蛋白表达水平。

结果

转染miR-214 inhibitor后, SGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药性明显降低($P < 0.05$); 且细胞迁移能力明显降低($P < 0.05$), E-cad蛋白表达显著升高($P < 0.05$), Vimentin与N-cad蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.05$)。另外, SGC-7901/DDP细胞中NF- κ B与Bcl-2的表达明显降低(均 $P < 0.05$)。

结论

下调miR-214表达具有降低GCSGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药性, 抑制细胞迁移与EMT的作用。而这种作用可能与下调NF- κ B与Bcl-2的表达有关。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-214; 胃癌; 上皮间质转化; 顺铂耐药

核心提要: 铂类药物为主的化疗是治疗胃癌的常用手段之一, 而化疗耐药制约着化疗的最终疗效。本研究发现, 下调SGC-7901/DDP细胞miR-214表达后, 顺铂耐药性、细胞迁移与上皮间质转化均降低; 同时, NF- κ B与Bcl-2的表达也明显降低。

朱艳, 刘玮丽, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红. 下调miRNA-214表达抑制胃癌SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 742-747

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/742.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.742>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据2018年肿瘤年报显示, 我国GC发病率位于所有恶性肿瘤中的第五位, 死亡率位于所有恶性肿瘤中的第三位^[1]。且, 随着人们饮食结构的变化, 以及现代生活压力的增加, GC的发病年龄呈现低龄化趋势^[2]。GC常规治疗手段是化疗或者GC切除术后辅以化疗方式^[3]。虽然大部分GC患者对化疗呈现出较好的初始反应, 但很快就易出现获得性耐药, 而再次化疗效果极不理想^[4]。即便是化疗敏感的GC患者也易进展为化疗耐药性GC患者; 而这种获得性耐药往往是多药耐药, 对其他具有不同分子结构和作用靶点的抗肿瘤药物也往往存在交叉性耐药, 此时更换或联合其他种类化疗药物也难以使患者获益^[5]。因此, 逆转GC细胞对化疗的耐药性的研究, 不仅是急需解决的临床治疗课题, 还具有重大的社会意义。

在肿瘤的研究中, 许多与GC化疗药物敏感性的靶点受到miRNAs的调控^[6]。miR-214作为miRNAs中的一员, 不但被报道可以调节包含GC细胞在内的多种癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[7,8]; 而且miR-214表达还与骨肉瘤、卵巢癌和舌鳞状细胞癌等癌细胞的顺铂耐药性相关^[9-11]。尽管miR-214已被证明在多种肿瘤的发生及发展中具有调控功能, 但其对GC顺铂耐药中的具体作用尚不清楚。本研究讨论敲低miR-214对GC顺铂耐药株SGC-7901/DDP的耐药性、迁移与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的影响, 并讨论其可能的初步机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC顺铂耐药SGC-7901/DDP细胞购自中国科学院上海生物细胞研究所; 胎牛血清购自美国Gibco公司; RPMI-1640培养基购自美国Hyclone公司; CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; E-cadherin (E-cad)抗体购自美国Acam公司; Vimentin、NF- κ B和Bcl-2抗体均购自美国Santa Cruz公司; N-cadherin (N-cad)抗体购自美国BD公司; miR-214 NC和miR-214 inhibitor由上海吉玛公司合成; 其他试剂为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与转染: 将人GC顺铂耐药SGC-7901/DDP细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中, 在37℃、5%CO₂的培养箱中培养, 待细胞融合至80%-90%时, 按照Lipofectamine™2000试剂盒说明书进行转染, 实验共分为三组: 对照组(Control), 阴性对照组(miR-214 NC)和miRNA-214下调组(miR-214 inhibitor), 阴性对照组与沉默组分别转染miR-214 NC与miR-214 inhibitor, 48 h后更换培养基, 继续培养细胞, 备用。

1.2.2 细胞存活率检测: 严格按照CCK-8试剂盒说明书操作, 将SGC-7901/DDP细胞和已转染miR-214 NC与miR-214 inhibitor的SGC-7901/DDP细胞按照 5×10^4 的密度接种到96孔板中, 分别加入终浓度分别为50 μ mol/L、100 μ mol/L和200 μ mol/L的顺铂, 分别再继续培养24 h与48 h。达到时间终点时, 每孔加入10 μ L CCK-8溶液, 在培养箱中孵育2 h, 用酶标仪在450 nm波长处测量吸光度(OD值)。计算细胞存活率, 细胞存活率=处理组OD/对照组OD值 \times 100%。

1.2.3 细胞迁移能力: 收集SGC-7901/DDP细胞和已转染miR-214 NC与miR-214 inhibitor的SGC-7901/DDP细胞, 将其接种至6孔板, 待细胞达到单细胞层完全融合时, 采用无菌10 μ L枪头划痕, 并采用无菌生理盐水冲洗细胞2次, 然后置于37℃、5%CO₂的培养箱中继续培养12 h和24 h。导致显微镜拍照记录细胞在划痕开始时和划痕后12 h与24 h的细胞图像, 采用IPP软件计算细胞迁移面积。

1.2.4 免疫印迹法: 收集SGC-7901/DDP细胞和已转染miR-214 NC与miR-214 inhibitor的SGC-7901/DDP细胞, 然后分别加入预冷的细胞裂解液, 4℃下12000 \times g离心15 min, 收集上清液。BCA蛋白浓度测定试剂盒进行蛋白浓度测定后, 取50 μ g蛋白与5 \times SDS上样缓冲液一起进行SDS-PAGE电泳, 然后再电转至合适大小的PVDF膜, 加入5%脱脂牛奶, 室温下封闭1 h, 加入一抗稀释液, 室温下摇床孵育1 h, 4℃孵育过夜, TBST漂洗5 min \times 3次, 加入相应二抗, 37℃孵育1 h, TBST洗涤5 min \times 3次, 采用ECL电化学发光显色, 采用Image J软件对蛋白条带进行定量分析。

统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件对实验数据进行分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 多样本均数比较采用单因素方差分析后LSD-*t*检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 下调miR-214降低SGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药性 CCK-8法结果(图1)显示, 与Control组或miR-214 NC组相比, 转染miR-214 inhibitor 24 h(图1A)或48 h(图1B)后, SGC-7901/DDP细胞对顺铂的耐药性均降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中与Control组相比, 转染miR-214 NC 24 h(图1A)或48 h(图1B)后, SGC-7901/DDP细胞对顺铂的耐药性无影响, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 下调miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞迁移 划痕试验结果(图2)显示, 与Control组或miR-214 NC组相比, 转染miR-214 inhibitor后, SGC-7901/DDP细胞迁移面积明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中与Control组相比, 转染miR-214 NC后, SGC-7901/DDP细胞迁移面积无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 下调miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞EMT Western blot结果显示(图3), 与Control组或miR-214 NC组相比, 转染miR-214 inhibitor后, SGC-7901/DDP细胞中E-cad蛋白表达显著上升($P < 0.05$), Vimentin与N-cad蛋白表达均显著下降(均 $P < 0.05$); 其中与Control组相比, 转染miR-214 NC后, 上述相关蛋白均无显著变化(均 $P > 0.05$)。

2.4 下调miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞中NF- κ B与Bcl-2蛋白表达 Western blot结果显示(图4), 与Control组或miR-214 NC组相比, 转染miR-214 inhibitor后, SGC-7901/DDP细胞中NF- κ B(图4A)与Bcl-2(图4B)的表达均明显下调, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中与Control组相比, 转染miR-214 NC后, SGC-7901/DDP细胞中NF- κ B(图4A)与Bcl-2(图4B)的表达无明显差异(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

GC以化疗或者GC切除术后辅以基础化疗作为主要的治疗手段^[3]。顺铂是常用的广谱的肿瘤化疗药物之一, 广泛应用于头颈部肿瘤、GC、肺癌、乳腺癌和卵巢癌等各类肿瘤的临床治疗。但在临床上, 大多数化疗GC患者会出现顺铂耐药, 而, 顺铂耐药也是GC患者临床治疗失败的主要原因^[4,5]。而miRNAs的差异表达在GC的顺铂化疗耐药中发挥重要作用^[6,12]。如miR-129在GC化疗耐药组织中低表达; 而过表达miR-129后, GC细胞对顺铂的耐药性得到逆转, 造成对顺铂的敏感性明显提高^[12]。

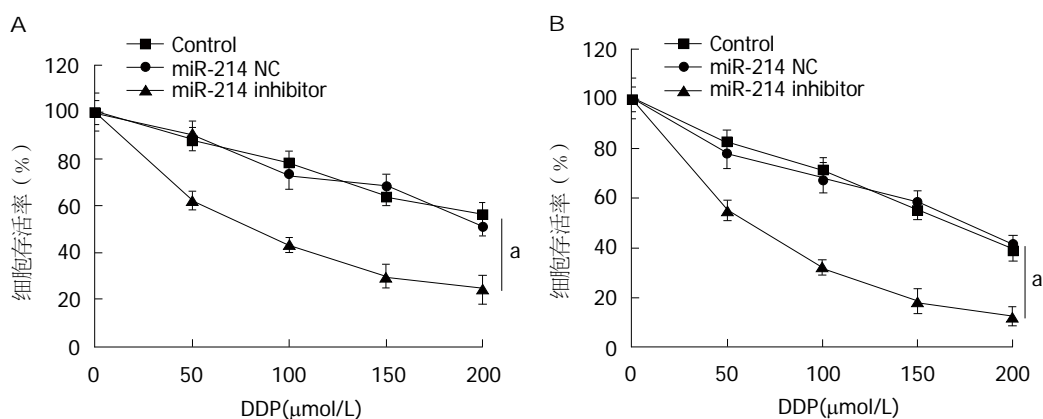


图1 敲低miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药性. A: 三组细胞在24 h细胞存活率曲线; B: 三组细胞在48 h细胞存活率曲线. $n = 3$, $^aP < 0.05$, 与对照组或者miR-214 NC组相比.

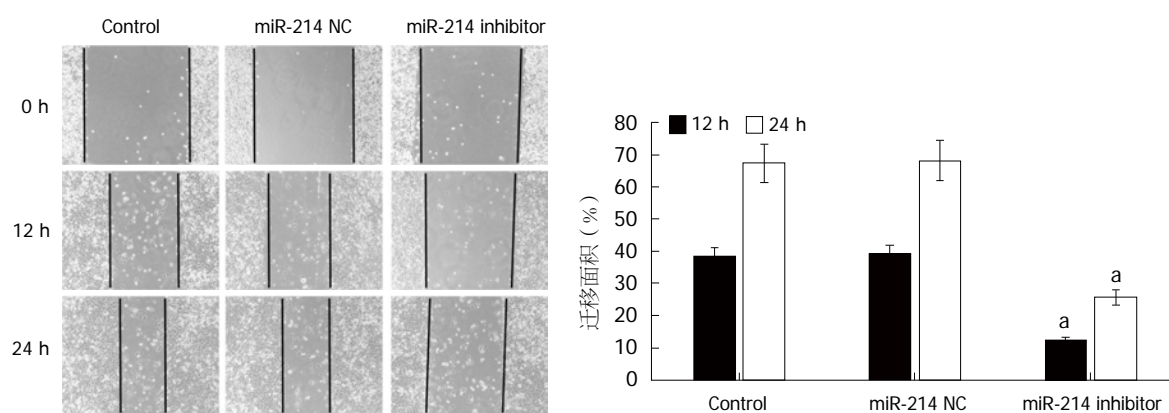


图2 敲低miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞迁移. $n = 4$, $^aP < 0.05$, 与对照组或者miR-214 NC组相比.

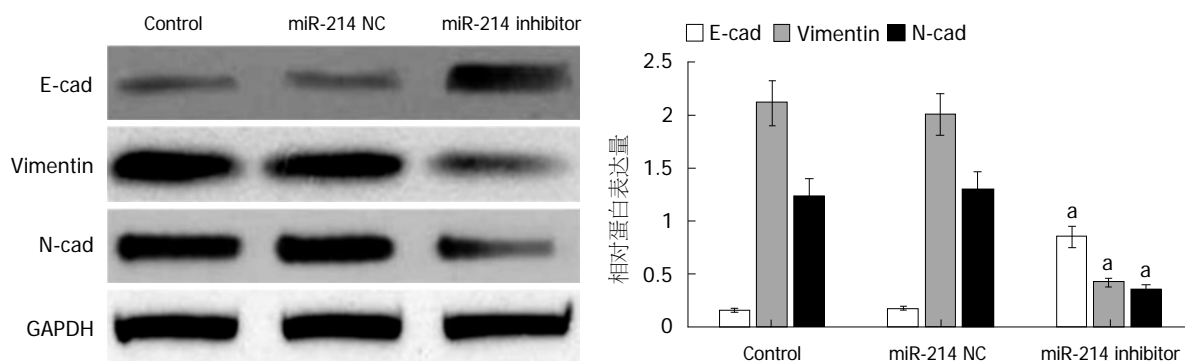


图3 敲低miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞EMT. $n = 4$, $^aP < 0.05$, 与对照组或者miR-214 NC组相比.

miR-214作为总多miRNAs的一员, 参与调控骨肉瘤、卵巢癌和舌鳞状细胞癌细胞的顺铂耐药性^[9-11]. 而在GC耐药细胞中改变miR-214表达是否对顺铂耐药产生影响尚不清楚. 本研究在GC顺铂耐药细胞SGC-7901/DDP中通过转染miR-214 inhibitor后, 发现, 敲低miR-214表达能降低SGC-7901/DDP细胞对顺铂的耐药性, 抑制细胞的迁移与EMT.

EMT是指细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程^[12]. 在此过程中伴随着上皮细胞

标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达减少和N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达增加, 以及间质细胞标志物波形蛋白(Vimentin)增加等EMT的标志物的改变^[13]. 多项研究表明^[13,14], EMT在肿瘤的迁移与侵袭中发挥着重要的作用, 当肿瘤细胞出现间充质转化后, 失去细胞极性, 降低与基底膜的连接性, 从而具有降解细胞外基质、高迁移能力与侵袭能力的间质表型; 而抑制EMT能抑制肿瘤细胞迁移. 本研究中, 发现敲低miR-214表达能降低SGC-7901/DDP细胞的迁移与敲低miR-214降低

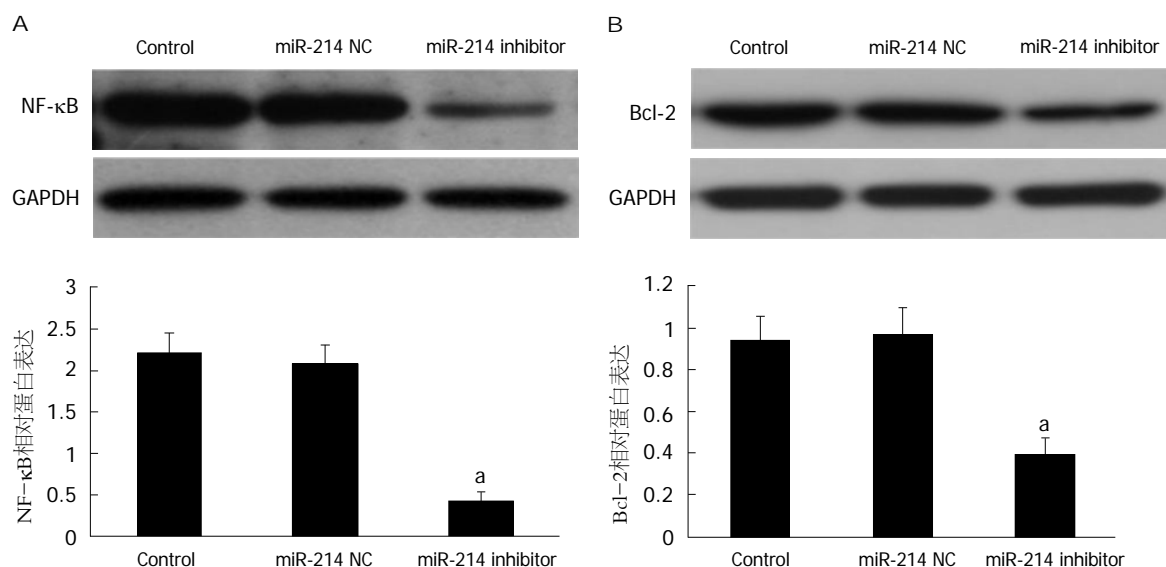


图4 敲低miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞中NF-κB与Bcl-2蛋白表达。 $n=4$, $^aP<0.05$, 与对照组或者miR-214 NC组相比。

SGC-7901/DDP细胞EMT进程相关。

NF-κB是一种核内转录调节因子。研究发现, 在顺铂耐药的肿瘤细胞中, NF-κB和Bcl-2高表达, 而抑制NF-κB和Bcl-2表达, 能够使多种肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增高^[15,16]。另外, 抑制NF-κB和Bcl-2表达能使GC细胞迁移与EMT降低^[17]。Bcl-2的调节位点上有NF-κB的结合位点, 受NF-κB的调控, 与NF-κB具有协同作用^[18]。我们研究结果显示, 下调miR-214表达后, SGC-7901/DDP细胞中的NF-κB与Bcl-2蛋白明显降低, 提示敲低miR-214抑制SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药性可能与抑制NF-κB与Bcl-2蛋白表达相关。下调miR-214如何抑制NF-κB与Bcl-2表达, 还需要进一步进行研究验证。

总之, 下调miR-214的表达能够抑制GC顺铂耐药株SGC-7901/DDP对顺铂的耐药性, 同时使得细胞迁移能力下降, 并促进EMT作用, 可能与其抑制NF-κB与Bcl-2蛋白表达的作用有关。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一。而化疗是治疗GC常规治疗手段之一。而GC患者化疗容易出现获得性化疗耐药。因此, 研究逆转GC化疗耐药性的靶点和调控信号机制, 是当今治疗GC急需解决的重要的临床课题。

实验动机

在肿瘤的研究中, 许多miRNAs在调控肿瘤细胞的化疗耐药性中发挥着重要作用。miR-214作为总多miRNAs中

的一员, 可以促进多种癌细胞包含GC细胞的增殖、侵袭和迁移, 另外, miR-214还参与调控骨肉瘤细胞、卵巢癌细胞和舌鳞状细胞癌细胞对顺铂耐药性的改变。尽管miR-214已被证明在多种肿瘤的发生及发展中具有调控功能, 但其对GC顺铂耐药中的具体作用尚不清楚。

实验目标

本研究采用GC顺铂耐药SGC-7901/DDP细胞, 然后通过转染miR-214 inhibitor, 下调miR-214表达后, 观察SGC-7901/DDP细胞迁移、上皮间质转化与顺铂耐药性的变化, 并分析其初步作用机制。

实验方法

SGC-7901/DDP细胞转染miR-214 inhibitor后, 通过CCK8法评估敲低miR-214是否影响细胞对顺铂耐药性; 通过划痕实验评估敲低miR-214是否影响细胞迁移能力; 免疫印迹法评估敲低miR-214是否影响细胞上皮间质转化标志物表达, 以及NF-κB与Bcl-2表达水平。

实验结果

敲低miR-214后, SGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药性明显降低; 敲低miR-214后, SGC-7901/DDP细胞迁移能力下降; 敲低miR-214后, SGC-7901/DDP细胞上皮间质转化标志物表达发生了改变, 表现为E-cad蛋白表达显著上升, Vimentin与N-cad蛋白表达显著下降; 同时, 敲低miR-214后, SGC-7901/DDP细胞NF-κB与Bcl-2的表达明显降低。

实验结论

敲低miR-214具有抑制SGC-7901/DDP细胞对顺铂耐药

性、细胞迁移与上皮间质转化的作用. 而这种作用可能与下调NF- κ B与Bcl-2的表达有关.

展望前景

本研究提示, 下调miR-214能逆转GCSGC-7901/DDP细胞对顺铂的耐药性, 为GC顺铂耐药提供了一定的研究靶点. 本研究下步将先检查临床样本GC耐药组织中miR-214表达, 并采用GC耐药细胞建立GC移植荷瘤鼠在动物实验上检验下调miR-214后, GC顺铂耐药性是否发生逆转.

4 参考文献

- 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]
- Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019; 4: e137-e147 [PMID: 30733056 DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6]
- Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7343-7348 [PMID: 26139980 DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7343]
- Hayase S, Yamada L, Ujiie D, Nirei A, Tada T, Hanayama H, Monma T, Saze Z, Ohki S, Kono K. Clinical usefulness of ramucirumab plus paclitaxel for unresectable and recurrent gastric cancer. *Fukushima J Med Sci* 2019; 65: 6-12 [PMID: 30996218 DOI: 10.5387/fms.2018-12]
- Yu P, Du Y, Cheng X, Yu Q, Huang L, Dong R. Expression of multidrug resistance-associated proteins and their relation to postoperative individualized chemotherapy in gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 307 [PMID: 25304659 DOI: 10.1186/1477-7819-12-307]
- Yang X, Zhao Q, Yin H, Lei X, Gan R. MiR-33b-5p sensitizes gastric cancer cells to chemotherapy drugs via inhibiting HMGA2 expression. *J Drug Target* 2017; 25: 653-660 [PMID: 28436711 DOI: 10.1080/1061186X.2017.1323220]
- Li HL, Liang S, Cui JH, Han GY. Targeting of GSK-3 β by miR-214 to facilitate gastric cancer cell proliferation and decrease of cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 127-134 [PMID: 29364479 DOI: 10.26355/eurev.201801_14109]
- Zhang K, Zhang M, Jiang H, Liu F, Liu H, Li Y. Down-regulation of miR-214 inhibits proliferation and glycolysis in non-small-cell lung cancer cells via down-regulating the expression of hexokinase 2 and pyruvate kinase isozyme M2. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 545-552 [PMID: 29886375 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.009]
- Song YD, Li DD, Guan Y, Wang YL, Zheng J. miR-214 modulates cisplatin sensitivity of osteosarcoma cells through regulation of anaerobic glycolysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2017; 63: 75-79 [PMID: 28980925 DOI: 10.14715/cmb/2017.63.9.14]
- Yang H, Kong W, He L, Zhao JJ, O'Donnell JD, Wang J, Wenham RM, Coppola D, Kruk PA, Nicosia SV, Cheng JQ. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res* 2008; 68: 425-433 [PMID: 18199536 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2488]
- Yu ZW, Zhong LP, Ji T, Zhang P, Chen WT, Zhang CP. MicroRNAs contribute to the chemoresistance of cisplatin in tongue squamous cell carcinoma lines. *Oral Oncol* 2010; 46: 317-322 [PMID: 20219416 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.002]
- Lu C, Shan Z, Li C, Yang L. MiR-129 regulates cisplatin-resistance in human gastric cancer cells by targeting P-gp. *Biomed Pharmacother* 2017; 86: 450-456 [PMID: 28012924 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.139]
- Zhang Z, Che X, Yang N, Bai Z, Wu Y, Zhao L, Pei H. miR-135b-5p Promotes migration, invasion and EMT of pancreatic cancer cells by targeting NR3C2. *Biomed Pharmacother* 2017; 96: 1341-1348 [PMID: 29196101 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.074]
- Wu TJ, Xu B, Zhao GH, Luo J, Luo C. IL-37 suppresses migration and invasion of gallbladder cancer cells through inhibition of HIF-1 α induced epithelial-mesenchymal transition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 8179-8185 [PMID: 30556856 DOI: 10.26355/eurev.201812_16510]
- Yu S, Gong LS, Li NF, Pan YF, Zhang L. Galangin (GG) combined with cisplatin (DDP) to suppress human lung cancer by inhibition of STAT3-regulated NF- κ B and Bcl-2/Bax signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 213-224 [PMID: 29091869 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.059]
- Chen PM, Cheng YW, Wu TC, Chen CY, Lee H. MnSOD overexpression confers cisplatin resistance in lung adenocarcinoma via the NF- κ B/Snail/Bcl-2 pathway. *Free Radic Biol Med* 2015; 79: 127-137 [PMID: 25499851 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.001]
- Zhou P, Wang C, Hu Z, Chen W, Qi W, Li A. Genistein induces apoptosis of colon cancer cells by reversal of epithelial-to-mesenchymal via a Notch1/NF- κ B/sluc/E-cadherin pathway. *BMC Cancer* 2017; 17: 813 [PMID: 29202800 DOI: 10.1186/s12885-017-3829-9]
- Ren L, Li Z, Dai C, Zhao D, Wang Y, Ma C, Liu C. Chrysophanol inhibits proliferation and induces apoptosis through NF- κ B/cyclin D1 and NF- κ B/Bcl-2 signaling cascade in breast cancer cell lines. *Mol Med Rep* 2018; 17: 4376-4382 [PMID: 29344652 DOI: 10.3892/mmr.2018.8443]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究

熊凯, 陈建, 傅庆洋

熊凯, 傅庆洋, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

陈建, 义乌市中心医院胃肠外科 浙江省义乌市 322000

熊凯, 住院医师, 研究方向为急诊医学.

作者贡献分布: 实验设计由熊凯与傅庆洋完成; 研究过程由熊凯、陈建及傅庆洋完成; 研究所用试剂由陈建提供; 数据分析与写作由熊凯、陈建及傅庆洋共同完成.

通讯作者: 熊凯, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东街道江东中路699号, 义乌市中心医院急诊科. kailobao@163.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2019-03-29

修回日期: 2019-04-28

接受日期: 2019-06-10

在线出版日期: 2019-06-28

MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3

Kai Xiong, Jian Chen, Qing-Yang Fu

Kai Xiong, Qing-Yang Fu, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Jian Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Kai Xiong, Resident Physician, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Middle Road, Jiangdong Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. kailobao@163.com

Received: 2019-03-29

Revised: 2019-04-28

Accepted: 2019-06-10

Published online: 2019-06-28

Abstract

BACKGROUND

Severe acute pancreatitis (AP) is a serious disease with acute onset, rapid progression, and high mortality. The etiology of AP is complicated. In recent years, studies have found that miRNAs play an important role in the occurrence and development of AP. Elucidating the mechanisms of miRNAs in AP is helpful for the treatment and prevention of AP. MiR-7 is associated with the progression of various tumors such as gastric cancer, lung cancer, breast cancer, and glioma, but few studies have been performed in AP.

AIM

To investigate the effect of miR-7 on proliferation and apoptosis of AP acinar cells and the potential mechanism involved.

METHODS

An AP model was constructed by treating pancreatic acinar AR42J cells with cerulein. AR42J cells were divided into different groups: normal control (NC) group, cerulein group, miR-con group (transfected with miR-con), miR-7 group (transfected with miR-7 mimics), anti-miR-con group (transfected with anti-miR-con), anti-miR-7 group (transfected with anti-miR-7), cerulein + anti-miR-con group (transfected anti-miR-con after cerulein treatment), cerulein + anti-miR-7 group (transfected with anti-miR-7 after cerulein treatment), cerulein + pcDNA group (transfected with pcDNA after cerulein treatment), cerulein + pcDNA-specific protein 3 (Sp3) group (transfected

with pcDNA-Sp3 after cerulein treatment), cerulein + anti-miR-7 + si-con group (co-transfected with anti-miR-7 and si-con after cerulein treatment), and cerulein + anti-miR-7 + si-Sp3 group (co-transfected with anti-miR-7 and si-Sp3 after cerulein treatment). Transfections were performed using the liposome method. The levels of amylase (AMY), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in AR42J cells treated with cerulein were detected by ELISA. qRT-PCR was used to detect miR-7 and Sp3 mRNA expression in AR42J cells treated with cerulein. Western blot was used to detect Sp3 protein expression. Flow cytometry was used to detect apoptosis, and dual luciferase reporter gene assay was used to detect fluorescence activity.

RESULTS

After treatment of AR42J cells with cerulein, the levels of AMY, TNF- α , and IL-6 all increased first, reaching the peak at 8 h, and then decreased, suggesting that the modeling was successful. Compared with the NC group, the expression of miR-7 in the cerulein group was significantly increased, while the expression of Sp3 mRNA and protein was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the cerulein + anti-miR-con group, the expression of miR-7 in the cerulein + anti-miR-7 group was significantly decreased, and the apoptosis rate was also significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the cerulein + pcDNA group, the expression of Sp3 protein in the cerulein + pcDNA-Sp3 group was significantly increased, and the apoptosis rate was significantly decreased ($P < 0.05$). MiR-7 negatively regulated the expression of Sp3, and inhibition of Sp3 expression reversed the inhibitory effect of miR-7 knockdown on the apoptosis of AR42J cells treated with cerulein.

CONCLUSION

MiR-7 knockdown can inhibit apoptosis of acinar cells in AP via mechanisms possibly related to targeted regulation of SP3. These findings can provide new targets and ideas for the diagnosis and treatment of AP.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-7; Specific protein 3; Acute pancreatitis; Apoptosis

Xiong K, Chen J, Fu QY. MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 748-755

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/748.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.748>

摘要 背景

重症急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种发病急、进展快、死亡率高的严重疾病,其病因复杂,近年来研究发现,miRNA在AP的发生和发展中发挥重要作用,研究miRNA在AP中的机制对于AP的治疗、预防等有一定的帮助。而miR-7与胃癌、肺癌、乳腺癌、胶质瘤等多种肿瘤的进展相关,但在AP中研究鲜有报道。

目的

研究miR-7对AP腺泡细胞增殖、凋亡的影响及潜在的作用机制。

方法

用雨蛙素处理大鼠胰腺腺泡AR42J构建AP模型,设置NC组、Cerulein组、miR-con组(转染miR-con)、miR-7组(转染miR-7 mimics)、anti-miR-con组(转染anti-miR-con)、anti-miR-7组(转染anti-miR-7)、Cerulein+anti-miR-con组(Cerulein处理后转染anti-miR-con)、Cerulein+anti-miR-7组(Cerulein处理后转染anti-miR-7)、Cerulein+pcDNA组(Cerulein处理后转染pcDNA)、Cerulein+pcDNA-特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)组(Cerulein处理后转染pcDNA-Sp3)、Cerulein+anti-miR-7+si-con组(Cerulein处理后共转染anti-miR-7和si-con)、Cerulein+anti-miR-7+si-Sp3组(Cerulein处理后共转染anti-miR-7和si-Sp3),用脂质体法转染至AR42J细胞。ELISA法检测雨蛙素处理AR42J细胞的淀粉酶(Amylase, AMY)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的表达; qRT-PCR检测雨蛙素处理AR42J细胞中miR-7、Sp3 mRNA的表达水平; Western Blot检测Sp3蛋白表达; 流式细胞术检测细胞凋亡; 双荧光素酶报告基因检测实验检测荧光活性。

结果

雨蛙素处理AR42J细胞后, AMY、TNF- α 、IL-6的表达均呈现先升高后下降的趋势,且均在8 h时达到最大,建模成功。相较于NC组, Cerulein组miR-7的表达水平显著升高; Sp3 mRNA和蛋白的表达水平显著降低($P < 0.01$)。相较于Cerulein+anti-miR-con组, Cerulein+anti-miR-7组miR-7的表达水平显著下降,细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组Sp3蛋白的表达水平显著升高,细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。miR-7靶向负调控Sp3; 抑制Sp3表达逆转了敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的凋亡抑制作用。

结论

敲减miR-7表达可以抑制AP腺泡细胞凋亡,其机制可

能与靶向调控SP3有关. 可为AP诊断和治疗提供新靶点和新思路.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-7; 特异性蛋白3; 急性胰腺炎; 凋亡

核心提要: miR-7在雨蛙素构建的急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)模型细胞中高表达, miR-7靶向负调控特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3), 敲减miR-7表达可以通过上调Sp3抑制AP腺泡细胞凋亡.

熊凯, 陈建, 傅庆洋. miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 748-755

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/748.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.748>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床上常见的一种急腹症, 其发病率呈逐年上升趋势, 死亡率也一直较高^[1]. AP的致病因素很多, 发病机制尚未完全清楚, 有研究发现腺泡细胞凋亡和AP的严重程度呈负相关, 可以通过促进腺泡细胞的凋亡减轻AP的严重程度^[2]. 抑制GRP78可以促进胰腺腺泡细胞凋亡, 减轻雨蛙素诱导的胰腺炎症的严重程度^[3]. miR-7是miRNA家族的成员之一, 不仅参与多种组织器官的发育, 且与临床相关疾病的发生发展密切相关^[4]. miR-7在胃炎组织中miR-7低表达, 下调其表达可促进细胞增殖, 引起炎症促使癌症发生^[5]. 上调miR-7的表达能抑制人胰腺癌AsPC-1和BxPC-3细胞增殖和侵袭能力, 促进细胞凋亡^[6]. miR-7在小鼠急性肺损伤模型中上调表达, 通过调控KLF4可以改善急性肺损伤^[7]. miR-7在肾癌组织中高表达, 可作为肾癌早期诊断、治疗乃至预后判断的新的生物标记物^[8]. mmiR-7在口腔鳞状细胞癌中低表达, 与上皮间质转化过程高度相关^[9]. 此外miRNA也与AP的诊断和预后相关^[10]. 研究发现miR-494在AP条件下表达升高, 可以抑制胰腺腺泡细胞凋亡^[11]. miR-216a在AP中高表达, 可作为生物标记物用来早期诊断^[12]. 而miR-7在AP中的研究较少, 基于此, 本实验旨在研究miR-7对AP腺泡细胞增殖和凋亡的影响及相关机制, 为AP的早期诊断、治疗和预后提供新靶点和临床依据.

1 材料和方法

1.1 材料 大鼠胰腺腺泡AR42J购自中国科学院上海细胞库. 雨蛙素购自美国Sigma公司; 胎牛血清、RPMI 1640培养基均购自美国Gibco公司; RNA提取试剂盒、反转

录试剂盒和qPCR试剂盒购自日本Takara公司; 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒购自上海联科生物技术有限公司; Western Blot试剂盒购自上海信裕生物技术有限公司; BCA试剂盒、膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙啶(PI)试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; Lipofectamine™ 2000转染试剂盒购自美国Invitrogen公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国Promega公司; 细胞板、流式细胞仪购自赛默飞公司; 载体质粒均由金瑞斯生物科技有限公司构建.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及AP建模: 大鼠胰腺腺泡AR42J细胞常规培养于含10% FBS的RPMI 1640培养基, 置于37 °C, 含5%CO₂恒温箱培养. 每2-3 d传代一次. 造模前一天取AR42J细胞接种于6孔板上, 培养24 h后加入15 nmol/L的雨蛙素, 震荡混匀后继续培养, 取0 h、4 h、8 h、12 h、24 h时间点的细胞, 收集备用.

1.2.2 细胞分组和转染: 取常规培养的大鼠胰腺腺泡AR42J细胞消化后接种于96孔板中, 待细胞生长至80%融合进行相关实验, 分为NC组、Cerulein组(添加15 nmol/L雨蛙素)、miR-con组(转染miR-con)、miR-7组(转染miR-7 mimics)、anti-miR-con组(转染anti-miR-con组)、anti-miR-7组(转染anti-miR-7).

取造模成功的AR42J细胞消化后接种于96孔板中, 待细胞生长至80%融合, 更换为无血清培养基同步化12 h, 随后进行转染. 转染分为转染分为Cerulein+anti-miR-con组(转染anti-miR-con)、Cerulein+anti-miR-7组(转染anti-miR-7)、Cerulein+pcDNA(转染pcDNA)、Cerulein+pcDNA-特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)组(转染pcDNA-Sp3 mimics)、anti-miR-7+si-con组(共转染anti-miR-7和si-con)、anti-miR-7+si-Sp3(共转染anti-miR-7和si-Sp3)组, 转染按照Lipofectamine™ 2000试剂盒进行操作.

1.2.3 ELISA法检测淀粉酶(amylase, AMY)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达: 取雨蛙素处理后各个时间点的细胞, 离心取上清, 按ELISA试剂盒说明书进行检测.

1.2.4 qRT-PCR分析miR-7和Sp3 mRNA表达水平: 按照Trizol说明书提取总RNA, 用反转录试剂盒逆转录成cDNA, 按照AceQ qPCR SYBR® Green Mix说明书进行qRT-PCR方法扩增. 循环条件为95 °C 30 s, 60 °C 30 s; 72 °C 30 s, 共40个循环; 60 °C延长5 min. 相对表达量采用2^{-ΔΔCt}法计算.

1.2.5 Western Blot检测Sp3蛋白表达: 提取各组细胞蛋白, 用BCA蛋白定量试剂盒进行蛋白定量. 各组蛋白上样量60 μg, SDS-PAGE后, 经电转将蛋白转移至PVDF膜

上. 用5%脱脂牛奶室温封闭90 min, 分别加入相应的一抗, 4℃孵育过夜, PBS洗涤3次, 每次5 min; 再加入相对应的二抗室温孵育2 h, PBS洗涤3次, 每次10 min, 后在暗室中曝光显影, 再浸入定影, 最后洗去残液晾干, 将胶片用Quantity One凝胶分析软件处理, 测定各组蛋白条带的吸光度, 以目的条带和 β -actin条带的比值作为蛋白表达水平.

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡: 用不含EDTA的胰酶消化细胞, 离心收集各组细胞, PBS漂洗2次, 加结合缓冲液重悬细胞. 依据试剂盒说明书, 先后加入Annexin V-FITC和PI避光孵育. 流式细胞仪检测激发波长488 nm和发射波长530 nm处的荧光强度. 实验重复3次.

1.2.7 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-7对Sp3的靶向调控: TargetScan数据库显示Sp3 3'UTR区域有miR-7结合位点. 构建野生型和突变型基因靶点Sp3的3'UTR-荧光素酶表达载体(WT-Sp3和MUT-Sp3), 取对数生长期大鼠胰腺腺泡AR42J细胞接种于24孔板(5×10^4 个/孔), 待细胞生长至80%融合时, 用Lipofectamine™ 2000将WT-Sp3和MUT-Sp3组细胞分别转染miR-con和miR-7. 依据说明书要求, 使用荧光素酶报告基因检测仪进行双荧光素酶报告实验测定. 实验结果以荧光素酶活性和Renilla活性的比值进行统计学分析. 实验重复3次.

统计学处理 采用SPSS 20.00进行统计学分析. 计量资料以mean±SD表示, 两组比较行 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检测雨蛙素处理AMY, TNF- α 和IL-6的表达 酶联免疫吸附(ELISA)法检测结果(图1)显示, 与0 h相比, 雨蛙素处理4 h、8 h、12 h、24 h后AMY、TNF- α 、IL-6的表达均呈现先升高后下降的趋势, 且均在8 h时达到最大.

2.2 雨蛙素处理AR42J后miR-7和Sp3的表达 qRT-PCR检测结果(图2A和B)显示, 雨蛙素处理AR42J后miR-7的表达水平显著升高, Sp3 mRNA的表达水平显著下降($P<0.01$). Western Blot检测结果(图2C和D)显示, 与对照组相比, 雨蛙素处理后Sp3蛋白的表达水平显著下降($P<0.01$). 可见, 雨蛙素处理AR42J促进miR-7的表达, 抑制Sp3的表达.

2.3 敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响 qRT-PCR检测结果(图3A)显示, 雨蛙素处理AR42J后miR-7的表达水平显著升高, 相较于Cerulein+anti-miR-con组, Cerulein+anti-miR-7组miR-7的表达水平显著下降($P<0.05$). 流式细胞仪检测结果(图3B)显示, 雨蛙素处理AR42J后细胞凋亡率显著升高, Cerulein+anti-miR-7组于Cerulein+anti-miR-con组, AR42J细胞的凋亡率显著降低

($P<0.01$). 可见, 敲减miR-7可以抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡.

2.4 miR-7靶向Sp3 通过TargetScan数据库预测到Sp3与miR-7存在结合位点(图4A). 荧光素酶报告基因检测实验结果(图4B)显示, 转染野生型Sp3基因表达载体WT-Sp3后, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞的荧光素酶活性显著降低($P<0.01$); 而转染突变型Sp3基因表达载体MUT-Sp3后, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞的荧光素酶活性差异不显著. Western Blot检测结果(图4C)显示, 相较于miR-con组, miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低; 而相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高($P<0.01$). 可见, miR-7可以靶向调控Sp3.

2.5 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡 Western Blot检测结果(图5A)显示, 相较于NC组, Cerulein组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低; 相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高($P<0.01$). 流式细胞仪检测结果(图5B)显示, 相较于NC组, Cerulein组AR42J细胞凋亡率显著升高; 相较于Cerulein+pcDNA组, Cerulein+pcDNA-Sp3组AR42J细胞凋亡率显著降低($P<0.01$). 可见, 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡.

2.6 抑制Sp3表达逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响 Western Blot检测结果(图6A)显示, 雨蛙素处理AR42J细胞后, 相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著升高; 相较于anti-miR-7+si-con组, anti-miR-7+si-Sp3组AR42J细胞中Sp3蛋白的表达水平显著降低($P<0.01$). 流式细胞仪检测结果(图6B)显示, 相较于anti-miR-con组, anti-miR-7组AR42J细胞凋亡率显著降低; 相较于anti-miR-7+si-con组, anti-miR-7+si-Sp3组AR42J细胞凋亡率显著升高($P<0.01$). 可见, 抑制Sp3表达可以逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的抑制凋亡作用.

3 讨论

AP是胰腺的急性炎症性病变, 可分为轻症、中度重症和重症三类, 越严重预后效果越差, 死亡率越高, 严重影响人类身体和生命健康^[13]. 重症AP常伴有休克、腹膜炎、败血症、肠道功能障碍、凝血功能异常、全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭, 还会并发糖尿病等^[14]. 近年来研究发现miRNA在AP中扮演着重要的角色, 参与AP的发生发展^[15]. 如miR-9在AP中高表达^[16]; 在急性水肿性胰腺炎中上调miR-92b表达, 胰腺腺泡细胞的凋亡率增加^[17]; 下调miR-383的表达可以提高AP时细

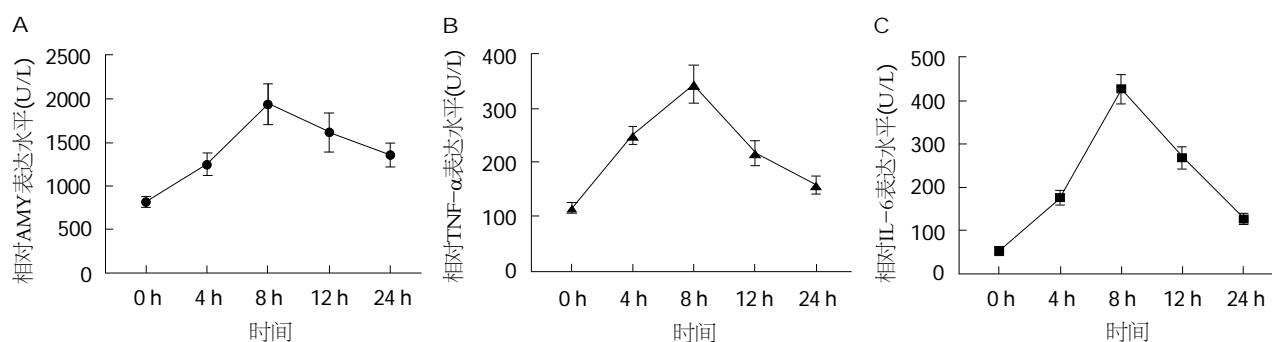


图1 雨蛙素处理AR42J后AMY、TNF-α和IL-6表达的影响. A: ELISA检测AR42J细胞上清液中AMY的含量; B: ELISA检测AR42J细胞上清液中TNF-α的含量; C: ELISA检测AR42J细胞上清液中IL-6的含量.

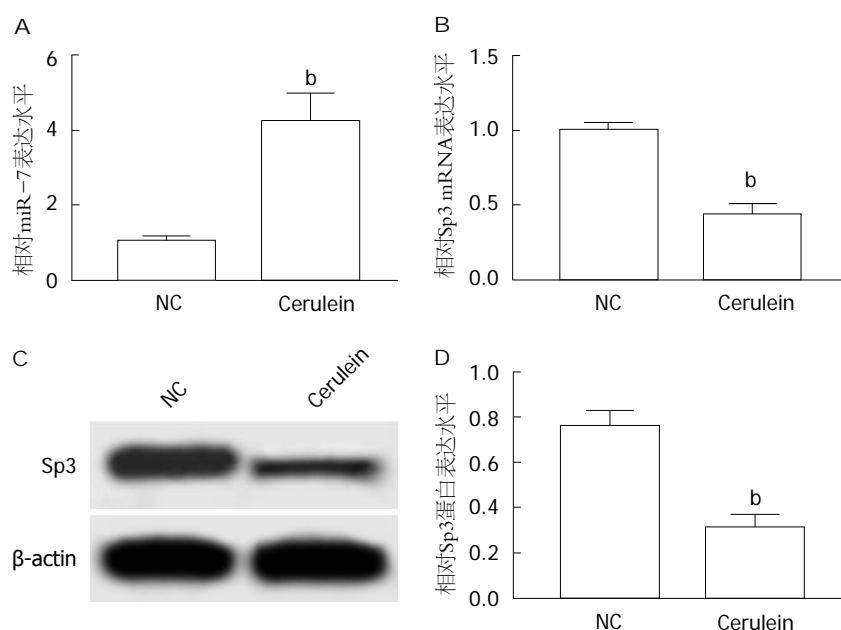


图2 雨蛙素处理AR42J细胞后miR-7和Sp3的表达. A: qPCR检测AR42J细胞中miR-7的表达; B: qPCR检测AR42J细胞中Sp3 mRNA的表达; C和D: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较.

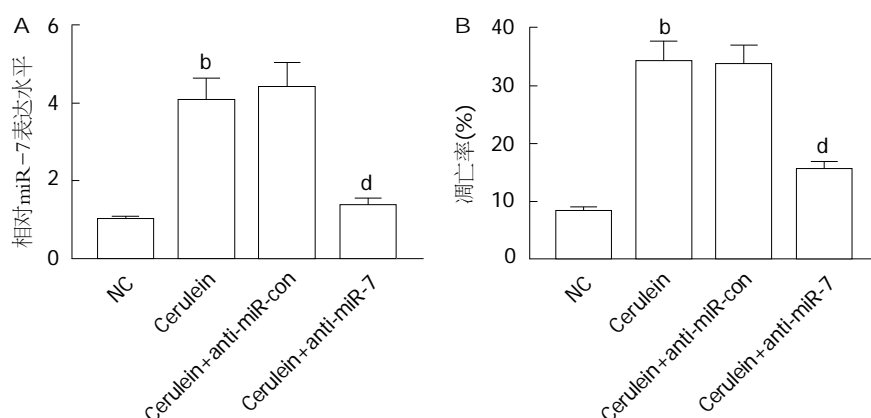


图3 敲减miR-7抑制雨蛙素处理AR42J细胞诱导细胞凋亡. A: qPCR检测AR42J细胞中miR-7的表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较; ^d $P < 0.01$, 与Cerulein+anti-miR-con组相比较.

胞自噬水平^[18]; miR-21在AP腺泡细胞中低表达, 抑制其表达可抑制雨蛙素诱导的细胞凋亡, 进而加重胰腺炎的

发展^[19]. 而miR-7在AP病人中高表达, 可作为AP病变的诊断和预后生物标志物^[20]. 本研究结果显示, 在雨蛙素

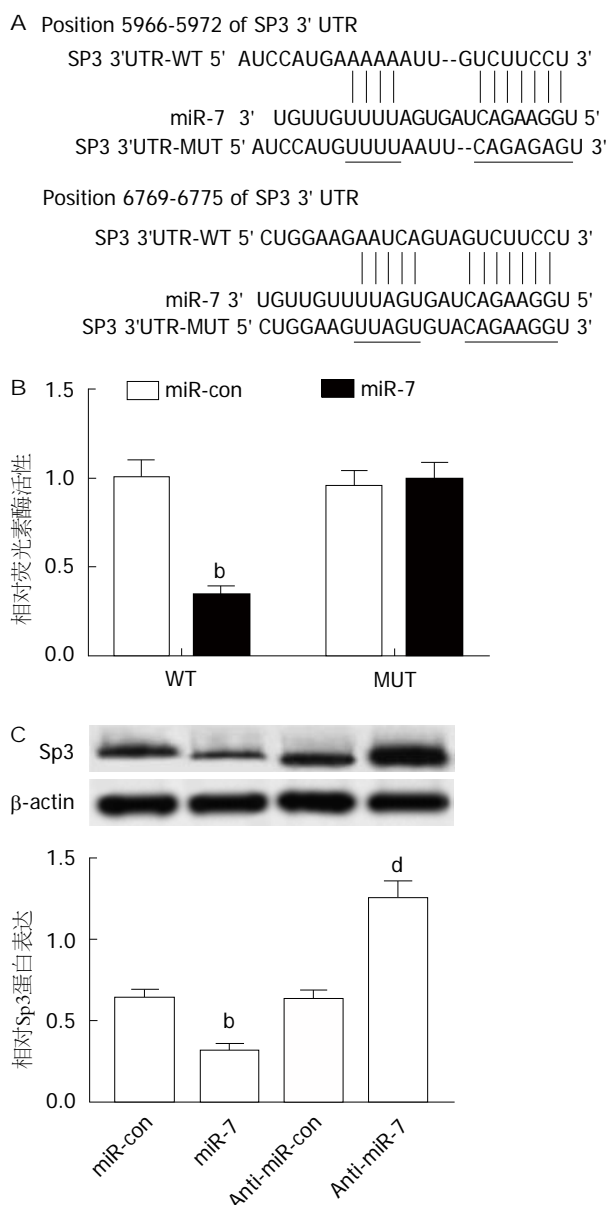


图 4 miR-7靶向调控Sp3的表达. A: miR-7与Sp3 mRNA的3'UTR互补序列; B: miR-7与Sp3的双荧光素酶报告实验; C: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达. ^b $P < 0.01$, 与miR-con组相比较; ^d $P < 0.01$, 与anti-miR-con组相比较.

处理后的AR42J细胞中miR-7的表达水平显著升高, 而敲减miR-7抑制雨蛙素处理的AR42J细胞凋亡.

Sp3是Sp蛋白家族中的一员, 多数情况下是转录抑制因子^[21]. 研究发现Sp3通过调控其下游增殖相关的基因的表达调控肿瘤的增殖和凋亡^[22]. 转录因子Sp3在肝癌^[23]、胰腺癌^[24]中高表达, 与肿瘤恶性程度和患者术后复发率相关. Sp3可以增强胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭能力^[25]. Sp3在乳腺癌中高表达, 参与其发生发展及复发转移过程^[26]. Sp3可以抑制白血病细胞增殖、促进其凋亡及增强化疗药物的耐药性^[27]. miR-223通过靶向调控Sp3可促进ATP结合盒转运蛋白A1表达进而增

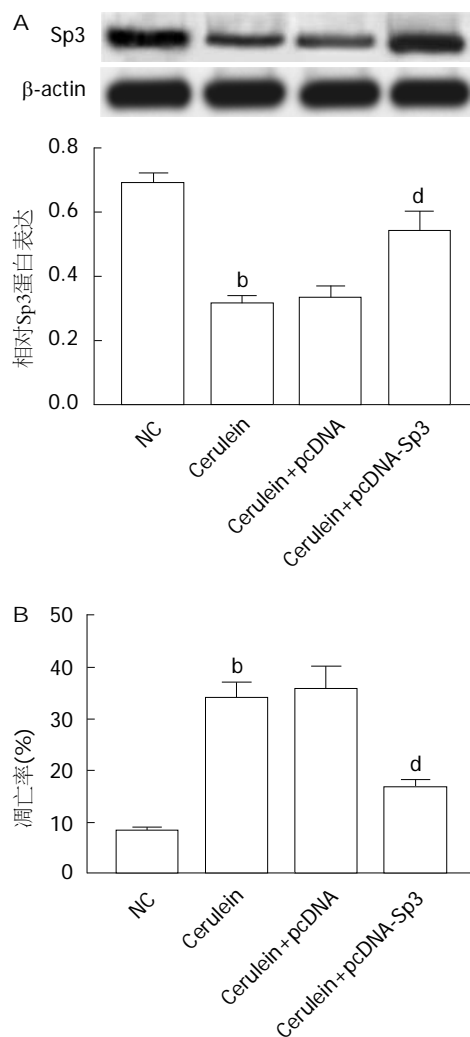


图 5 过表达Sp3抑制雨蛙素处理AR42J细胞诱导细胞凋亡. A: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率. ^b $P < 0.01$, 与NC组相比较; ^d $P < 0.01$, 与Cerulein+pcDNA组相比较.

强细胞胆固醇流出^[28]. 而Sp3关于在胰腺炎中的作用极其机制的研究较少, 付强等^[29]发现Sp3通过被miR-135a抑制其表达而促进大鼠AP中AR42J细胞的凋亡. 本研究的结果显示, 雨蛙素处理AR42J后Sp3的表达水平显著下降, 过表达Sp3可以抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡. miR-7靶向负调控Sp3, 抑制Sp3表达可以逆转敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的抑制凋亡作用.

总之, miR-7可通过靶向调控SP3影响AP腺泡细胞的凋亡. 研究miR-7在AP发病机制中的作用及临床价值, 为诊断和治疗AP提供新靶点和新思路.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病因较多且机制较为

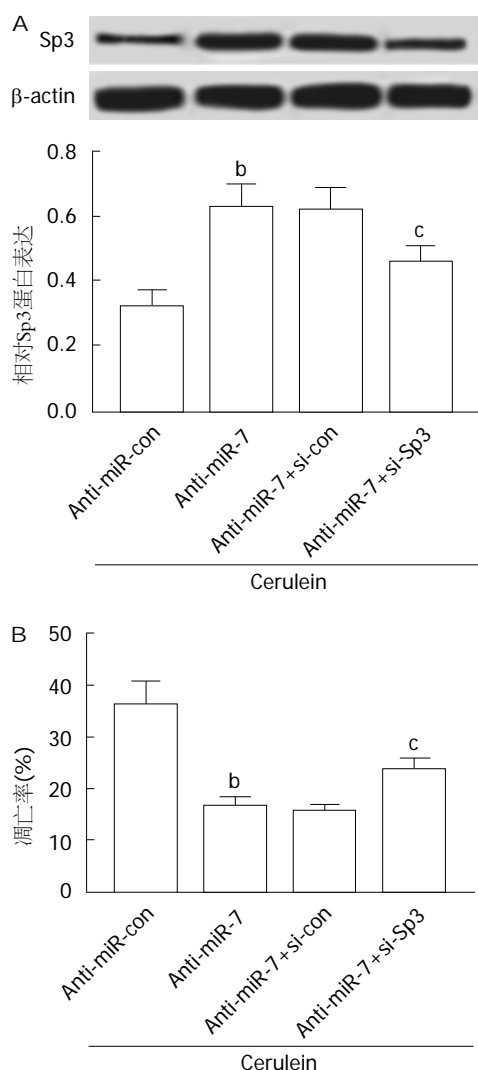


图6 敲减miR-7和抑制Sp3表达对雨蛙素处理AR42J细胞凋亡的影响。A: Western blot检测AR42J细胞中Sp3蛋白表达; B: 流式细胞术检测AR42J细胞凋亡率。^b $P<0.01$, 与anti-miR-con组相比较; ^c $P<0.01$, 与anti-miR-7+si-con组相比较。

复杂, 并发症较多, 根据其严重程度主要分为轻型AP和重症AP。轻型经治疗后恢复较好, 但重症AP早期症状不典型, 且发展迅速, 后期恶化严重可导致多器官功能衰竭, 致死率高。早诊断重症AP, 及时治疗, 提高治愈率是现阶段临床工作的重点。我国目前AP主要病因胆道疾病, 高脂血症, 过度酒精, 暴饮暴食等。治疗方式有内科治疗和手术治疗。而要准确、恰当、及时的治疗需要对其机制更为了解, 腺泡细胞死亡方式是AP的研究的一个重点, 主要包括凋亡、坏死、程序性凋亡、自噬和焦亡等, 部分研究证明腺泡细胞死亡方式影响AP病情转归, 凋亡能减轻炎症反应, 而坏死加重炎症反应。而本文主要是从miRNA方面研究其对AP凋亡的影响及其可能的作用机制。从一个更小的分子层面进行研究以期以后的临床治疗提供理论基础和依据。

实验动机

本研究的主题是miRNA-7对AP增殖凋亡的影响, 拟解决的关键问题是了解miRNA-7是如何影响AP细胞的增殖和凋亡, 以及其和特异性蛋白3(specific protein 3, Sp3)之间的关系及他们对AP的影响, 拓展AP的发生发展机制, 为以后临床上的诊断治疗等提供新思路 and 依据。

实验目标

研究的主要目标即miRNA-7, Sp3, AP之间的联系, 研究得到miRNA-7和Sp3均在AP中异常表达, 敲减miRNA-7和过表达Sp3均可抑制雨蛙素处理AR42J细胞凋亡, 且miR-7靶向负调控Sp3。可以从调控AP凋亡的途径来调控其进展, 为其治疗提供新思路。

实验方法

本研究首先是用雨蛙素处理大鼠胰腺腺泡来构建AP的模型, 通过ELISA法检测淀粉酶(amylase, AMY)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的水平变化检验模型构建成功。转染miRNA-7和Sp3的过表达和抑制表达载体质粒, 通过流式细胞术检测细胞凋亡, Western blot检测Sp3蛋白表达, qRT-PCR检测miRNA-7和Sp3 mRNA表达水平, 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-7与Sp3之间的靶向关系。

实验结果

本实验的结果是在雨蛙素构建的AP模型细胞中, miR-7的表达水平显著升高; Sp3的表达水平显著降低($P<0.01$)。敲减miR-7、过表达Sp3腺泡细胞凋亡率降低。miR-7靶向负调控Sp3; 抑制Sp3表达逆转了敲减miR-7对雨蛙素处理AR42J细胞的凋亡抑制作用。达到了本实验的目的, 对该领域AP的发病进展机制又多了一份理论依据。以后可以进一步从临床方面进行应用。

实验结论

miR-7靶向负调控Sp3; 敲减miR-7、过表达Sp3抑制腺泡细胞凋亡。可以通过调控miR-7影响AP的进展。从miRNA角度去研究其对AP的影响拓宽了研究的范围, 可更深层次多角度的去了解AP。

展望前景

本研究仅是在实验的小鼠上进行研究, 有一定的局限性, 仅限于理论层面, 对于到人的影响还有一定的距离。本研究未来研究的方向是进一步深入的研究调控miR-7和Sp3对治疗AP小鼠的影响及其可能会产生的现象等。最佳方法是寻找更接近于真实AP的小鼠或者与人AP更

为相似的受体。

4 参考文献

- 张芬, 杨柳, 王浩, 邹江, 刘可, 王慷慨, 王念. 急性胰腺炎的研究进展. 现代生物医学进展 2016; 16: 2983-2986 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.15.049]
- 陈婧华, 陈昱, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2478-2483 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.24.008]
- Liu Y, Yang L, Chen KL, Zhou B, Yan H, Zhou ZG, Li Y. Knockdown of GRP78 promotes apoptosis in pancreatic acinar cells and attenuates the severity of cerulein and LPS induced pancreatic inflammation. *PLoS One* 2014; 9: e92389 [PMID: 24643222 DOI: 10.1371/journal.pone.0092389]
- 褚风云, 郭萌萌, 陈超, 徐林. 微小RNA-7的研究进展. 现代免疫学 2016; 36: 345-349
- 叶晶, 孙沛林, 朴英实. 炎症下调的miR-7促进胃癌发生. 中国病理生理杂志 2015; 10: 1845-1846 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2015.10.184]
- 方斌斌. 姜黄素通过上调miR-7抑制人胰腺癌细胞生长的机制研究. 蚌埠医学院 2015
- Zhao J, Chen C, Guo M, Tao Y, Cui P, Zhou Y, Qin N, Zheng J, Zhang J, Xu L. MicroRNA-7 Deficiency Ameliorates the Pathologies of Acute Lung Injury through Elevating KLF4. *Front Immunol* 2016; 7: 389 [PMID: 27774091 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00389]
- 周宝永, 陈独群, 余祖虎, 张强, 任瑞, 池泽萍, 王亚东, 李彩玲, 秦洁. miR-7在肾癌中的表达及临床意义研究. 中国煤炭工业医学杂志 2014; 17: 517-521 [DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564.201404001]
- 裴浩, 黄莹莹, 李海朋, 芮航, 夏冬景. miR-7在口腔鳞状细胞癌中的表达及潜在临床意义. 安徽医科大学学报 2018; 53: 1048-1052 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.012]
- 贾重阳, 张辰龙, 张小强. microRNAs在急性胰腺炎中的研究新进展. 中华卫生应急电子杂志 2017; 3: 180-182 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2017.03.015]
- 孙涛. 急性胰腺炎血清miRNAs表达及miR-494调节胰腺腺泡细胞凋亡的机制研究. 第二军医大学 2016
- 谢沛. 血浆miR-216a高表达在急性胰腺炎中的临床意义. 第二军医大学 2013
- 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2004.12.002]
- 许承, 苏江林, 汤礼军. 重症急性胰腺炎并发急性肾衰竭的危险因素研究进展. 西南国防医药 2018; 28: 98-100 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2018.05.039]
- 吴金雁, 金士毛, 王小云, 孙辉. 急性胰腺炎相关microRNA研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 386-388 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.06.008]
- 韩非, 王春友, 章孟, 詹苏东, 田葵, 阳历, 刘颖. 血浆miR-9在小鼠急性胰腺炎向慢性胰腺炎转化过程中的表达及意义. 中华实验外科杂志 2012; 29: 560 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2012.03.082]
- 付强, 张宏伟, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 唐强, 王玉柱, 薛飞, 张莉. 微小RNA-92b在大鼠急性胰腺炎中对腺泡细胞凋亡的影响. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1672-1675 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.08.037]
- 郑绍越, 黄永明, 杨正鹏, 苗壮, 薛东波. miRNA-383对急性胰腺炎腺泡细胞自噬的影响作用. 现代生物医学进展 2017; 17: 66-69 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.016]
- 刘娜, 姚艳粉, 原双. miR-21对急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的影响及机制. 中国老年学杂志 2018; 38: 147-149 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.059]
- Lu P, Wang F, Wu J, Wang C, Yan J, Li ZL, Song JX, Wang JJ. Elevated Serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 Are Noninvasive Biomarkers of Acute Pancreatitis. *Dis Markers* 2017; 2017: 7293459 [PMID: 29332987 DOI: 10.1155/2017/7293459]
- 薛丽香, 翁默, 吴军峰, 张宗玉, 童坦君. Sp1和Sp3介导的转录调控. 中国生物化学与分子生物学报 2006; 22: 106-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2006.02.004]
- Chadalapaka G, Jutooru I, Chintharlapalli S, Papineni S, Smith R 3rd, Li X, Safe S. Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 5345-5354 [PMID: 18593936 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6805]
- 莫伟嘉, 李佳, 陆会平, 冯振博. 转录因子Sp3在肝细胞癌中的表达意义. 重庆医学 2016; 45: 356-361 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.022]
- 李翀, 唐纯娜. 转录因子Sp3表达与胰腺癌临床病理特征及预后的关系. 中国现代医学杂志 2015; 25: 12-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.18.003]
- 蔡芝玲. TFF2与转录因子Sp3相互作用及在胃癌细胞中的功能学研究. 厦门大学 2012
- 陈南东, 莫伟嘉, 冯振博. Sp3在乳腺癌中的表达意义. 广西医科大学学报 2014; 31: 393-396 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2014.03.061]
- 马卫东. 转录因子Sp1、Sp3对K562白血病细胞增殖、凋亡及耐药性影响的研究. 河北医科大学 2006
- Vickers KC, Landstreet SR, Levin MG, Shoucri BM, Toth CL, Taylor RC, Palmisano BT, Tabet F, Cui HL, Rye KA, Sethupathy P, Remaley AT. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14518-14523 [PMID: 25246565 DOI: 10.1073/pnas.1215767111]
- 付强, 秦涛, 刘传江, 陈琳, 楚皓源, 胡明星, 王玉柱, 张宏伟. 微小RNA-135a通过抑制其靶基因Sp3的表达促进大鼠胰腺腺泡细胞凋亡. 中华实验外科杂志 2016; 33: 666-669 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.03.035]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石5年随访效果分析

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科 北京市 100050

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛, 国家消化系统疾病研究中心 北京市 100050

丁国乾, 主治医师, 主要从事消化外科临床及基础研究工作.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金, No. 81603426.

作者贡献分布: 此课题由张忠涛主持; 丁国乾负责设计并完成论文撰写; 课题中需要的技术操作由朱杰高、汪栋及郭伟完成.

通讯作者: 张忠涛, 教授, 主任医师, 100050, 北京市西城区永安路95号, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科. 285932754@qq.com
电话: 010-63138712

收稿日期: 2019-03-27

修回日期: 2019-04-19

接受日期: 2019-05-24

在线出版日期: 2019-06-28

Five-year follow-up outcomes of laparoscopic choledochoscopy via the cystic duct for choledocholithiasis in patients with gallstones and common bile duct stones

Guo-Qian Ding, Jie-Gao Zhu, Dong Wang, Wei Guo, Zhong-Tao Zhang

Guo-Qian Ding, Jie-Gao Zhu, Dong Wang, Wei Guo, Zhong-Tao Zhang, Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Guo-Qian Ding, Jie-Gao Zhu, Dong Wang, Wei Guo, Zhong-Tao Zhang, National Center for Digestive Disease Research, Beijing 100050, China

Supported by: National Natural Science Foundation, No. 81603426.

Corresponding author: Zhong-Tao Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 95 Yong'an Road, Xicheng District, Beijing 100050, China. 285932754@qq.com

Received: 2019-03-27

Revised: 2019-04-19

Accepted: 2019-05-24

Published online: 2019-06-28

Abstract BACKGROUND

There are many treatments for gallstones combined with common bile duct stones. Currently, laparoscopic cholecystectomy plus common bile duct exploration and endoscopic sphincterotomy plus laparoscopic cholecystectomy are often used, but T tube drainage is required for the former, and the latter is controversial due to the destruction of the Oddi sphincter.

AIM

To investigate the clinical effect of laparoscopic choledochoscopy in the treatment of gallstones with common bile duct stones.

METHODS

A total of 125 patients who underwent laparoscopic choledochoscopy and cholecystectomy for gallbladder stones and common bile duct stones were followed for 5 years from January to December 2013. The clinical effects were analyzed.

RESULTS

The operation was successful in 122 cases, with a success rate of 97.6%. The average age of the patients was 58.21 ± 13.01 years old. The mean operation time was 87.95 ± 39.12 min, and mean intraoperative blood loss was 11.27

± 6.85 mL. All patients underwent balloon dilatation, of whom 33 underwent microtomy at the confluence of the cystic duct and 5 underwent lithotripsy via choledochoscopy. The mean time to first postoperative exhaust was 32.48 ± 17.85 h, and mean postoperative hospital stay was 2.03 ± 1.62 d. The rate of complications at short-term follow-up was 5.74%, and there were a total of 7 cases, including 4 cases of postoperative pancreatitis cured by symptomatic treatment with octreotide and ulinastatin, 2 cases of bile leakage cured by ENBD drainage, and 1 case of surgical wound infection cured by re-dresses. The rate of complications at 5-year follow-up was 4.92%, and there were 4 cases of recurrent common bile duct stones, including 1 case with intrahepatic bile duct stones and 2 cases with pancreatitis. Four patients died, of whom two patients had a myocardial infarction, one had a lung infection, and one had a car accident, all of which were not related to the operation.

CONCLUSION

Laparoscopic choledochoscopy for the treatment of gallbladder stones combined with common bile duct stones has both good short- and long-term results, with the advantages of little trauma, rapid recovery, and few complications.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Choledochoscopy; Cystic duct; Gallstones; Common bile duct stones

Ding GQ, Zhu JG, Wang D, Guo W, Zhang ZT. Five-year follow-up outcomes of laparoscopic choledochoscopy via the cystic duct for choledocholithiasis in patients with gallstones and common bile duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 756-760 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/756.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.756>

摘要

背景

胆囊结石合并胆总管结石的治疗方法有多种, 当前较为常用的有腹腔镜下胆囊切除、胆总管探查术, 内镜下乳头括约肌切开取石术加腹腔镜胆囊切除术, 但前者因术后需放置T管引流、后者因破坏Oddi括约肌而有一定的争议。本研究经胆囊管途径取石, 避免了损伤胆总管和Oddi括约肌切开所造成的损伤, 在临床中取得了良好的效果。

目的

探讨腹腔镜下应用胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床效果。

方法

对2013-01/2013-12的成功实施腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石的125例患者进行5年随访, 分析其临床治疗效果。

结果

122例患者成功完成了腹腔镜胆囊切除加联合胆道镜经胆囊管胆总管取石术, 手术成功率97.6%, 平均年龄58.21岁 \pm 13.01岁, 手术时间为87.95 min \pm 39.12 min, 术中出血11.27 mL \pm 6.85 mL。所有患者均行胆囊扩张, 其中33例行胆囊管汇合处微切开, 5例行胆道镜下碎石术。患者术后排气时间为32.48 h \pm 17.85 h。术后住院时间为2.03 d \pm 1.62 d。短期随访并发症5.74%, 共7例, 其中术后胰腺炎4例, 经奥曲肽、乌司他丁等对症治疗后治愈, 发生胆漏2例, 经ENBD引流后治愈, 手术切口感染1例, 经换药后治愈。5年远期并发症4.92%, 共6例, 胆总管复发结石4例, 其中1例合并肝内胆管结石, 胰腺炎2例。死亡患者4名, 2例心梗, 1例肺部感染, 1例车祸, 均与本手术无关。

结论

腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石近期及远期效果较好, 患者创伤小, 恢复快, 并发症少, 在临床掌握适应证的前提下, 值得推广。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胆道镜; 胆囊管; 胆囊结石; 胆总管结石

核心提要: 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石术避免了损伤胆总管及Oddi括约肌, 具有良好的治疗效果。

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛. 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石5年随访效果分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 756-760

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/756.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.756>

0 引言

胆囊结石合并胆总管结石在临床中是一种常见普外科疾病。临床治疗方法多种多样, 如内镜取石加胆囊切除术或腹腔镜胆囊切除、胆总管探查、T管引流术等。但近年来腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石术(laparoscopic transcystic common bile duct exploration, LTCBDE)被越来越多的外科医生接受, 此种术式不损伤胆总管, 通过机体正常的生理管道取石^[1], 并可避免内镜取石Oddi切开所造成的损伤, 在临床中取得了良好的效果^[2,3]。本研

究回顾性地分析了125例患者的临床资料, 并对患者进行了长达5年的随访, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12在首都医科大学附属北京友谊医院实施的125例LTCBDE手术患者, 其中男性61人, 女性64人, 年龄28-82岁, 平均年龄 58.21 ± 13.01 岁。纳入与排除标准: 所有患者均经影像学检查证实胆囊结石, 且核磁共振、磁共振胰胆管成像、CT至少一种检查诊断胆总管结石, 或术中胆道造影确诊胆总管结石, 或术中胆管探查确诊胆总管结石。排除标准为: (1)合并肝内胆管结石或Mirizzi综合征; (2)胆总管结石大于5枚; (3)既往接受过胆囊结石或胆管结石的有创治疗, 如保胆取石术、胆囊穿刺引流术、及经十二指肠镜逆行胆胰管造影和内镜下乳头括约肌切开术治疗等; (4)合并严重精神疾病、严重心、肺、肾等疾病, 不能耐受手术; (5)年龄小于18岁或者大于85岁; (6)怀孕期或哺乳期妇女; (7)胆囊炎、胆管炎急性期, 或胆总管下段狭窄; (8)既往腹部手术病史。

1.2 方法 患者仰卧头高位, 全麻后常规消毒、铺巾、皮肤膜。取脐孔上缘小切口切开皮肤(A孔), 穿刺制造CO₂气腹至压力为12 mmHg, 自A孔穿入trocar进镜探查腹腔。分别取剑突下(B孔)、右肋缘下锁骨中线(C孔)、右腋前线小切口(D孔), 穿入trocar进器械探查。探查肝脏、胃、十二指肠、小肠、结肠等。暴露胆囊, 打开肝十二指肠韧带及三角区浆膜, 解剖Calot三角。仔细游离胆囊颈管及胆囊动脉。显露胆总管, 解剖显露胆囊动脉, 分辨胆囊颈管与胆总管、肝总管之关系, 并确认胆囊动脉无误后, 施夹夹闭胆囊动脉, 远端电凝切断。于胆囊管近胆囊侧施夹, 近端切开胆囊管直径1/2。经胆囊管进入3 mm胆道镜探查胆总管。看到胆总管结石后以网篮逐一取出。探查胆总管远端开口是否通畅。翻转镜身探查肝门部明确有无结石残留。生理盐水冲洗胆道, 确认无结石及胆泥残留, 退镜。距胆总管0.5 cm施夹, 双重夹闭胆总管。断胆囊颈管, 自胆囊床分离胆囊, 将胆囊自肝床处完整切除。胆囊床以电刀电凝止血。扩张B孔, 将胆囊取出。生理盐水反复冲洗局部, 吸净; 仔细查无活动性出血及漏胆; 各“夹”处牢固。查各穿刺孔无出血; 放出CO₂气, 退trocar。可吸收线皮内缝合A孔及B孔, 速奇拉合各孔皮肤, 术毕。标本给家属过目。

统计学处理 采用Prism 7统计软件进行统计学分析, 均数采取 t 检验, 结果以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异性显著。

2 结果

2.1 手术成功率 125例患者中, 122例患者成功完成了手术, 手术成功率97.6%, 3例患者手术失败, 1例因胆囊管汇入胆总管左侧壁, 1例因胆囊管与胆总管并行距离较长, 1例因胆囊管汇入胆总管后壁。3例LTCBDE手术失败的患者均改为腹腔镜胆囊切除、胆总管探查、T管引流术。

2.2 手术相关情况 患者手术时间40-210 min, 平均手术时间为 $87.95 \text{ min} \pm 39.12 \text{ min}$, 术中出血量5-50 mL, 平均量为 $11.27 \text{ mL} \pm 6.85 \text{ mL}$ 。所有患者均行球囊扩张, 其中33例行胆囊管汇合处微切开, 5例行胆道镜下碎石术。患者术后均恢复顺利, 平均排气时间为 $32.48 \text{ h} \pm 17.85 \text{ h}$, 平均术后住院时间为 $2.03 \text{ d} \pm 1.62 \text{ d}$ 。

2.3 短期并发症 短期随访并发症发生7例, 并发症发生率为5.74%。其中术后胰腺炎4例, 经奥曲肽、乌司他丁、抑酸补液等对症治疗后治愈。2例患者术后引流管可见墨绿色胆汁样液, 考虑发生胆漏, 经内镜下放置BD管经鼻引流后治愈。手术剑突下脂肪液化、切口感染1例, 经换药后治愈。

2.4 远期并发症 5年远期并发症发生6例, 并发症发生率为4.92%。1年随访均无并发症。2年随访时发现胆总管复发结石2例, 均经内镜下取石成功治疗。3年随访发现胆总管结石1例, 经内镜下取石成功治疗。发现发作胰腺炎2例, 经奥曲肽、乌司他丁、抑酸补液等对症治疗后治愈。4年随访时发现1例胆总管合并肝内胆管结石, 因患者拒绝切肝治疗, 仅在内镜下取出胆总管结石后结束治疗。5年随访, 患者共死亡4名, 2例心梗, 1例肺部感染, 1例车祸, 均与本手术无关。

3 讨论

胆囊结石合并胆总管结石, 是普外科常见疾病, 随着生活水平的提高, 此类型疾病有逐渐增多的趋势。临床中治疗方法多样, 传统的有开腹胆囊切除、胆总管切开探查、T管引流术, 近年经腹腔镜行胆囊切除、胆总管探查、T管引流术的逐渐开始普及。另外, 也有先行经内镜逆行性胰胆管造影术胆总管取石治疗, 再进行胆囊切除术的阶梯性治疗方案^[4]。由于胆囊结石合并胆总管结石多数为继发性胆总管结石, 继发性胆总管结石和胆囊结石成份相似, 具有数目少、无铸型、直径小等自身特点, 因此非常适合腹腔镜下胆道镜经胆囊管探查取石术。另外此术式不损伤胆总管, 通过机体正常的生理管道取石, 并可避免内镜取石Oddi切开所造成的损伤, 在临床中取得了良好的效果。本研究回顾性地分析了125

例患者的临床资料, 并对患者进行了长达5年的随访, 对首都医科大学附属北京友谊医院行LTCBDE疗效、并发症等各个方面进行探讨。

首都医科大学附属北京友谊医院开展LTCBDE手术已有十余年的历史, 对其掌握的手术指征一般是胆总管结石数目<5枚, 因为随着胆总管结石数目增多, 势必会延长手术时间和气腹时间, 同时我们在操作中需要经胆囊管反复的来回插拉, 容易造成胆总管的损伤^[5]。另外, 我们不建议胆囊炎、胆管炎急性期的患者行此类手术, 因为急性期的患者腹腔内炎症较重, 不利于胆囊三解的解剖。胆总管下段狭窄的患者我们一般也不建议行此类手术, 因为不便使用球囊, 取石会比较困难。对于上腹部手术史的病人由于腹腔粘连会加大取石困难, 因此, 我们也不推荐行LTCBDE术。在把握上述适应征的条件下, 成功率往往可达90%以上, 对于有经验的单位, 可高达95%以上。但我们应当铭记, 当有经胆囊管取石困难时, 应该不能一味追求微创, 及时中转腹腔镜胆道探查或中转开腹手术都是明智之举^[6]。本研究中, 有3例患者均中转为腹腔镜胆囊切除、胆总管探查、T管引流术, 失败的原因均为胆囊管解剖异常。其中1例因胆囊管汇入胆总管左侧壁, 1例因胆囊管与胆总管并行距离较长, 1例因胆囊管汇入胆总管后壁。这些解剖异常给胆道镜的操作造成了巨大困难, 因此, 我们中转更换了术式, 最大程度地保护了患者的安全。

本手术平均手术时间为 $87.95 \text{ min} \pm 39.12 \text{ min}$, 平均量为 $11.27 \text{ mL} \pm 6.85 \text{ mL}$, 均和腹腔镜胆囊切除、胆管探查、T管引流术时间相当或更少。我们的经验为对胆囊管行球囊扩张可以减少手术难度, 另外, 也可以在胆囊管汇合处进行微切开^[7,8]。对于结石巨大的患者, 我们可以采用胆道镜下碎石术, 液电碎石联合胆道镜对于经胆囊管腔镜胆道探查术极为便利, 提高了取石的成功率^[9,10]。本术式对患者影响较小, 患者术后能较快地恢复胃肠道功能, 平均排气时间为 $32.48 \text{ h} \pm 17.85 \text{ h}$, 而平均术后住院时间仅为 $2.03 \text{ d} \pm 1.62 \text{ d}$ 。患者出院后无需带T管引流, 便于管理, 明显提高了患者了术后生活质量。

本研究短期随访并发症发生7例, 并发症发生率为5.74%。其中术后胰腺炎4例, 考虑主要是由于胆道镜对Oddi括约肌的反复刺激, 从而诱发胰腺炎, 4例患者均经奥曲肽、乌司他丁、抑酸补液等对症治疗后治愈, 术后胰腺炎的发生率为3.28%, 和国外报道相似^[11]。本研究发生胆漏2例, 为术后引流管出现墨绿色胆汁样液而被察觉, 考虑为微小漏经内镜下放置BD管经鼻引流约10 d后治愈。手术剑突下脂肪液化、切口感染1例, 经换药后治愈。

本研究实施了长达5年的随访, 我们对所有患者严格随访, 因此, 无失访病人。5年随访发现远期并发症发生6例, 并发症发生率为4.92%。1年随访时未发现任何患者有不适或并发症。2年随访时发现胆总管复发结石2例, 均经内镜下取石成功治疗。3年随访发现另一例患者出现胆总管结石1例, 经内镜下取石成功治疗。与经Oddi括约肌切开组数据相比, 本研究组复发率较低, 此部分随机对照数据待发表。发现发作胰腺炎患者2例, 经奥曲肽、乌司他丁、抑酸补液等对症治疗后治愈。4年随访时发现新发1例胆总管且合并肝内胆管结石, 因患者拒绝切肝治疗, 仅在内镜下取出胆总管结石后结束治疗。5年随访, 患者共死亡4名, 2例心梗, 1例肺部感染, 1例车祸, 均与本手术无关。

总之, 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石成功率较高, 此手术不破坏胆总管, 不破坏Oddi括约肌的功能, 具有创伤更小、更安全有效的优点^[12,13], 患者恢复快, 出院快。因此, 此术式是治疗胆囊结石合并胆总管结石的一种重要微创手术方式, 值得临床推广。

文章亮点

实验背景

胆囊结石合并胆总管结石是临床常见疾病, 当前治疗方法均不尽如人意。

实验动机

本研究从胆囊管取石, 避免了胆总管及Oddi括约肌的损伤, 具有一定的应用价值。

实验目标

本研究通过五年的随访, 了解经胆囊管途径是否安全可靠, 以及对近期和远期并发症进行研究。

实验方法

本研究是回顾性研究方法, 对患者进行了五年的随访与回顾研究。

实验结果

本研究达到实验目标, 通过五年的随访, 证实了经胆囊管途径安全可靠, 近期和远期并发症均较低。

实验结论

本研究发现腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石近期及远期效果均较好。

展望前景

本研究是回顾性研究, 因无对照组而使研究结论缺少信服力, 未来我们会采取随机对照研究进一步证实经胆囊管途径的优越性。

4 参考文献

- 1 韩威, 张忠涛. 腹腔镜下胆道镜经胆囊管胆总管探查取石技术应用现状. 中国实用外科杂志 2009; 29: 44-46 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2009.01.016]
- 2 高贺军, 晁志涛, 蔺正印, 郭怀斌. 腹腔镜下经胆囊管汇入部微切开胆道探查的临床应用. 河北医科大学学报 2019; 10: 98-101 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2019.01.024]
- 3 叶志东, 黄迪, 翁杰峰, 张帅, 黄宇, 张强, 麦振豪, 古维立. 80岁以上超高龄胆总管结石患者应用腹腔镜与胆道镜双镜联合手术疗效与术后随访. 中国普通外科杂志 2016; 25: 298-301 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.025]
- 4 秦鸣放, 赵宏志, 王庆, 勾承月, 李宁. 微创治疗肝外胆管结石阶梯性方案研究. 中国实用外科杂志 2004; 24: 88-90 [DOI: 10.3321/j.issn:1005-2208.2004.02.014]
- 5 Fang L, Wang J, Dai WC, Liang B, Chen HM, Fu XW, Zheng BB, Lei J, Huang CW, Zou SB. Laparoscopic transcystic common bile duct exploration: surgical indications and procedure strategies. *Surg Endosc* 2018; 32: 4742-4748 [PMID: 30298446 DOI: 10.1007/s00464-018-6195-z]
- 6 Al-Temimi MH, Rangarajan S, Chandrasekaran B, Kim EG, Trujillo CN, Mousa AF, Santos DA, Johna SD. Predictors of Failed Transcystic Laparoscopic Common Bile Duct Exploration: Analysis of Multicenter Integrated Health System Database. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29: 360-365 [PMID: 30207856 DOI: 10.1089/lap.2018.0360]
- 7 Chen XM, Zhang Y, Cai HH, Sun DL, Liu SY, Duan YF, Yang C, Jiang Y, Wu HR. Transcystic approach with micro-incision of the cystic duct and its confluence part in laparoscopic common bile duct exploration. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 977-981 [PMID: 24138388 DOI: 10.1089/lap.2013.0309]
- 8 Otani T, Yokoyama N, Sato D, Kobayashi K, Iwaya A, Kuwabara S, Yamazaki T, Matsuzawa N, Saito H, Katayanagi N. Safety and efficacy of a novel continuous incision technique for laparoscopic transcystic choledocholithotomy. *Asian J Endosc Surg* 2017; 10: 282-288 [PMID: 28176466 DOI: 10.1111/ases.12363]
- 9 王羊. 腹腔镜下胆道镜联合液电碎石经胆囊管治疗胆总管巨大结石的临床分析. 腹腔镜外科杂志 2014; 19: 454-456 [DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2014.06.454]
- 10 Liu J, Jin L, Zhang Z. Laparoscopic Transcystic Treatment Biliary Calculi by Laser Lithotripsy. *JSLs* 2016; 20 [PMID: 27904308 DOI: 10.4293/JSLs.2016.00068]
- 11 Czerwonko ME, Pekolj J, Uad P, Mazza O, Sanchez-Claria R, Arbues G, de Santibanes E, de Santibanes M, Palavecino M. Acute Pancreatitis After Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration: An Analysis of Predisposing Factors in 447 Patients. *World J Surg* 2018; 42: 3134-3142 [PMID: 29616319 DOI: 10.1007/s00268-018-4611-0]
- 12 Zhu JG, Guo W, Han W, Zhang ZT. Laparoscopic Transcystic Common Bile Duct Exploration in the Elderly is as Effective and Safe as in Younger Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 48-52 [PMID: 27672728 DOI: 10.1089/lap.2016.0116]
- 13 Qandeel H, Zino S, Hanif Z, Nassar MK, Nassar AH. Basket-in-catheter access for transcystic laparoscopic bile duct exploration: technique and results. *Surg Endosc* 2016; 30: 1958-1964 [PMID: 26198157 DOI: 10.1007/s00464-015-4421-5]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对炎症因子的影响

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞, 浙江省医疗健康集团杭州医院儿科 浙江省杭州市 310000

陈前安, 主治医师, 研究方向为儿内科.

作者贡献分布: 陈前安与王燕霞对此文所作贡献两均等; 此课题由陈前安、宁宏伟及王燕霞设计; 研究过程由陈前安、宁宏伟及王燕霞操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈前安、宁宏伟及王燕霞完成; 本论文写作由陈前安与王燕霞完成.

通讯作者: 王燕霞, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区半山镇康健路1号, 浙江省医疗健康集团杭州医院儿科. wxy0273@163.com
电话: 0571-85033055

收稿日期: 2019-03-26

修回日期: 2019-05-19

接受日期: 2019-06-17

在线出版日期: 2019-06-28

Si Liankang for treatment of non-infectious diarrhea in children: Clinical efficacy and effect on inflammatory factors

Qian-An Chen, Hong-Wei Ning, Yan-Xia Wang

Qian-An Chen, Hong-Wei Ning, Yan-Xia Wang, Department of Pediatrics, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Xia Wang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, 1 Kangjian Road, Banshan Town, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. wxy0273@163.com

Received: 2019-03-26

Revised: 2019-05-19

Accepted: 2019-06-17

Published online: 2019-06-28

Abstract

BACKGROUND

Pediatric diarrhea is a disease caused by a variety of

pathogens and factors, with abdominal pain, fever, increased frequency of stools, and changes in stool characteristics being its main clinical manifestations. In recent years, studies on diarrhea in children have shown that the reconstruction of intestinal micro-ecology is of great significance in the treatment of diarrhea in children. This study mainly explored the clinical efficacy of Si Liankang (Bifidobacterium quadruple live bacteria tablets) in the treatment of non-infectious diarrhea in children and its effect on serum inflammatory factors.

AIM

To investigate the clinical efficacy of Si Liankang in the treatment of non-infectious diarrhea in children and its effect on serum inflammatory factors.

METHODS

A total of 90 children with non-infectious diarrhea who were treated at our hospital from August 2015 to August 2017 were selected as study subjects. The patients were randomly divided into either an observation group or a control group, with 45 cases in each group. The control group was treated by conventional methods such as fluid replacement and acid correction. The observation group was treated with Si Liankang on the basis of conventional treatment. The clinical efficacy of the two groups was recorded and analyzed, and serum levels of inflammatory factors were detected.

RESULTS

After treatment, the stool frequency and stool trait scores of the two groups were significantly lower than those before treatment, but the improvement was more significant in the observation group ($P < 0.05$). The times to relief of abdominal pain, vomiting, and diarrhea and recovery of normal stool were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The effective rate in the observation group was 88.88%, which was significantly higher than that in the control

group (73.33%; $P < 0.05$). The levels of inflammatory factors were similar in the two groups before treatment, but the levels of hypersensitive C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10 in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In the treatment of non-infectious diarrhea in children, the combination of Si Liankang with conventional treatment methods is superior to conventional treatment methods alone in reducing clinical symptoms, improving effectiveness, and reducing the levels of inflammatory factors.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Si Liankang; Acute diarrhea; Inflammatory factors

Chen QA, Ning HW, Wang YX. Si Liankang for treatment of non-infectious diarrhea in children: Clinical efficacy and effect on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 761-766
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/761.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.761>

摘要

背景

小儿腹泻为一种由多种病原体和因素导致的疾病,腹痛、发热、大便次数增多和大便性状改变为其主要临床表现.近年来针对小儿腹泻研究表明,肠道微生态的重建在小儿腹泻治疗中有重大意义.本文主要探讨思连康(双歧杆菌四联活菌片)治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对患儿血清炎症因子的影响.

目的

探究思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对血清炎症因子的影响.

方法

选择2015-08/2017-08到浙江省医疗健康集团杭州医院治疗的90例非感染性腹泻小儿患者作为研究对象,按照随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组45例.对照组采用补液、纠酸等常规治疗方法,观察组在常规治疗基础上给予思连康治疗,对两组患儿的临床疗效进行记录分析,并检测患儿血清中的炎症因子水平.

结果

治疗后两组患儿的大便次数和大便性状评分较治疗前均明显降低,但观察组改善效果更好,两组比较有统计学意义($P < 0.05$). 观察组的腹痛和呕吐症状缓解

时间、止泻及粪便成形时间明显短于对照组,两组比较有统计学意义($P < 0.05$). 观察组患儿治疗有效率为88.88%,明显高于对照组患者的有效率73.33%,两组比较有统计学意义($P < 0.05$). 治疗前两组患儿的炎症因子水平相近,但治疗后观察组患儿的超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、白介素6及白介素10水平明显低于治疗前和对照组,其差异比较有统计学意义($P < 0.05$).

结论

在小儿非感染性腹泻的治疗中,思连康优于常规治疗方法,临床症状改善效果良好,其治疗有效率较高,能明显降低炎症因子水平.其疗效显著,值得临床推广和应用.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 思连康; 腹泻; 炎症因子

核心提要: 非感染性腹泻是婴幼儿常见腹泻类型.既往主要采用纠正水、电解质紊乱、补液调整饮食等方法治疗.近年来研究表明肠道微生态的重建在小儿腹泻治疗中有重大意义.本文主要探讨思连康(双歧杆菌四联活菌片)治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对患儿血清炎症因子的影响.

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞. 思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 761-766

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/761.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.761>

0 引言

腹泻一般是指每1 d排便次数大于三次,每1 d排便量大于200 g,且大便稀薄,其水分含量明显增多,或者在大便中含有未消化的食物、气泡及黏液等现象^[1].它是一组由多种因素、多种病原引起的消化道综合症状^[2],而不是一种单纯的疾病.临床上根据病程长短,分为急性腹泻和慢性腹泻;根据致病原因不同,分为感染性腹泻和非感染性腹泻.有学者研究发现,婴幼儿常因喂养不当、抵抗力低下及肠胃消化功能较弱等原因,成为腹泻的高发人群^[3].非感染性腹泻通常因消化不良引起的,表现为大便稀溏,其中含有未消化的食物颗粒,稍微的酸臭味或者无味,无发热症状,偶有呕吐或腹痛^[4].也有因受凉引起腹泻,大便呈清水样.但因小儿患者的特殊体质,如不及时治疗,则易导致小儿营养不良及水分流失,严重影响其健康成长.迅速有效改善症状纠正腹泻是临床一线工作的共同诉求,既往针对非感染性腹泻多

采用纠正水、电解质紊乱、补液调整饮食等方法。近年来针对小儿腹泻研究表明, 肠道微生态的重建在小儿腹泻治疗中有重大意义。目前思连康联合其他药物治疗小儿腹泻有较多报道, 但探讨思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效, 以及其对血清中炎症因子的影响少有报道。2015-08以来, 浙江省医疗健康集团杭州医院采用思连康治疗小儿非感染性腹泻, 取得了良好效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 患者: 选择2015-08/2017-08浙江省医疗健康集团杭州医院收治的非感染性腹泻小儿患者共90例, 按照随机数表法将患者分为两组: 观察组45例, 男21例, 女24例; 平均年龄 1.23 ± 0.69 岁; 平均病程 2.86 ± 0.55 d。对照组45例, 男20例, 女25例; 平均年龄 1.26 ± 0.67 岁; 平均病程 2.90 ± 0.58 d。两组患儿在性别、年龄及病程等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.1.2 纳入标准与排除标准^[5,6]: 纳入标准: (1)年龄小于5岁; (2)符合非感染性腹泻诊断标准。排除标准: (1)因细菌、病毒等因素引起的感染性腹泻, 有血样便、发热等感染症状; (2)严重脱水、休克或营养不良等重症腹泻; (3)心、肝、肾疾病及其他并发症。

1.2 方法 对照组患儿采用基础治疗方法, 主要包括纠正水、电解质紊乱, 病情轻者口服补液, 病情重者给予静脉补液纠正, 同时调整饮食方式。观察组在此基础上, 给予口服思连康(国药准字S20060010, 杭州龙达新科生物制药有限公司, 规格: 每片0.5 g)治疗。该药为双歧杆菌四联活菌片, 主要成分有: 婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌。0-6 mo患儿每1 d两次, 每次一片; 6-12 mo患儿每1 d两次, 每次两片; 12 mo以上的患儿, 每1 d三次, 每次两片。用餐1 h后以温水或者温牛奶送服。

观察与检测指标: (1)症状改善情况。于治疗前和治疗后2 d分别记录大便次数和大便性状评分。大便性状评分标准: 大便成形计0分, 大便呈糊状计1分, 大便稀溏或蛋花样计2分, 大便水样计3分; (2)各项时间指标。记录治疗后腹痛消失时间、呕吐消失时间、止泻时间及粪便正常时间; (3)临床疗效。其评价标准: 显效-治疗2 d内腹泻次数低于2次/d, 大便恢复到正常状态, 临床症状全部消失; 有效-治疗2-3 d腹泻次数2-3次/d, 大便呈糊状或稍微成形, 临床症状得到基本改善; 无效-治疗3 d以上腹泻次数、大便性状及临床症状没有得到缓解, 或者病情呈现加重趋势; (4)血清中炎症因子水平。于治疗前和治疗后3 d检测患儿血清中超敏C反应蛋白(hypersensitive

C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)及白介素10(interleukin 10, IL-10)水平。

统计学处理 采用SPSS 21.0软件对获得的数据进行处理分析, 其中计数资料采用 χ^2 检验, 以%表示, 计量资料采用 t 检验, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 检验水准设定为 $\alpha = 0.05$ 。当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状改善情况的分析 治疗后两组患儿的大便次数和大便性状评分较治疗前均明显降低, 但观察组改善效果更好, 两组比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组患者各项时间的分析 治疗后观察组的腹痛和呕吐症状缓解时间、止泻时间及粪便成形时间明显短于对照组, 两组比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组患者临床疗效的分析 观察组患者治疗后的有效率为88.88%, 明显高于对照组患者的有效率73.33%, 两组比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组患者血清中炎症因子水平的分析 治疗前两组患儿的炎症因子水平相近, 但治疗后, 与治疗前相比, 观察组患儿的hs-CRP、TNF- α 、IL-6及IL-10水平明显降低, 与对照组相比, 观察组的炎症因子水平也明显降低, 其差异比较有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

3 讨论

小儿腹泻是儿科常见病症, 其致病原因较为复杂, 根据以往学者研究总结发现^[7-9], 非感染性腹泻致病原因主要有: (1)生理性腹泻。小儿正处在机体生长发育期, 消化酶和胃酸分泌较少, 导致消化功能较弱。当摄入的营养或食物超过其生理需要或消化功能极限时, 小儿易发生腹泻; (2)喂养方式不当。食量过少或过多、喂养不定时、食物成分不适合等, 引起腹泻。有研究表明, 过早喂养脂肪或淀粉类食物、突然改变食物种类, 是导致小儿腹泻的重要原因^[10]。另外, 部分婴儿存在食物过敏情况, 如对牛奶过敏, 也会引起腹泻; (3)气候变化。腹部受凉增加患儿肠胃蠕动, 天气过热导致小儿消化液分泌变少, 同时小儿口渴饮奶过多, 从而增加肠胃负担, 均易引起腹泻。

临床研究证明^[11-13], 由于小儿身体各器官都尚未发育完善, 消化功能、免疫功能较弱, 仅仅采用补液、调整饮食、纠正水电解质等基础治疗方法, 不能很好的满足治疗需要。本研究也发现, 采用基础治疗方法, 治疗后其大便次数高达 1.20 ± 0.53 次/d, 大便性状评分高达 0.87 ± 0.45 分, 其治疗有效率低至73.33%, 究其原因, 可能是小儿腹泻扰乱了肠道菌群的平衡, 打破了肠道微

表 1 两组患者症状改善情况的记录分析(mean \pm SD, $n = 45$)

分组	大便次数(次/d)		大便性状评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.49 \pm 1.28	0.8 \pm 0.22	2.50 \pm 0.32	0.46 \pm 0.43
对照组	4.52 \pm 1.25	1.20 \pm 0.53	2.56 \pm 0.38	0.87 \pm 0.45
t 值	0.1125	4.6760	0.8102	4.4189
P 值	0.9107	0.0000	0.4200	0.0000

表 2 两组患者各项时间的记录分析($n = 45$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛缓解时间	呕吐缓解时间	止泻时间	粪便成形时间
观察组	1.61 \pm 0.33	1.68 \pm 0.40	2.10 \pm 0.26	3.65 \pm 0.72
对照组	2.12 \pm 0.35	2.15 \pm 0.46	2.64 \pm 0.24	4.92 \pm 0.87
t 值	7.1120	5.1721	10.2376	7.5440
P 值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

表 3 两组患者临床疗效的记录分析($n = 45$, n (%))

分组	显效	有效	无效	总有效率
观察组	22 (48.89)	18 (40.00)	5 (11.11)	40 (88.89)
对照组	16 (35.56)	17 (37.78)	12 (26.67)	33 (73.33)
χ^2 值				7.298
P 值				0.012

表 4 两组患者血清中炎症因子水平的记录分析(mean \pm SD, $n = 45$)

分组	时间	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
观察组	治疗前	25.56 \pm 6.40	22.28 \pm 6.35	26.73 \pm 6.26	27.47 \pm 7.17
	治疗后	19.01 \pm 3.52	17.66 \pm 3.57	20.20 \pm 3.58	21.86 \pm 3.67
	t 值	6.0156	4.2544	6.0744	4.6722
	P 值	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
对照组	治疗前	26.23 \pm 7.26	23.11 \pm 7.02	25.61 \pm 5.83	27.10 \pm 7.21
	治疗后	23.62 \pm 5.35 ^a	20.32 \pm 6.30 ^a	23.70 \pm 5.32 ^a	25.47 \pm 3.89 ^a
	t 值	1.9414	1.2416	1.6234	1.3347
	P 值	0.0554	0.4758	0.1081	0.1854

^a $P < 0.05$, 与观察组比较. hs-CRP: 超敏C反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-6: 白介素6; IL-10: 白介素10.

生态, 导致其肠黏膜受损, 降低了小儿肠道自我修复能力和免疫力, 从而加重或再次引发腹泻. 因此, 如何维持小儿肠道菌群的平衡, 恢复肠道微生态, 是值得探讨的问题. 思连康, 又名双歧杆菌四联活菌片, 属于微生物制剂药物, 主要成分有婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌, 其都属于肠道正常菌群. 许多学者研究表明^[14-17], 思连康联合其他药物对治疗小儿腹泻有良好的效果. 本研究也发现, 给予口服思连康治疗后,

患儿的大便次数降低至0.8次/d \pm 0.22次/d, 大便性状评分降低至0.46分 \pm 0.43分, 其治疗有效率提高至88.88%. 说明思连康治疗可以明显缓解小儿非感染性腹泻症状. 其可能的机制是, 经过口服思连康后, 婴儿双歧杆菌等活菌到达小儿空肠, 及时补充了肠道菌群, 以定植及增殖的方式起到屏障保护作用, 进而调节肠道菌群平衡, 促进肠道的正常蠕动, 恢复了小儿胃肠功能.

虽然小儿非感染性腹泻偶有呕吐或腹痛, 但也需要

引起重视, 以往的研究很少有这方面的报道. 本研究记录了治疗后患儿的腹痛和呕吐症状缓解时间、止泻及粪便成形时间. 研究发现, 采用基础治疗的患儿, 其腹痛缓解时间、呕吐缓解时间、止泻时间及粪便成形时间分别长达 $2.12 \text{ d} \pm 0.35 \text{ d}$ 、 $2.15 \text{ d} \pm 0.46 \text{ d}$ 、 $2.64 \text{ d} \pm 0.24 \text{ d}$ 、 $4.92 \text{ d} \pm 0.87 \text{ d}$. 而采用口服思连康治疗后, 其腹痛缓解时间、呕吐缓解时间、止泻时间及粪便成形时间则分别降至 $1.61 \text{ d} \pm 0.33 \text{ d}$ 、 $1.68 \text{ d} \pm 0.40 \text{ d}$ 、 $2.10 \text{ d} \pm 0.26 \text{ d}$ 、 $3.65 \text{ d} \pm 0.72 \text{ d}$. 这说明思连康治疗效果明显优于基础治疗效果. 另外, 多位学者研究发现^[18-21], 通过相关药物治疗可以显著降低腹泻患儿血清中的炎症细胞因子水平. hs-CRP即高敏C-反应蛋白, 是由肝脏合成的一种炎症反应急性期的非特异性标志物. TNF- α 即肿瘤坏死因子, 对其他炎症因子的分泌和炎症反应有促进作用, 是十分重要的炎性介质. IL-6即白介素6, 能促进C-反应蛋白的分泌, 加重炎症反应. IL-10即白介素10, 能导致细胞产生抗体, 抑制其免疫功能. 它们都是炎性反应的促发剂. 有文献显示, hs-CRP、TNF- α 、IL-6及IL-10水平与小儿腹泻有关^[22]. 本研究发现, 思连康有降低炎症因子的作用. 与采用基础治疗和治疗前相比, 给予思连康治疗后, hs-CRP、TNF- α 、IL-6及IL-10水平分别降至 $19.01 \text{ mg/L} \pm 3.52 \text{ mg/L}$ 、 $17.66 \text{ pg/mL} \pm 3.57 \text{ pg/mL}$ 、 $20.20 \text{ pg/mL} \pm 3.58 \text{ pg/mL}$ 、 $21.86 \text{ pg/mL} \pm 3.67 \text{ pg/mL}$.

总之, 在小儿非感染性腹泻的治疗中, 思连康优于常规治疗方法, 能明显改善大便次数及大便性状, 缩短止泻时间及粪便成形时间, 明显降低炎症因子水平, 其临床症状改善效果良好, 治疗有效率较高, 值得临床推广和应用.

文章亮点

实验背景

非感染性腹泻是婴幼儿常见腹泻类型. 近年来研究表明肠道微生态在小儿腹泻发生及治疗中起到重要作用, 因此对于重建正常肠道微生态研究较多. 但针对小儿非感染性腹泻应用思连康(双歧杆菌四联活菌片)治疗疗效观察及其对炎症因子影响文章较少.

实验动机

本文拟通过研究应用思连康(双歧杆菌四联活菌片)治疗小儿非感染性腹泻, 了解应用口服方式重建肠道益生菌菌群是否有利于腹泻症状改善, 及其对全身炎症反应的作用.

实验目标

本文拟通过研究应用思连康(双歧杆菌四联活菌片)治

疗小儿非感染性腹泻, 了解应用口服方式重建肠道益生菌菌群是否有利于腹泻症状改善, 及其对全身炎症反应的作用. 为临床应用思连康提供依据.

实验方法

选取医院2015-08/2017-08收治的90例非感染性腹泻小儿为研究对象, 依据随机数表法分为观察组与对照组, 每组45例. 对照组采用常规治疗方法, 观察组采用常规治疗+口服思连康治疗. 记录两组大便次数、大便性状、腹痛及呕吐症状缓解时间、止泻时间、粪便成形时间等临床指标. 并检测治疗前后患儿血清中的炎症因子水平.

实验结果

思连康治疗小儿非感染性腹泻可有效减少患儿大便次数、改善大便性状、缩短腹痛及呕吐等症状缓解时间、缩短止泻时间及粪便成形时间. 其治疗有效率高达88.88%, 且显著高于常规治疗组. 在血清炎症因子方面, 思连康治疗患儿较常规治疗组显著降低.

实验结论

思连康在小儿非感染性腹泻治疗效果优于常规治疗方法, 能有效改善大便次数及性状, 缩短止泻时间及粪便成形时间, 显著降低血清炎症因子水平.

展望前景

本研究样本量较小, 需要更大规模的研究佐证研究结论.

4 参考文献

- Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014; 134: e176-e191 [PMID: 24958586 DOI: 10.1542/peds.2013-3950]
- 王吉, 左欣鹭, 焦健, 张爱东, 王妍. 思连康联合锌制剂对小儿腹泻的疗效及对患儿血清指标的影响. 基因组学与应用生物学 2018; 37: 1030-1035 [DOI: 10.13417/j.gab.037.001030]
- 黄丽. 消旋卡多曲联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 1464-1467 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.16.007]
- Rocha-Castro J, Kronbauer K, Dalle J, Jimenez MF, Riche CW, Santiago JA, Antonello VS. Characteristics of bacterial acute diarrhea among women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 302-304 [PMID: 26674319 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.033]
- 刘鹏, 梁粤, 朱明. 蒙脱石散与合生元益生菌联合治疗小儿非感染性腹泻的疗效观察. 河北医药 2015; 37: 1846-1847 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.12.030]
- 营在道, 陈莉, 张娜. 健脾祛湿法治疗脾虚湿盛型小儿非感染性腹泻的临床疗效研究. 中国医药导刊 2017; 19: 710-711 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2017.07.034]
- 张亮, 江娟, 袁霄. 双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的临床价值. 医学信息 2015; 43: 292-293 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.43.406]
- Zou TT, Mou J, Zhan X. Zinc supplementation in acute diarrhea. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 415-420 [PMID: 24954892]

- DOI: 10.1007/s12098-014-1504-6]
- 9 Lo Vecchio A, Liguoro I, Bruzzese D, Scotto R, Parola L, Gargantini G, Guarino A; Accreditation and Quality Improvement Working Group of Italian Society of Pediatrics. Adherence to guidelines for management of children hospitalized for acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1103-1108 [PMID: 24830697 DOI: 10.1097/INF.0000000000000396]
- 10 王思羽, 黄娜. 益脾滋肾消食方治疗小儿非感染性腹泻疗效观察. *大众科技* 2016; 18:72-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1151.2016.01.026]
- 11 Ruggeri FM, Bonomo P, Ianiro G, Battistone A, Delogu R, Germinario C, Chironna M, Triassi M, Campagnuolo R, Cicala A, Giammanco GM, Castiglia P, Serra C, Gaggioli A, Fiore L. Rotavirus genotypes in sewage treatment plants and in children hospitalized with acute diarrhea in Italy in 2010 and 2011. *Appl Environ Microbiol* 2015; 81: 241-249 [PMID: 25344240 DOI: 10.1128/AEM.02695-14]
- 12 Zaka-ur-Rab Z, Ahmad SM, Naim M, Alam S, Adnan M. Effect of short term zinc supplementation on iron status of children with acute diarrhea. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 421-426 [PMID: 24691577 DOI: 10.1007/s12098-014-1390-y]
- 13 Brandt KG, Castro Antunes MM, Silva GA. Acute diarrhea: evidence-based management. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91: S36-S43 [PMID: 26351768 DOI: 10.1016/j.jped.2015.06.002]
- 14 杨序军. 思连康、蒙脱石散联合治疗小儿腹泻效果观察. *医药前沿* 2017; 7: 136-137 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.08.106]
- 15 吕兰英, 杨美玲. 思连康联合蒙脱石治疗60例小儿腹泻的疗效观察. *医学信息* 2015; 28:174-174 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.24.249]
- 16 褚旭芳. 思连康联合思密达治疗小儿腹泻的临床疗效分析. *医学信息* 2014; 27: 396-397 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.02.546]
- 17 张亚琴, 李晓艳, 贾冬梅. 思连康联合常规抗菌治疗对细菌性肠炎患儿炎症因子表达的影响. *国际医药卫生导报* 2016; 22: 1042-1044 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2016.08.002]
- 18 訾和平, 杨晓荣, 汪莉莉. 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗小儿非感染性腹泻疗效及其对血清 IL-6、IL-17水平的影响. *疑难病杂志* 2016; 15: 841-844 [10.3969/j.issn.1671-6450.2016.08.017]
- 19 张健, 赵小明. 健脾止泻汤治疗小儿腹泻的疗效及其对血清炎症因子与免疫功能的影响. *世界中西医结合杂志* 2018; 13: 249-252; 265 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.180227]
- 20 王志宏. 左氧氟沙星联合小檗碱对小儿腹泻的疗效及对心肌酶和血清炎症因子的影响. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 323-325 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2016.02.058]
- 21 左立旻, 李茂霞. 消旋卡多曲联合蒙脱石散对小儿反复腹泻血清炎症因子的影响研究. *中外医疗* 2017; 36: 137-139 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.16.137]
- 22 孟战备. 联合用药治疗小儿秋季腹泻效果分析. *中国实用医药* 2015; 5: 191-192 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.05.136]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

食管微生物与食管疾病

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科
天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化系统病早癌诊治与基础相关研究.

基金项目: 天津市科技计划项目, No. 15ZXJSY00020; 天津医科大学总医院
青年孵育基金, No. 2YYFY2016029.

作者贡献分布: 本综述由马双、王赛宇及朱兰平撰写; 陈鑫与王邦茂审校.

通讯作者: 陈鑫, 副教授, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号,
天津医科大学总医院消化内科. xchen03@tmu.edu.cn
电话: 022-60362608

收稿日期: 2019-04-10

修回日期: 2019-05-23

接受日期: 2019-06-04

在线出版日期: 2019-06-28

Esophageal microbiota and esophageal diseases

Shuang Ma, Sai-Yu Wang, Lan-Ping Zhu, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Shuang Ma, Sai-Yu Wang, Lan-Ping Zhu, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Plan Project, No. 15ZXJSY00020; Youth Incubation Fund of Tianjin Medical University General Hospital, No. 2YYFY2016029.

Corresponding author: Xin Chen, Associate Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. xchen03@tmu.edu.cn

Received: 2019-04-10

Revised: 2019-05-23

Accepted: 2019-06-04

Published online: 2019-06-28

Abstract

The microbiota of the esophagus has been the least systematically studied among the organs of the gastrointestinal tract. Esophageal microbiota has been proved to be complex with a high diversity until recently. Alterations of its composition are associated with the development and progression of esophageal diseases. Immunoinflammatory responses caused by dysbiosis may play a role in the pathogenesis of esophageal disorders. This review addresses the characteristics of esophageal microbiota in physiological and pathological conditions, aiming to provide new insights into esophageal microecology-based intervention strategies for esophageal diseases.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microecology; Gastroesophageal reflux disease; Eosinophilic esophagitis; Barrette's esophagus; Esophageal cancer

Ma S, Wang SY, Zhu LP, Chen X, Wang BM. Esophageal microbiota and esophageal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(12): 767-772

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/767.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.767>

摘要

食管微生物生态是一个新兴的研究领域, 目前的研究发现食管具有多样化的常驻菌群, 食管疾病病程中常伴有食管菌群结构的改变, 牙周致病菌与食管癌发病高风险密切相关. 菌群失调介导的炎症免疫反应可能是促进食管疾病发生和发展的机制之一. 本文综述了正常和疾病状态下的食管菌群特征, 旨在为

寻找基于微生态的食管疾病干预策略提供新思路。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微生态; 胃食管反流病; 嗜酸性粒细胞性食管炎; Barrette's食管; 食管癌

核心提要: 食管微生态特别是食管菌群和牙周致病菌与食管疾病密切相关, 探究特定菌群在食管疾病中的作用和机制, 可能是食管疾病潜在的诊断和治疗靶点。

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂. 食管微生态与食管疾病. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 767-772

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/767.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.767>

0 引言

随着宏基因组学的发展, 目前的研究发现食管微生态特别是食管菌群以及牙周致病菌可能参与了食管疾病的发生和发展, 但其具体作用机制仍不明确. 本文综述了健康成人、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)、Barrette's食管(barrett's esophagus, BE)、食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)及食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)患者和相应动物模型的菌群特征。

1 正常食管菌群

正常食管菌群是以链球菌属(*Streptococcus*)为主的复杂菌群, 与口腔菌群具有相似性. Pei等^[1]人使用16S rRNA测序技术对4例正常成人的食管菌群进行检测, 发现正常食管菌群在门水平上与口腔菌群大致相同, 主要由厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroides*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)和TM7共6种门类及95种细菌组成, 其中常见的菌属是链球菌属(39%)、普氏菌属(*Prevotella*)(17%)和韦荣氏球菌属(*Veillonella*)(14%), 但缺乏在口腔菌群中普遍存在的螺旋体门(*Spirochaetes*). Norder Grusell等^[2]利用食管活检及活检刷中的样本培养出了23种菌属, 链球菌属、奈瑟氏球菌属(*Neisseria*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)和普氏菌属为主要菌属, 其中链球菌属在食管活检及活检刷中的检出率为95%-98%. 上述研究表明在正常生理情况下, 食管具有自身独立的定植菌群, 而不是短暂停留在食管黏膜上皮的口腔菌群。

2 影响食管菌群的因素

2.1 质子泵抑制剂 有研究报道, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)可能通过抑制胃酸分泌或直接靶向作用于含P型ATP酶的细菌[如肺炎链球菌和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)]质子泵影响胃和食管的菌群^[3]. 目前的研究表明PPI可能在酸反流相关性疾病的基础上影响食管菌群结构, 但暂不明确PPI是否影响正常的食管菌群. Amir等^[4]对8例GERD患者的远端食管活检组织及胃液中的菌群进行分析, 发现远端食管活检组织的菌群经PPI处理后发生显著变化, 丛毛单胞菌科(*Comamonadaceae*)减少而梭菌科(*Clostridiaceae*)、毛螺菌科(*Micrococcaceae*)等梭菌门增加, 但这些改变的利弊仍不明确. Deshpande等^[5]采用16S rRNA和18S rRNA扩增测序技术和鸟枪测序法全面分析了106例食管微生物组发现, PPI对GERD患者菌群的影响较正常人明显, PPI可使乙酸盐产生途径和细菌性抗生素合成途径增加, 这可能与PPI影响食管菌群结构相关。

2.2 膳食 食管菌群与口腔菌群具有相似性, 膳食可能影响食管菌群. Nobel等^[6]对47例BE患者的食管黏膜菌群进行回顾性研究, 发现增加纤维膳食摄入量可使厚壁菌门相对丰度增加, 变形菌门和革兰阴性菌相对丰度降低, 但脂肪膳食对食管的菌群结构无显著影响, 提示未来对食管菌群的研究需将饮食作为一影响因素. 此外, 膳食影响食管菌群的机制可能是多方面的: 其一, 通过影响相邻胃肠道区域的菌群从而间接影响食管菌群; 其二, 通过改变宿主的代谢状态影响食管菌群. 但Kaakoush等^[7]的动物研究表明, 长期高脂饮食可使大鼠的食管菌群发生显著改变, 狭义梭菌属(*Clostridium sensu stricto*)在食管上段和下段富集, 并且微生物源类胡萝卜素合成途径在食管下段明显减少, 提示不健康的高脂饮食可使食管菌群发生改变, 由高脂饮食导致的梭杆菌属丰度增加和微生物源类胡萝卜素合成途径改变是未来重要的研究方向。

3 食管菌群与食管疾病

3.1 GERD和BE 由于受胃酸、胆汁酸和其他胃内容物反流的影响, GERD和BE患者的食管优势菌群由革兰阳性菌向革兰阴性菌转变, 并且伴有菌群多样性的改变, 多个研究比较了GERD和BE患者与健康者的食管菌群(表1). Macfarlane等^[8]报道, BE患者具有菌种丰富的食管菌群, 在57%(4/7)BE患者食管菌群中发现了高水平的与肠炎、牙周感染和肿瘤形成相关的弯曲杆菌(*Campylobacter*), 然而在非BE的对照组中未发现类似特

表 1 胃食管反流病和Barrette's食管患者食管菌群的研究汇总

文献	出版年	研究方法	研究人群	多样性	GERD和BE患者菌群种属改变
Deshpande等 ^[6]	2018	16S及18S rRNA鸟枪测序	29 GERD, 5 BE, 59 HC	/	梭杆菌属, 弯曲杆菌属, 纤毛菌属, 罗氏菌属 ↑
Macfarlane等 ^[8]	2007	16S rRNA	7 BE, 7 HC	/	弯曲杆菌属 ↑
Yang等 ^[9]	2009	16S rRNA	12 GERD, 10 BE, 12 HC	↑	弯曲杆菌属、牙龈卟啉单胞菌属、梭杆菌属 ↑ 链球菌属 ↓
Liu等 ^[10]	2013	16S rDNA	6 GERD, 6 BE, 6 HC	↑	梭杆菌属 ↑
Yu等 ^[11]	2019	16S rDNA	32 GERD, 17 BE, 7 HC	不变	普氏菌属, 螺杆菌属, 莫拉氏菌属 ↓
Elliott等 ^[12]	2017	16S rRNA	110 BE, 20 HC	不变	未发现显著变化
Blackett等 ^[20]	2013	16S rRNA	37 GERD, 39 HC	不变	弯曲杆菌 ↑

GERD: 胃食管反流病; BE: Barrette's食管; HC: 健康对照人群。

表 2 食管腺癌和食管鳞状细胞癌患者食管菌群的研究汇总

文献	出版年	研究方法	研究人群	多样性	EAC和ESCC患者菌群种属改变
Elliott等 ^[12]	2017	16S rRNA	110 BE, EAC 19, 20 HC	↓	发酵乳酸杆菌属 ↑
Gao等 ^[29]	2016	16S rDNA	100 ESCC, 30 HC	/	牙龈卟啉单胞菌属 ↑
Yuan等 ^[30]	2017	16S rDNA	50 ESCC, 30 HC, 30不典型增生组织	/	牙龈卟啉单胞菌属 ↑

EAC: 食管腺癌; ESCC: 食管鳞状细胞癌; HC: 健康对照人群。

征, 弯曲杆菌可能在食管疾病的病程中发挥作用. Yang等^[9]的研究将食管菌群分为与正常食管相关的 I 型菌群和与食管炎和BE相关的 II 型菌群, I 型菌群以链球菌等革兰阳性菌为主, 而 II 型菌群则含有较大比例的革兰阴性厌氧或微需氧菌(如拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门及螺旋体门), 远端食管炎症、肠化可能与食管菌群改变相关. Liu等^[10]也指出正常食管、GERD和BE患者远端食管菌群在门和属水平上存在差异, 但是在数量上不存在差异, 在GERD和BE患者远端食管菌群中发现了正常食管菌群中不存在的梭杆菌门. 但也有文献报道, 在正常人、GERD及BE患者的食管黏膜菌群间未发现显著的差异^[11,12]. Yu等^[11]的研究表明, 我国GERD患者食管菌群总体数量和多样性只有轻度降低, 差异无统计学意义. 样本量较小、个体差异以及饮食习惯的差异可能导致上述结果不同. 一项针对口腔菌群与BE的研究报道, BE患者具有高度独特的口腔微生物结构, 其厚壁菌门丰度相对增加而变形菌门丰度降低, 包含一定丰度的劳特罗普氏菌属(*Lautropia*)、链球菌属和未分类的拟杆菌属的特征性菌群模型可较准确区分BE和非BE患者^[13]. 另有一项体外研究发现, 当两种不同的BE细胞系分别与双歧杆菌和乳酸杆菌培养时, TNF-α和cox2的表达降低, 提示益生菌可能具有抑制BE发展的作用^[14].

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌细胞

壁的重要成分, LPS可直接或间接刺激食管上皮细胞或炎性细胞表面的Toll样受体4(toll-like receptors 4, TLR4), 从而激活核转录因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路^[15]. 活化的NF-κB信号通路促使诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)高表达, 合成大量的NO, 通过减缓胃排空和增加食管下段酸暴露时间, 导致GERD和BE食管黏膜炎症进一步加重. Nadatani等^[16]指出, 在BE细胞中, LPS可通过TLR4信号通路激活NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体, 引起促炎性细胞因子释放和BE细胞焦亡, 食管菌群可能通过触发炎症相关的分子事件促进BE发展过程中炎症反应介导的致癌作用. 总体而言, GERD及BE患者食管菌群中增加的革兰阴性菌可能通过诱导食管黏膜慢性炎症的发生, 并引发炎症级联反应, 从而促使EAC的发生.

3.2 EAC和ESCC 食管癌是全球癌症相关死亡的第六大病因, 主要分为起源于远端食管腺体细胞的EAC和食管上皮细胞的ESCC, 由于组织学来源不同, 二者的病因及流行病学特征差异较大^[17]. 现就关于EAC和ESCC患者与健康者食管菌群变化的研究进行汇总分析(表2). 有荟萃分析表明, 在西方国家EAC发病率上升与*H. pylori*感染率下降一致, *H. pylori*可能具有降低EAC发病风险的作用, 而与ESCC的发生没有显著关联^[18]. *H. pylori*感

染与EAC发病关联的机制尚不明确,可能与胃黏膜萎缩相关的低酸性环境有关^[19]. Blackett等^[20]报道, GERD和BE患者食管菌群数量除弯曲杆菌属外均显著下降,且简明弯曲杆菌(*C. concisus*)的丰度明显增加,简明弯曲杆菌的丰度与促进BE向EAC发展的炎性细胞因子IL-18的表达相关. 有研究表明,简明弯曲杆菌可能以时间依赖的方式诱导BE细胞系中CDX1表达,从而促进BE向EAC发展^[21]. 此外, Elliott等^[12]的研究发现,与健康对照组和BE患者的食管菌群相比, EAC患者的菌群多样性下降,食管菌群中发酵乳杆菌属(*Lactobacillus fermentum*, *L. fermentum*)丰度增加. Deshpande等^[5]报道EAC级联过程中微生物来源的乳酸产生途径增加,过度的乳酸代谢具有致癌作用^[22]. 鉴于已有文献报道在胃腺癌中产乳酸相关细菌丰富增加,所以进一步探究EAC级联过程中产乳酸的特定菌群及其作用于宿主细胞的机制具有一定的研究意义^[23]. Peters等^[24]研究口腔菌群与食管癌风险的关系发现,牙周致病菌福赛斯坦纳菌(*Tannerella forsythia*)与EAC患病高风险相关,肺炎链球菌和奈瑟菌丰度降低与EAC患病低风险相关,并且强调由细菌源类胡萝卜素可能具有抗EAC的作用.

探究食管菌群与EAC关系的实验结果暂不一致,但目前累积的证据表明食管菌群在EAC中具有重要作用. Zaidi等^[25]的采用大鼠EAC模型发现,在60%的BE和全部的EAC黏膜菌群中检测到大肠杆菌(*E. coli*),但在癌旁正常组织、不典型增生及GERD黏膜菌群中未检测到大肠杆菌. 与正常食管组织相比,TLRs 1-3、6、7和9在EAC中明显升高,表明TLR信号通路与大肠杆菌之间存在关联,菌群可能介导了大鼠EAC模型中的早期分子变化. 但Sawada等^[26]发现,抗生素可使食管菌群结构发生变化,但不影响EAC发生率. 经抗生素干预后,大鼠食管乳酸杆菌属丰度相对降低而梭状芽孢杆菌属XIVa和XVIII丰度升高,提示食管菌群结构的变化不影响大鼠EAC的发病率,食管菌群可能与EAC的发生无关.

口腔菌群与ESCC的发生密切相关,其中牙龈卟啉单胞菌是目前较为明确的ESCC患病高风险相关性细菌. 有研究报道,食管菌群的多样性与食管鳞状上皮异型增生呈负相关^[27]. 口腔健康状况差、口腔卫生习惯不良和ESCC患病风险呈正相关^[28]. 一项研究报道,牙周致病菌牙龈卟啉单胞菌存在于61%的ESCC黏膜组织中,12%的癌旁组织中,而极少在正常食管黏膜组织中检测到,且牙龈卟啉单胞菌感染与ESCC的分化、转移及预后呈正相关,牙龈卟啉单胞菌可能成为ESCC筛查的生物标志物,根除常见的口腔致病菌可能是防治ESCC的新靶点^[29]. Peters等^[24]的研究也指出牙龈卟啉单胞菌与ESCC发病高风险相关. 常在ESCC或食管不典型增生鳞

状上皮中检测到牙龈卟啉单胞菌,而极少在癌旁、正常食管组织上皮、贲门胃底癌或其他类型胃癌黏膜上皮中检测到^[30]. Gao等^[31]报道,牙龈卟啉单胞菌的IgG和IgA抗体是ESCC潜在的血清生物标志物,可用于ESCC的早期检测, IgG或IgA抗体滴度与ESCC的预后呈负相关. 此外,也有研究表明食管具核梭杆菌(*Fusobacterium Nucleatum*, *F. nucleatum*)与ESCC患者肿瘤相关性生存期密切相关,具核梭杆菌可能通过激活特定的趋化因子增加肿瘤的侵袭力(如CCL20)^[32]. 但由于菌群在个体间的差异性,因此需要更多的研究来证实并进一步阐明食管菌群对肿瘤生物学行为的影响机制.

3.3 EoE EoE是一种慢性免疫介导的炎症性食管疾病,其发病机制尚未完全明确,有研究表明食管菌群失调可能是EoE发病机制中的一方面. Dellon等^[33]在一项基于美国病理数据库的横断面研究表明, *H. pylori*感染和EoE的发病率呈负相关. Harris等^[34]报道, EoE患者食管黏膜中细菌总数增加,且与治疗与否和黏膜嗜酸性粒细胞浸润程度无关. 与正常食管黏膜菌群相比,未接受治疗的EoE患者食管黏膜中嗜血杆菌(*Haemophilus*)明显增加. 另有研究表明, EoE与非EoE食管菌群结构显著不同,在EoE食管菌群中存在奈瑟菌属和棒状杆菌属等变形菌门细菌富集,且这种差异在活动性过敏性炎症期间最大^[35]. 在活动性EoE黏膜中菌群数量及TLR1、2、4和9的表达显著增加,提示食管菌群和固有免疫可能与EoE的发病有关^[36]. 目前的研究提示EoE食管菌群发生了改变,但缺乏证据来说明这些改变如何在EoE的发生和发展过程中发挥作用.

4 结论

正常食管菌群是以链球菌属为主的复杂菌群, PPI、膳食可能会影响食管菌群结构. 与正常食管菌群不同, GERD和BE的优势菌群由革兰阳性菌向革兰阴性菌或厌氧菌转变,菌群失调介导的炎症免疫反应通过诱导食管黏膜慢性炎症的发生,促使GERD和BE向EAC发展. 牙周致病菌与食管癌的发病及预后密切相关, EoE病程中伴有食管菌群结构的改变. 总之,食管菌群在食管疾病的发生和发展中可能具有重要作用,但目前的研究仅局限于小样本的横断面研究,暂不明确食管菌群失调或特定菌群与食管疾病的因果关系. 未来研究特定菌群在食管疾病中的作用和机制对于基于微生态的食管疾病干预具有重要意义.

5 参考文献

- 1 Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4250-4255 [PMID: 15016918 DOI: 10.1073/

- pnas.0306398101]
- 2 Norder Grusell E, Dahlen G, Ruth M, Ny L, Quiding-Jarbrink M, Bergquist H, Bove M. Bacterial flora of the human oral cavity, and the upper and lower esophagus. *Dis Esophagus* 2013; 26: 84-90 [PMID: 22394217 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01328.x]
 - 3 Freedberg DE, Lebowitz B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med* 2014; 34: 771-785 [PMID: 25439276 DOI: 10.1016/j.clm.2014.08.008]
 - 4 Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2905-2914 [PMID: 24112768 DOI: 10.1111/1462-2920.12285]
 - 5 Deshpande NP, Riordan SM, Castano-Rodriguez N, Wilkins MR, Kaakoush NO. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome* 2018; 6: 227 [PMID: 30558669 DOI: 10.1186/s40168-018-0611-4]
 - 6 Nobel YR, Snider EJ, Compres G, Freedberg DE, Khiabani H, Lightdale CJ, Toussaint NC, Abrams JA. Increasing Dietary Fiber Intake Is Associated with a Distinct Esophageal Microbiome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 199 [PMID: 30356041 DOI: 10.1038/s41424-018-0067-7]
 - 7 Kaakoush NO, Lecomte V, Maloney CA, Morris MJ. Cross-talk among metabolic parameters, esophageal microbiota, and host gene expression following chronic exposure to an obesogenic diet. *Sci Rep* 2017; 7: 45753 [PMID: 28362001 DOI: 10.1038/srep45753]
 - 8 Macfarlane S, Furrie E, Macfarlane GT, Dillon JF. Microbial colonization of the upper gastrointestinal tract in patients with Barrett's esophagus. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 29-38 [PMID: 17554697 DOI: 10.1086/518578]
 - 9 Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009; 137: 588-597 [PMID: 19394334 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046]
 - 10 Liu N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 130 [PMID: 23496929 DOI: 10.1186/1471-2334-13-130]
 - 11 Yu Y, Gao F, Chen X, Zheng S, Zhang J. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis. *J Dig Dis* 2019; 20: 18-24 [PMID: 30520232 DOI: 10.1111/1751-2980.12692]
 - 12 Elliott DRF, Walker AW, O'Donovan M, Parkhill J, Fitzgerald RC. A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: a case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 32-42 [PMID: 28404012 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30086-3]
 - 13 Snider EJ, Compres G, Freedberg DE, Giddins MJ, Khiabani H, Lightdale CJ, Nobel YR, Toussaint NC, Uhlemann AC, Abrams JA. Barrett's esophagus is associated with a distinct oral microbiome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 135 [PMID: 29491399 DOI: 10.1038/s41424-018-0005-8]
 - 14 Mozaffari namin B, Daryani NE, Mirshafiey A, Yazdi MK, Dallal MM. Effect of probiotics on the expression of Barrett's oesophagus biomarkers. *J Med Microbiol* 2015; 64: 348-354 [PMID: 25666837 DOI: 10.1099/jmm.0.000039]
 - 15 Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular pathways: pathogenesis and clinical implications of microbiome alteration in esophagitis and Barrett esophagus. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2138-2144 [PMID: 22344232 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0934]
 - 16 Nadatani Y, Huo X, Zhang X, Yu C, Cheng E, Zhang Q, Dunbar KB, Theiss A, Pham TH, Wang DH, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T, Spechler SJ, Souza RF. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 439-453 [PMID: 27777967 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.03.006]
 - 17 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
 - 18 Castro C, Peleteiro B, Lunet N. Modifiable factors and esophageal cancer: a systematic review of published meta-analyses. *J Gastroenterol* 2018; 53: 37-51 [PMID: 28821981 DOI: 10.1007/s00535-017-1375-5]
 - 19 Blaser MJ. Disappearing microbiota: *Helicobacter pylori* protection against esophageal adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1: 308-311 [PMID: 19138974 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0170]
 - 20 Blackett KL, Siddhi SS, Cleary S, Steed H, Miller MH, Macfarlane S, Macfarlane GT, Dillon JF. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1084-1092 [PMID: 23600758 DOI: 10.1111/apt.12317]
 - 21 Mozaffari Namin B, Soltan Dallal MM. *Campylobacter* Concisus and Its Effect on the Expression of CDX1 and COX2. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19: 3211-3216 [PMID: 30486614 DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3211]
 - 22 San-Millan I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis* 2017; 38: 119-133 [PMID: 27993896 DOI: 10.1093/carcin/bgw127]
 - 23 Castano-Rodriguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep* 2017; 7: 15957 [PMID: 29162924 DOI: 10.1038/s41598-017-16289-2]
 - 24 Peters BA, Wu J, Pei Z, Yang L, Purdue MP, Freedman ND, Jacobs EJ, Gapstur SM, Hayes RB, Ahn J. Oral Microbiome Composition Reflects Prospective Risk for Esophageal Cancers. *Cancer Res* 2017; 77: 6777-6787 [PMID: 29196415 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1296]
 - 25 Zaidi AH, Kelly LA, Kreft RE, Barlek M, Omstead AN, Matsui D, Boyd NH, Gazarik KE, Heit MI, Nistico L, Kasi PM, Spirk TL, Byers B, Lloyd EJ, Landreneau RJ, Jobe BA. Associations of microbiota and toll-like receptor signaling pathway in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2016; 16: 52 [PMID: 26841926 DOI: 10.1186/s12885-016-2093-8]
 - 26 Sawada A, Fujiwara Y, Nagami Y, Tanaka F, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Gi M, Wanibuchi H, Arakawa T. Alteration of Esophageal Microbiome by Antibiotic Treatment Does Not Affect Incidence of Rat Esophageal Adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3161-3168 [PMID: 27461059 DOI: 10.1007/s10620-016-4263-6]
 - 27 Yu G, Gail MH, Shi J, Klepac-Ceraj V, Paster BJ, Dye BA, Wang GQ, Wei WQ, Fan JH, Qiao YL, Dawsey SM, Freedman ND, Abnet CC. Association between upper digestive tract microbiota and cancer-predisposing states in the esophagus and stomach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 735-741 [PMID: 24700175 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0855]
 - 28 Chen X, Yuan Z, Lu M, Zhang Y, Jin L, Ye W. Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma - a population-based case-control study in

- China. *Int J Cancer* 2017; 140: 626-635 [PMID: 27778330 DOI: 10.1002/ijc.30484]
- 29 Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, Zhu X, Zhang P, Liu G, Zhou F, Yuan X, Jia R, Potempa J, Scott DA, Lamont RJ, Wang H, Feng X. Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 3 [PMID: 26788120 DOI: 10.1186/s13027-016-0049-x]
 - 30 Yuan X, Liu Y, Kong J, Gu B, Qi Y, Wang X, Sun M, Chen P, Sun W, Wang H, Zhou F, Gao S. Different frequencies of Porphyromonas gingivalis infection in cancers of the upper digestive tract. *Cancer Lett* 2017; 404: 1-7 [PMID: 28705771 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.07.003]
 - 31 Gao SG, Yang JQ, Ma ZK, Yuan X, Zhao C, Wang GC, Wei H, Feng XS, Qi YJ. Preoperative serum immunoglobulin G and A antibodies to Porphyromonas gingivalis are potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18: 17 [PMID: 29298684 DOI: 10.1186/s12885-017-3905-1]
 - 32 Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, Mima K, Miyake K, Nakamura K, Sawayama H, Kinoshita K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Human Microbiome Fusobacterium Nucleatum in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5574-5581 [PMID: 27769987 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786]
 - 33 Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM. Inverse association of esophageal eosinophilia with Helicobacter pylori based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology* 2011; 141: 1586-1592 [PMID: 21762663 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.081]
 - 34 Harris JK, Fang R, Wagner BD, Choe HN, Kelly CJ, Schroeder S, Moore W, Stevens MJ, Yeckes A, Amsden K, Kagawalla AF, Zalewski A, Hirano I, Gonsalves N, Henry LN, Masterson JC, Robertson CE, Leung DY, Pace NR, Ackerman SJ, Furuta GT, Fillon SA. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015; 10: e0128346 [PMID: 26020633 DOI: 10.1371/journal.pone.0128346]
 - 35 Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, Dods KK, Spengel JM, Bushman FD, Wang ML. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome* 2015; 3: 23 [PMID: 26034601 DOI: 10.1186/s40168-015-0085-6]
 - 36 Arias A, Vicario M, Bernardo D, Olalla JM, Fortea M, Montalban-Arques A, Martinez-Fernandez P, Gonzalez-Castro AM, Mota-Huertas T, Arias-Gonzalez L, Lucendo AJ. Toll-like receptors-mediated pathways activate inflammatory responses in the esophageal mucosa of adult eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 147 [PMID: 29691386 DOI: 10.1038/s41424-018-0017-4]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/\min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

炎症性肠病患者自我管理的研究进展

曹丹, 朱秀琴

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

曹丹, 主管护士. 主要研究消化系统疾病护理.

作者贡献分布: 本文综述由曹丹完成; 朱秀琴指导及审校.

通讯作者: 朱秀琴, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. zhuxq214@126.com
电话: 027-83665011

收稿日期: 2019-04-08

修回日期: 2019-05-23

接受日期: 2019-06-05

在线出版日期: 2019-06-28

Advances in research on self-management model for patients with inflammatory bowel disease

Dan Cao, Xiu-Qin Zhu

Dan Cao, Xiu-Qin Zhu, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Corresponding author: Xiu-Qin Zhu, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhuxq214@126.com

Received: 2019-04-08

Revised: 2019-05-23

Accepted: 2019-06-05

Published online: 2019-06-28

Abstract

This article elucidates the concept and theoretical basis of self-management, reviews the self-management mode and influencing factors in terms of diet, drug treatment, exercise, symptom observation, emotional

management, and health behavior in Chinese patients with inflammatory bowel disease (IBD), and analyzes the existing problems. To date, there has been a paucity of investigation on the self-management model for IBD patients in China, and no formalized intervention model combining medical support and family payment has been established. Therefore, it is recommended to develop a medical intervention model focusing on family self-management for IBD patients, which will not only provide an effective basis for clinical management, but also greatly reduce the economic burden of patients and save medical resource.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Self-management

Cao D, Zhu XQ. Advances in research on self-management model for patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(12): 773-777

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/773.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.773>

摘要

阐述了自我管理概念和理论基础, 对目前我国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者在饮食、药物治疗、运动、症状观察、情绪管理以及健康行为等方面的自我管理模式、影响因素进行了综述, 并对存在的问题进行分析. 目前, 我国对IBD患者自我管理的研究尚少, 没有形成一套规范的医疗支持与家庭支持相结合的干预模式. 因此, 建议开展一套以家庭自我管理为重点的IBD患者医疗干预模式, 不但为临床的管理提供有效的依据, 还可以大大减少患者的经济负担, 节约医疗资源.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

关键词: 炎症性肠病; 自我管理

核心提要: 本文通过对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者自我管理模式、影响因素进行综述, 并分析存在的问题, 建议开展一套以家庭自我管理为重点的IBD患者医疗干预模式。

曹丹, 朱秀琴. 炎症性肠病患者自我管理的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 773-777

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/773.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.773>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种由各种原因引起的、可累及直肠、结肠、回肠甚至全消化道的慢性非特异性疾病, 该病主要包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 主要临床表现为腹泻、腹痛、血便、粘液便等, 该病具有病程长、容易复发等临床特点^[1]. 近年来, 全球IBD发病率及患病率逐渐上升, 而我国的发病率也出现了显著升高, 据统计, 在未来10年内, 国内患病率可达0.1%^[2]. 疾病的反复发作、迁延不愈给患者带来了极大的心理负担和精神压力^[3]. 在有限的医疗资源下, 患者的自我管理能力尤为重要, 不但能提高患者的生活质量, 同时还能减少并发症的发生, 降低疾病复发的概率, 节约医疗资源^[4,5]. 本文将对自我管理的概念、理论依据、IBD患者自我管理的模式与现状、影响因素、目前存在的问题及未来展望进行了综述, 为IBD患者自我管理提供有效的方案, 为他们的康复提供新的方向.

1 自我管理的概念和理论依据

1.1 概念 自我管理是指患者通过疾病的监测、行为的监督、情绪的管理等方式来减少疾病对自身的影响, 并持之以恒地治疗疾病的一种健康行为^[6].

1.2 理论依据 自我效能理论是自我管理的理论依据, 自我效能(self-efficacy)指的是个体对自己执行某一个特定行为并达到预期效果的能力和信心^[7].

2 IBD患者的自我管理的内容及现状

2.1 饮食的自我管理

2.1.1 饮食的排除法: 饮食与IBD发病之间存在着密切的关系, 某研究显示, 饮食习惯是引起IBD患者肠道炎症复发和消化道症状的主要原因^[8]. 正确的饮食配合规范的治疗, 不但能提高患者的生活质量, 还可以大大降低疾病的复发率. 患者在住院期间, 护士将对其进行饮

食宣教, 告知饮食的禁忌以及食物的添加方法. 饮食添加一般遵循从少到多、由单种到多种的规律, 每一次添加后观察自身症状, 无任何不适后方可添加另一种. 若在添加某一种食物后出现腹痛腹泻等症状, 应停止食用该种食物, 并纳入禁忌食物类. 鸡蛋、鱼虾、牛奶属于忌食食物, 每次在添加该类食物时, 一次只能添加一种, 同时两种忌食食物之间应该间隔两周以上^[9].

2.1.2 饮食日记法: 饮食日记法是指利用饮食日记本记录每天进食的时间、种类、量、烹饪的方法以及进食后胃肠道反应和全身症状, 如腹痛、腹泻、大便性状改变等^[10]. 护士在患者住院期间发放饮食日记模板, 并告知正确的记录方法. 患者在院外期间通过微信平台向医务人员反馈饮食日记的情况, 医务人员通过患者提供的信息进行分析, 并作出饮食指导. 或者出院后通过电话随访形式进行沟通, 开展有针对性的饮食指导^[11].

2.2 药物治疗的自我管理 由于IBD患者需长期甚至终身服药, 服药依从性便显得尤为重要, 某国外研究显示^[12], IBD患者的服药不依从性的概率高达38%-66%. 提高患者服药依从性一直以来都是慢病管理中的一大难题, 众多研究中提出了多种自我管理方法, 如听觉提醒系统, 通过微信、短信、闹铃等方式提供药物服用时间和剂量. 还有视觉提醒系统, 采用分格药盒, 每天按照服药次数将药物放入对应的格子里. 当然, 这种方法只针对非意识性的不依从有效^[13]. 而要改善意识性不强的患者依从性, 需要多种干预措施, 如加强医患沟通、利用社会支持系统、优化用药方案等策略^[14]. 魏丽等^[15], 调查显示, 在服药疗程中, 55%的患者对维持治疗抱着怀疑的态度, 临床上, 医务人员应向患者强调用药的意义及停药的危害. 除了口服用药外, 保留灌肠也是治疗IBD的常见方法之一, 患者在住院期间学会灌肠技术, 掌握灌肠药物的浓度、温度、手法及体位, 不但能减轻病痛, 还能缩短住院日, 减少经济损失^[16].

2.3 运动的自我管理 肌肉量减少、肌肉的耐力下降以及体质量下降是IBD患者的共同特征. 目前多项研究表明^[17,18], 运动不但能改善IBD患者肠道炎症反应, 还可以预防和延缓疾病的发生和发展. 运动免疫学认为: 运动可以通过调节神经内分泌来调节机体免疫能力^[19]. 运动锻炼可以增加肌肉的力量和弹性, 减少内脏脂肪组织的炎症转变, 从而减少肠系膜周边的黏膜溃疡^[20]. 运动要注意个体化, 急性期应卧床休息为主, 缓解期患者根据自己的病情、爱好、运动习惯、体力和身体素质等多角度综合考虑运动方案. 运动时间过长、强度过大都会加重炎症反应. 运动方式主要分为有氧运动和抗阻运动, 有氧运动一般有步行、游泳、慢跑、自行车、瑜伽等, 每周2-5次有氧运动配合至少一次的抗阻运动^[18]. 适

当的运动可以帮助患者脱离每天压力和负性想法的机会, 抵抗抑郁情绪, 促进其从积极思想中恢复。患者可通过计步器等设备实现运动的自我监测, 也可通过微信、QQ平台交流运动心得, 提高运动积极性。

2.4 疾病症状的自我管理 患者通过对疾病症状和征兆的监测和管理, 减少疾病对自身社会功能、人际情感的影响。在院患者出现腹痛、腹泻、粘液血便等症状可通过静脉用药、灌肠等方法来干预。患者在出院前, 学会疾病症状的观察和正确的处理方法, 观察并记录每天的体温、脉搏、体重以及大便的次数和性状, 定期复查血常规、肝肾功能、血沉以及大便常规, 采用记录单做好记录^[21,22]。

2.5 健康行为的自我管理 目前, IBD患者的治疗原则是: 控制急性期、维持缓解期、减少复发。健康的行为及应对技巧, 是慢性疾病自我管理的关键^[23,24]。部分患者在住院期间控制急性期后, 依然存在吸烟、酗酒、熬夜等不良生活方式, 通过健康教育模式, 让患者深刻了解到不良生活方式对疾病危害, 改变不良健康行为^[25]。

2.6 情绪的自我管理

2.6.1 家庭支持系统模式: 罹患IBD不但对患者有很大的打击, 对整个家庭也是极大的创伤, 很容易对整个家庭的身心健康造成巨大的影响^[26]。患者及家属只有在充分了解了IBD的概念、治疗和护理的相关知识, 学会带病生活的技巧, 才能提高家庭复原力, 家庭复原力是指家庭成员在陷入困境或低谷时, 家庭帮助成员适应压力并且度过特殊时期的性能, 是家庭成员面对压力时能自我调节和成长的关键^[27]。

2.6.2 积极心理干预模式: 因IBD的病程长、反复发作、腹痛腹泻等症状给患者带来不只是生理上的压力, 对其生活学习及工作社交也造成了很大的影响^[28]。IBD好发年龄为20-49岁, 此时正处于人生关键时期, 由于长期患病, 难免让患者产生抑郁、焦虑等不良心理状态^[29-33]。我国IBD的知晓率比较低, 患者容易被贴上“异类”的标签, 导致多数患者存在病耻感^[34]。而病耻感也会加重患者焦虑抑郁情绪, 护理人员可通过积极、正念心理与临床常规护理相结合对患者进行干预, 降低患者的病耻感水平及负性情绪。目前多家医院已经采用智慧模式对IBD患者进行针对性的护理干预^[35]。医护病友微信群的组成, 让患者及时了解最新资讯, 病友间的相互鼓励, 医务人员的线上及时指导, 不但减轻了患者的心理负担, 而且大大提高了患者的治疗依从性^[36,37]。

3 IBD患者自我管理的影响因素

目前学者对IBD患者自我管理的影响因素的研究多数集中于患者心理、文化程度、疾病的预后以及家庭和

社会支持。

3.1 心理因素 研究显示^[28], 有焦虑、抑郁情绪的患者, 自我管理能力差, 治疗依从性也不高, 但不利于自我管理, 还可能导致病情恶化。

3.2 文化因素 在IBD患者中, 受教育水平与患者依从性有关, 一般来说^[38], 受教育水平高的患者能够正确了解疾病的发生发展及治疗的重要性, 积极配合治疗, 努力提高自我管理能力。

3.3 疾病及治疗因素 IBD的严重程度是影响患者自我管理能力的因素, 疾病的治疗因素直接影响了患者的依从性, 如药片太大、副作用、治疗效果等^[39,40]。

3.4 家庭及社会因素 国内外很多研究已经证实了, 家庭及社会的支持对于慢性病患者对疾病的管理能力有着积极的影响作用^[41]。同样, 良好的家庭及社会支持也会帮助IBD患者掌握疾病的相关知识、积极配合, 从而提高疾病的管理能力^[41]。另外, 患者也可以通过社交网络系统获取更多的社会支持。

4 IBD患者自我管理的评价

目前针对炎症性肠病患者自我管理的评价工具比较多, 包括IBD生存质量问卷(IBDQ)、自我效能量表(general self-efficacy scale, GSES)、心理韧性量表(RISC)和家庭坚韧性量表(family hardiness index, FHI)等, 其中IBD IBDQ和GSES最为常用^[42]。IBDQ是专用于IBD患者, 可有效的评价疾病对患者的生存质量的影响, IBDQ包括全身症状、肠道症状、社会能力和情感能力四个维度, 共32个条目, 每个条目得分为1-7分, 1分代表最差, 7分代表最好, 分值越高代表生活质量越好^[43]。其中文版具有较好的信效度, 周薇等^[44]对其的检验结果为: Cronbach's系数为0.95, 折半信度为0.92。GSES共有29个条目, 4个维度, 包含医疗护理管理、情绪和压力管理、病症管理和缓解期维持管理^[6]。该量表Cronbach's系数为0.986, 总分29-290分, 分值越高, 自我效能感越强, 生存质量就越高。此外, RISC及FHI在对提高IBD患者自我管理能力中也有一定的作用。RISC包含力量、坚韧和乐观3个维度, 共25个条目, 该量表Cronbach's系数为0.91, 采用5级评分, 总分0-100分, 分数越高, 说明心理韧性越强^[45]。FHI包括挑战、控制和责任3个维度, 共20个条目, Cronbach's系数为0.803, 总分越高, 家庭韧性越强^[46]。某研究^[47]显示, 心理韧性与家庭韧性密切相关, 医务人员通过量表评估结果, 从提高家庭韧性入手, 改善患者的心理韧性, 提高自我管理能力, 增强自我效能, 从而提高患者的生存质量。

5 目前IBD患者自我管理存在的问题

5.1 缺乏社会支持 IBD为患者的工作和社交带来很大的

影响, 目前国人对IBD的知晓率不高, 有些同事和领导对患者的肠道症状和身体健康状态作出负性的评价, 加重患者焦虑抑郁等负性情绪^[48,49]。部分患者为了避免同事及领导的歧视, 选择隐瞒病情, 继续维持正常人的形象, 无法很好的对疾病的自我管理, 甚至自行更改服药时间, 导致疾病的复发。通过公益活动、宣传手册、讲座等方法提高疾病公众知晓率, 从源头上减少患者的病耻感, 正确面对疾病。

5.2 缺乏家庭支持 IBD给家庭带来了很大的经济负担和照护负担, 家庭成员对疾病相关知识的了解不够, 无法正确的给与帮助。经济负担让家庭成员承担着巨大的心理压力及工作压力, 没时间及精力帮助患者进行疾病的自我管理^[26]。医务工作者应关注家属的心理感受, 向其讲解疾病的相关知识, 鼓励家属参与患者的疾病管理, 使其能够理解和鼓励患者。

5.3 医疗支持与家庭支持脱节 目前国内对IBD患者医疗支持和家庭支持联合较少, 患者在住院期间能够得到很好的治疗和照护, 家属也依赖医务人员的帮助。出院后对患者的延续性护理无法很好的落实, 医生对患者的病情发展了解不足, 患者在院外出现病情的变化也无法得到及时的帮助和指导, 医疗资源的缺乏也导致了患者无法及时的就诊^[50]。利用信息网络平台, 是目前解决医疗支持和家庭支持脱节的常用办法, 但对患者的物资条件和能力条件有着较高的要求, 对于偏远贫穷地区、文化水平低者以及老年人难以实施。

5.4 患者缺乏对疾病相关知识的了解 美国一项调查显示^[51], 89%的患者通过自己的医生来了解疾病的相关知识。鞠斐等^[52], 朱迎等^[53], 调查发现, 我国IBD患者缺乏对IBD相关知识的了解, 特别是并发症的相关知识, 导致疾病的迁延不愈及反复发作。多数患者可能因对该病的相关知识掌握不足, 对疾病自我管理存在错误的认知, 导致不能正确的采取健康生活方式, 发生疾病监测失误、控制不当, 加重疾病的复发^[54]。IBD自我管理依赖于良好的医患护患沟通^[55]。医务人员可大力开展肠友会、医患网络等项目, 鼓励患者及家属积极参与, 互相交流经验, 在帮助他人的同时, 逐步纠正自身对疾病的错误认知, 更好的融入社会。

6 结论

总之, 自我管理是IBD管理的重要理念, 该病病程长、容易复发, 不但影响了患者的日常生活, 同时还带来了巨大的经济负担。我们通过对患者的进行自我管理教育, 让患者掌握疾病的基本知识, 由被动变为主动, 逐渐将IBD变成生活中一部分。目前, 我国对IBD患者自我管理模式的研究尚少, 没有形成一套规范的医疗支持与家庭支持相结合的干预模式, 开展以家庭自我管理

为重点的IBD患者医疗干预模式尤为重要, 不但为临床的管理提供有效的依据, 还可以大大减少患者的经济负担, 同时也减少了医疗资源的浪费。今后在IBD患者管理中, 应继续研究患者自我管理中的难点和缺点, 从而提高患者自我管理能力。

7 参考文献

- 王燕琴. 炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 76-78
- 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]
- 陈晨, 戴新娟. 炎症性肠病病人生活质量与自我效能、焦虑、抑郁水平的相关性研究. *护理研究* 2016; 30: 556-559 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.05.012]
- 朱秀琴, 李荣香, 陈帆. 延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3723-3728 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i25.3723]
- 陈晓梅, 徐春霞, 杨欣, 曾晓艳, 李毅. 个性化延续护理对老年溃疡性结肠炎患者的临床效果研究. *西部医学* 2016; 28 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2016.09.035]
- 徒文静, 徐桂华. 自我管理理论在炎症性肠病患者中的应用研究进展. *中华护理杂志* 2014; 49: 220-225 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.02.024]
- 马彩梅. 糖尿病患者的自我效能水平及其影响因素分析. *甘肃科技* 2010; 26: 162-164 [DOI: 10.7666/d.y1420446]
- 周秀娥. 饮食日记干预在炎症性肠病患者饮食管理中的应用. *实用临床护理学电子杂志* 2017; 2: 54-61 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2017.28.046]
- 张菊红. 饮食护理干预对炎症性肠病患者营养状况的影响. *医学理论与实践* 2015; 28: 2553-2554 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2015.18.086]
- 周云仙, 应立英. 炎症性肠病患者饮食日记本的设计与应用. *护理学杂志* 2013; 28: 8-10 [DOI: 10.3870/hlxzz.2013.09.008]
- 吴宇. 饮食日记干预对炎症性肠病人生活质量的影响. *全科护理* 2015; 13: 3017-3019 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.30.01]
- Greenley RN, Kunz JH, Walter J, Hommel KA. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1534-1545 [PMID: 23635715 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182813482]
- 刘晓琳, 牛俊坤, 缪应雷. 炎症性肠病患者服药依从性改善策略的研究进展. *中国健康教育* 2016; 32: 447-450; 454 [DOI: 10.16168/j.cnki.issn.1002-9982.2016.05.015]
- 柏亚妹, 宋玉磊, 卞秋桂, 王丹丹, 万红, 许晨, 陈菁, 倪冬梅. 炎症性肠病患者服药依从性及其影响因素研究. *中国全科医学* 2017; 20: 4018-4022 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.043]
- 魏丽, 朱迎. 炎症性肠病患者治疗依从性影响因素调查与分析. *齐鲁护理杂志* 2015; 3: 6-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2015.03.003]
- 卞秋桂, 魏星, 朱迎, 张晶. 自我管理模式在炎症性肠病患者中的应用. *护理与康复* 2016; 15 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2016.03.021]
- 赵媛媛, 奚沁华, 钮美娥. 运动对炎症性肠病抗炎作用的研究进展. *胃肠病学* 2018; 23: 120-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.02.014]
- 李莎, 林征. 炎症性肠病运动干预研究进展. *护理研究* 2017; 31: 1409-1413 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.12.001]
- Drago-Serrano ME, Godinez-Victoria M, Lara-Padilla E, Resendiz-Albor AA, Reyna-Garfias H, Arciniega-Martinez IM, Kormanovski-Kovsova A, Campos-Rodriguez R. Moderate exercise enhances expression of SIgA in mouse ileum. *Int J Sports Med* 2012; 33: 1020-1025 [PMID: 22706946 DOI: 10.1055/s-0032-1312607]
- Bilski J, Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Sliwowski Z, Brzozowski T. The role of physical exercise in inflammatory

- bowel disease. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 429031 [PMID: 24877092 DOI: 10.1155/2014/429031]
- 21 文力群, 鲁姣. 自我管理干预对炎症性肠病人自我效能及生存质量的影响. *护理研究* 2015; 29: 3816-3818 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2015.30.042]
 - 22 邵琳娜, 陆丽娟, 陶静. 目标设定健康教育改变炎症性肠病患者生存质量的实践. *护理学杂志* 2017; 7 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2017.07.078]
 - 23 Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 174-179 [PMID: 21674731 DOI: 10.1002/ibd.21530]
 - 24 Barlow C, Cooke D, Mulligan K, Beck E, Newman S. A critical review of self-management and educational interventions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 11-18 [PMID: 20145446 DOI: 10.1097/sga.0b013e3181ca03cc]
 - 25 彭小兰, 于丽娜, 宋玲, 曹芳. 自我管理教育对炎症性肠病患者生活质量的影响. *西南国防医药* 2014; 24: 1121-1123 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2014.10.031]
 - 26 康宁宁, 马超, 王祺, 吴赢赢. 家庭干预对炎症性肠病患者心理韧性及焦虑抑郁的影响. *护理学杂志* 2018; 33: 70-72 [DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.13.070]
 - 27 赵西西, 孙霞, 王雪芳, 王晶晶, 芦静, 牛少琼. 家庭复原力的研究进展及其对危机家庭的护理启示. *中华护理杂志* 2015; 50: 1365-1368 [DOI: 10376/j.issn.0254-1796.2015.11.018]
 - 28 尚星辰, 林征, 罗丹, 卞秋桂, 王美峰. 积极心理干预在炎症性肠病人中应用的系统评价. *护理研究* 2018; 32: 3229-3235 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2018.20.017]
 - 29 李晓婷, 刘云, 任建安, 刘颂, 王革非, 任华建, 闫东升. 克罗恩病患者健康相关生活质量及其影响因素调查. *中华护理杂志* 2014; 49: 70-75 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.018]
 - 30 Cousineau N, McDowell I, Hotz S, Hebert P. Measuring chronic patients' feelings of being a burden to their caregivers: development and preliminary validation of a scale. *Med Care* 2003; 41: 110-118 [PMID: 12544548 DOI: 10.1097/01.MLR.0000039832.32412.7D]
 - 31 余瑞, 李惠萍. 2型糖尿病患者自我感受负担的调查分析. *重庆医学* 2016; 45 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.027]
 - 32 武燕燕, 姜亚芳. 癌症患者自我感受负担的调查与分析. *护理管理杂志* 2010; 10: 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2010.06.011]
 - 33 潘淑慧, 杨丽萍, 颜伟萍, 王飞. 溃疡性结肠炎患者生存质量调查及心理社会影响因素分析. *医学与社会* 2012; 25: 80-82 [DOI: 10.3870/YXYSH.2012.05.028]
 - 34 罗丹, 林征, 卞秋桂, 徐诺, 王美峰. 炎症性肠病患者感知病耻感现状及其对生活质量、服药依从性和心理状态的影响. *中华护理杂志* 2018; 53: 1078-1083
 - 35 罗丹, 林征. 智慧护理模式在炎症性肠病护理干预中的研究进展. *护理研究* 2017; 30: 8-13 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.30.002]
 - 36 Mackner LM, Ruff JM, Vannatta K. Focus groups for developing a peer mentoring program to improve self-management in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 487-492 [PMID: 24979662 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000473]
 - 37 Swarup N, Nayak S, Lee J, Pai Raikar S, Hou D, Sockalingam S, Lee KJ. Forming a support group for people affected by inflammatory bowel disease. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 277-281 [PMID: 28255233 DOI: 10.2147/PPA.S123073]
 - 38 葛亮, 林宾, 田瑞. 老年炎症性肠病患者的生存质量及其影响因素. *中国老年学杂志* 2014; 12: 3416-3418 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.12.095]
 - 39 Schurman JV, Cushing CC, Carpenter E, Christenson K. Volitional and accidental nonadherence to pediatric inflammatory bowel disease treatment plans: initial investigation of associations with quality of life and disease activity. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 116-125 [PMID: 20498007 DOI: 10.1093/jpepsy/jsq046]
 - 40 Hommel KA, Baldassano RN. Brief report: Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 1005-1010 [PMID: 20026567 DOI: 10.1093/jpepsy/jsp126]
 - 41 关玉霞, 尤丽丽, 赵艳伟. 炎症性肠病患者自我管理现状及其影响因素的研究进展. *中国护理管理* 2016; 16: 137-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2016.01.036]
 - 42 王丽霞, 王小柳, 付正伟. 延续性护理对炎症性肠病患者自我效能及生命质量的影响. *湖北民族学院学报* 2018 [DOI: 10.13501/j.cnki.42-1590/r.2018.01.010]
 - 43 高永健, 钱家鸣, 朱峰, 徐颖, 赖雅敏. 炎症性肠病患者生存质量问卷调查研究. *中国全科医学* 2012; 15 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.06.062]
 - 44 周薇, 尤黎明, 李瑜元, 陈兵. 中文版炎症性肠病问卷的信度和效度研究. *国际护理学杂志* 2006; 25: 620-622 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2006.08.020]
 - 45 于肖楠, 张建新. 自我韧性量表与Connor-Davidson韧性量表的应用比较. *心理科学* 2007; 30: 1169-1171 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6981.2007.05.038]
 - 46 邓梅娟, 孙盼盼, 姜喆, 王文慧. 家庭韧性干预策略的研究进展. *中国护理管理* 2018; 7: 1004-1008 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.07.032]
 - 47 李莎, 林征, 卞秋桂. 炎症性肠病患者心理韧性与家庭坚韧性的现状研究. *中国护理管理* 2017; 6 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2017.06.006]
 - 48 Restall GJ, Simms AM, Walker JR, Graff LA, Sexton KA, Rogala L, Miller N, Haviva C, Targownik LE, Bernstein CN. Understanding Work Experiences of People with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1688-1697 [PMID: 27271487 DOI: 10.1097/mib.0000000000000826]
 - 49 徐广明, 尹慧芳, 杨桂伏, 田红军. 天津市社区人群精神疾病病耻感调查. *中国心理卫生杂志* 2014; 28: 97-103 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.02.003]
 - 50 阮佳音, 吴林晔, 李芳, 周云仙. 炎症性肠病患者自我管理软件的可用性评价. *护理研究* 2017; 31: 1329-1333 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2017.11.013]
 - 51 Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, Binion DG, Panaccione R, Dubinsky MC, Loftus EV, Hopper J. Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 581-588 [PMID: 19067414 DOI: 10.1002/ibd.20793]
 - 52 鞠斐, 李春梅, 叶丹. 溃疡性结肠炎患者健康教育需求分析. *护理学报* 2011; 18: 73-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2016.21.023]
 - 53 朱迎, 林征, 丁霞芬, 卞秋桂. 炎症性肠病患者疾病知识与需求调查分析. *中华护理杂志* 2014; 49 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.01.017]
 - 54 张淋淋, 崔静, 李娟, 查丹, 张正伟, 林焕焕. 自我管理干预在炎症性肠病患者中应用效果的系统评价. *护理管理杂志* 2018; 18: 703-707 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2018.10.005]
 - 55 Ghosh S, D'Haens G, Feagan BG, Silverberg MS, Szigethy EM. What do changes in inflammatory bowel disease management mean for our patients? *J Crohns Colitis* 2012; 6 Suppl 2: S243-S249 [PMID: 22463931 DOI: 10.1016/S1873-9946(12)60504-2]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



参加2018年欧洲消化疾病周(UEG Week 2018)约稿及当地旅游

李香

李香, 百世登出版集团 北京市 100025

李香, 编务, 百世登出版集团.

作者贡献分布: 本文由李香独立完成.

通讯作者: 李香, 编务, 100025, 北京市朝阳区东四环中路62号楼远洋国际中心D座903室, 百世登出版集团. leexiaang@sina.com
电话: 010-85381892

收稿日期: 2019-01-29

修回日期: 2019-05-29

接受日期: 2019-06-17

在线出版日期: 2019-06-28

Attending the United European Gastroenterology Week 2018 to invite manuscripts and local travel in Austria

Xiang Li

Xiang Li, Baishideng Publishing Group Inc, Beijing 100025, China

Corresponding author: Xiang Li, Assistant Editor, Baishideng Publishing Group Inc, Room 903, Block D, Ocean International Center, Building 62, East 4th Ring Road, Chaoyang District, Beijing 100025, China. leexiaang@sina.com

Received: 2019-01-29

Revised: 2019-05-29

Accepted: 2019-06-17

Published online: 2019-06-28

Abstract

The United European Gastroenterology Week 2018 was held in Vienna, Austria from October 20th to 24th. This conference attracted more than 12,000 doctors, researchers and academics from the world. I, on behalf of the Baishideng Publishing Group, attended the

conference, during which I tried to capture the latest progress and developments in the field of digestive diseases by viewing posters and listening to speeches at the conference and looked for potential authors to invite high quality manuscripts for the *World Journal of Gastroenterology*. I issued 50 invitation letters at the conference and sent 91 letters by e-mail after the conference. As of December 28th, we have received a total of 12 submissions from attendees of the conference, and three attendees wrote us to ask for delayed submission. Besides participating in the conference, I also traveled some local places like Vienna, Hallstatt, and Salzburg.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: United European Gastroenterology Week 2018; Posters; *World Journal of Gastroenterology*; Vienna

Li X. Attending the United European Gastroenterology Week 2018 to invite manuscripts and local travel in Austria. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 778-785

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/778.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.778>

摘要

2018年欧洲消化疾病周(United European Gastroenterology Week 2018)于2018-10-20/2018-10-24在奥地利维也纳举行, 本次会议吸引了来自全球超过12000多名消化消化领域的医生、研究员和学院学者等. 我代表百世登出版集团(baishideng publishing group, BPG)参加了此次会议, 会议期间通过浏览壁报和听报告了解消化病领域的新进展和动态, 并寻找潜在作者, 为*World Journal of Gastroenterology*约取高质量稿件. 我在会场发出了50封纸质约稿信, 会后通过电子邮件发出了91封约稿信. 截止到2018-12-28,

F6publishing系统共收到作者在线提交会议约稿12篇, 另外有3个作者来信申请延期提交. 会议之外, 我也去了维也纳、哈尔施塔特镇、萨尔茨堡这些地方旅游.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2018年欧洲消化疾病周; 壁报; *World Journal of Gastroenterology*; 维也纳

核心提要: 本次欧洲消化疾病周于2018-10-20/2018-10-24在奥地利维也纳举行, 会议吸引了来自全球超过12000多名消化消化领域的医生、研究员和学院学者等. 本次会议前2 d主要安排的是研究生教学, 该项目每年安排2 d集中学习, 连续3年为一个学习周期; 会议后3 d带来的是消化疾病相关的学术会议和海报等, 根据研究内容分组在不同会议厅或者壁报区向与会者展示; 另外, 会议每1 d还安排了很有临床指导意义的“Hands-on UEG Week”, 分ESGE Learning, Surgical Learning和Ultrasound Learning这3个主题同时进行.

李香. 参加2018年欧洲消化疾病周(UEG Week 2018)约稿及当地旅游. 世界华人消化杂志 2019; 27(12): 778-785

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/778.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.778>

0 引言

欧洲胃肠病学联合组织(united european gastroenterology, UEG)是著名的将与消化健康有关的欧洲主要学会联合在一起的非营利性组织. 目前, UEG拥有64个会员协会, 代表着30000多名来自胃肠肿瘤、内镜、医药和儿科等方面的专家. 同时UEG也是一个独特的协作和知识交流平台, 通过教育、支持研究和指定标准定活动, 提高人们对胃肠和肝脏疾病意识, 以促进消化系统的健康. 从1992年起, 一年一度的欧洲消化疾病周(UEG Week)^[1]已逐渐发展成为欧洲规模最大、最具有影响力的消化疾病学术会议, 每年都吸引来自全球超过10000名医师、研究员与学院学者参加会议. UEG Week 2018于2018-10-20/2018-10-24在奥地利维也纳举行, 涵盖广泛的消化疾病领域, 带来具有指导意义的研究生教学课程、优秀的胃肠病学论文摘要和海报, 以及丰富的学术报告, 并通过直播与观众分享会场精彩内容.

World Journal of Gastroenterology^[2]创刊于1995年, 是一本报道胃肠病学和肝病领域研究的学术期刊, 涉及是胃癌, 结肠直肠癌, 肝细胞癌, 胰腺癌, 炎性肠病, 肠易激综合征, 丙型肝炎, 乙型肝炎, 非酒精性脂肪肝和肝移植等, 旨在通过学术论文的传播和交流, 以促进胃肠

病学领域的诊断、治疗和预防. 优秀的稿源对于期刊可持续性发展非常重要, 而专业的学术会议可以带来该领域最新、最具争议的研究, 我有幸参加了UEG Week 2018, 尝试为*World Journal of Gastroenterology*约取高质量稿件. 下面我将通过会前准备、参会概况和当地游玩三部分和大家分享本次经历.

1 会前准备

会前我通过浏览UEG Week的官方网站(www.ueg.eu/week/), 了解到会议召开的时间、地点、安排的项目以及往年概况等信息, 在线申请注册的时候, 由于我没有Press registration要求上传的记者证, 最终通过邮件联系Press Center, 发送*World Journal of Gastroenterology*编辑部的介绍信代替记者证完成了注册.

有了会议注册成功的邮件通知, 我开始办理去维也纳的商务签证, 在签证中心现场提交申请资料, 2 wk后收到签证. 紧接着, 根据会议时间和签证批准日期, 预定机票、酒店等. 从北京去维也纳的航班比较多, 但考虑飞行时间较长, 我优先选择了直飞航班. 维也纳酒店价格相对国内比较贵, 会议期间住酒店的客人会增加很多, 所以一定要尽早预定.

2 参会概况

2.1 现场注册 UEG Week 2018在维也纳国际会议中心举行, 可以选择乘坐开往Leopoldau方向U1线地铁到Kaisermühlen VIC站下车, 由于参加该会议的人很多, 我下车后随着人流和相关指示便很容易找到会场. 到达注册大厅后, 根据会议方邮件发送的Media Policies, 我需先在登记台领取临时的Press Badge, 接着凭借该证件去往Press Centre领取正式的出入会场的Press Badge(图1). 由于会议注册的时候没有收到专门的注册表, 只有邮件记录, 所以当我在Press Centre见到之前邮件联系的Mr Luke Paskins并领到了出入证件后一颗悬着的心终于落下了.

2.2 会议概况 本次大会的开幕会于2018-10-22上午举行, UEG科学委员会的主席Dr. Herbert Tilg在会上发表了欢迎辞, 他表示胃肠病临床管理的最新进展、最佳研究, 以及关于胃肠病学和肝病领域前沿研究的各场研讨会是本次大会的亮点, 同时向观众介绍了本次大会的多项特色, 并欢迎大家来年继续参加在巴塞罗那举行的UEG week. 开幕会不仅邀请了来自德国的Dr. Julia Mayerle, 美国的Dr. Heiko Pohl和法国的Dr. Richard Moreau就2018年Gastroenterology, Endoscopy和Hepatology的新进展分别做了总结, 另外, 开幕会上宣布了the UEG Research Prize, the UEG Journal Best Paper



图 1 现场注册领取Press Badge.



图 2 Postgraduate Teaching Programme现场.

Award和the UEG Lifetime, 获得UEG Research Prize的是来自荷兰University Medical Centre Groningen的Cisca Wijmenga教授, 该奖就其出色的项目 “A coeliac mucosal barrier-on-chip model to investigate its role in initiation of coeliac disease” 给予了肯定, Cisca Wijmenga教授主要研究遗传变异及如何导致表型变异, 她的工作涉及了遗传学、流行病学和免疫学等学科; 获得the UEG Journal Best Paper Award的是来自西班牙Complejo Hospitalario Universitario的Dr. Joaquín Cubiella, 其获奖文章是 “Correlation between adenoma detection rate in colonoscopy and faecal immunochemical testing-based colorectal cancer screening programs”, 文中包含5722名研究个体, 分析了FIT阳性结肠镜检查 and 原发性腺瘤检出率的相关性; 获得the UEG Lifetime的是来自爱尔兰Dublin and Tallaght University Hospital的Colm O’Morain教授, 他在幽门螺旋

杆菌方面的研究和治疗方面所做的工作意义很大, 且在炎症性肠病方面取得了很多成果.

2018-10-20/2018-10-21, 会议的第1 d和第2 d主要安排的是研究生教学, 该课程需要3年完成, 2018年属于本轮研究生教学课程学习的第二年, 内容包含了胃肠病和肝病的主要课题, 有Colorectal, Endoscopy/Imaging, Inflammatory Bowel Disease, Liver, Oesophagus, Pancreas and Biliary tract, Small bowel, Stomach, Video case sessions等, 所有相关课题均有更新最新的研究进展, 且注重临床工作的相关性.

随着研究生教学课程的进行, 这场关于消化的科学盛宴被慢慢拉开帷幕, 2018-10-22/2018-10-24, 大会组织了不同主题的学术会议、大量的壁报展示等, 来自世界各地的参会人员可根据自己的兴趣和研究方向去选择性了解、参与讨论.



图 3 会议展商。

本次大会组织的学术会议形式很丰富, 包含Case-Based Discussions, Symposium, Advances in Clinical GI and Hepatology, Abstract-Based Session/Abstracts on Fire/Late Breaking Abstracts, Translational/Basic Science Pathway, Translational/Basic Science Pathway, Today's Science and Tomorrow's Medicine, Live Endoscopy和Video Case Session. 其中Case-Based Discussions(CBD)于每1 d中午12:45至13:45举行, 共12场, 会上专家将基于病例讨论常见的临床问题, 这次大会讨论的病例涉及胆源性胰腺炎, 食管动力障碍和吞咽困难, 肛门疼痛和出血, 腹泻和发烧, 急性肝衰竭, 消化不良患者的治疗管理, 左下腹痛, 肝硬化肾功能衰竭, 上消化道手术后并发症的处理, 胆道引流, 减肥手术的功能性后果和传染性疾病. 除了CBD, 其他形式的会议主要在08:30-10:00, 10:30-12:00, 14:00-15:30和15:45-17:15这四个时间段分不同会议厅同时举行. 本次大会共举行了81场Symposium, 会议主题有“克罗恩病术后复发”、“内窥镜切除息肉”等等, 从多学科涵盖了胃肠病最新的研究进展, 尤其是胃肠道无创技术诊疗的进步. 关于2018年肝病最新的治疗方案, 大会举行了3场Advances in Clinical GI and Hepatology, 主题分别是胆汁淤积性肝病的进展, 药物性肝损伤和肝硬化管理的进展. 基于摘要的会议Abstract-Based Session/Abstracts on Fire/Late Breaking Abstracts共有51场, 包含了大量的原创性研究, 涉及炎症性肠病发病机制、胰腺疾病诊断等. 会同时吸引基础转化研究者或者临床医生关注的Translational/Basic Science Pathway

共有9场, 这些会议主要涉及即将有可能对临床实践产生影响的一些课题, 主题涉及肠道屏障功能和胃肠疾病, 基础科学的创新技术发展, 生物标志物和个性化医学, 微生物群是朋友还是敌人, 胃肠道功能障碍, 黏膜免疫系统的新认识, 对结直肠癌的新认识, 非酒精性脂肪肝和酒精性脂肪肝的新进展和胰腺癌的发展. Today's Science and Tomorrow's Medicine在本次大会共举行了7场, 主题是“消化疾病的再生医学”, 世界顶级科学家被邀请来探讨现阶段的知识如何用于临床实践以及如何促进该领域知识的发展. 另外, 大会还安排了3场Live Endoscopy和1场Video Case Session, 通过国际顶尖专家演示以及罕见病例或新技术的展示内窥镜诊疗.

本次大会共收到3705篇摘要, 最终有2214篇(69.84%)通过评审, 其中337篇做口头报告, 1877篇做海报展示. 大会设置了各种奖项, 除了UEG Research Prize、UEG Lifetime Achievement Award、UEG Journal Best Paper Award, 还有International Scholarship Awards、National Scholar Awards、Best Abstract Presentation Prizes、Poster Champ Awards、Rising Star Awards和Top Abstract Prizes, 从不同层面鼓励消化疾病的研究. 其中, Top Abstract Prizes是奖给今年所提交的所有的摘要中选出的最优秀的研究的第一作者, 今年入选的5个摘要分别来自荷兰、法国、西班牙、德国和瑞士, 其中2个是关于炎症性肠病病理学的研究, 3个是关于胰腺疾病治疗的研究.

除了精彩会议报告和壁报展示, 会上比较有临床



图 4 与壁报作者合影.



图 5 壁报作者口头展示研究内容.

指导意义的项目还有“Hands-on UEG Week”，该项目持续5 d，主题包含ESGE Learning, Surgical Learning和Ultrasound Learning. 在这里不仅展示了棘手的临床案例，还安排了有争议的辩论，不仅有播放手术视频供大家观看，也有模拟设备供大家动手练习(图2)，为年轻医学工作者提供了很好的培训、实践学习机会。

根据官方会议方统计数据得知，UEG Week 2018现场参加人数达12689，另有3464名在线参与者，他们分别来自英国、意大利、德国、美国和日本等111个国家。参会的展商大约有150家，有艾伯维、辉瑞等、安进等，会上可以看到他们的推出的各种产品，当然，为了吸引观众，不少展商也准备了茶点、休息区，同时也有看到相关领域的期刊展台(图3)。

2.3 会议约稿 壁报厅里不仅展示了大量新的研究，而且很容易见到作者本人，所以会议期间我有很大一部分时间都呆在这里。壁报每1 d更新一次，每1 d大约展出600多篇，上午8:00至9:00为作者张贴的时间，9:00后其他人方可进场参观，2018-10-22/2018-10-23壁报展示一直持续到17:00，2018-10-24日是会议最后1 d，仅持续到14:00。在壁报展示期间，我先是按照顺序挨个浏览，寻找优秀稿源约稿，其中我比较关注那些案例多、随访时间久、发病机制或者治疗方向仍不明确等的研究，也会留意那些吸引更多参观者驻足的研究。浏览的时候我会记下感

兴趣的壁报作者的邮箱地址，方便后面邮箱联系作者约稿，如果恰好碰到作者在跟前，就与作者做简单交流，表明自己的兴趣和约稿意向(图4)。交流的过程中，作者都会特别热情介绍他的研究，收到我们的约稿信之后也很开心，当听到是*World Journal of Gastroenterology*约稿的时候，很多作者表示知道这本期刊，将会和团队的同事商量后决定是否投稿；当然，展出的部分优秀摘要也有已经被其他期刊接受的，感觉遗憾的同时，希望作者将来有新的研究可以考虑我们期刊。

除了Clinical Cases区域，所有的壁报被分为4个区域展示，每个区域的主题分别是“Upper gastrointestinal diseases”，“Lower gastrointestinal diseases”，“Liver, biliary and pancreatic diseases”和“Surgery, endoscopy and imaging”。每个区分别设置了一个E-Posters terminal，会前会议方已邀请作者上传电子版摘要，可以包括放射图、内镜视频等媒体文件，供大家检索、浏览。壁报展览期间每1 d中午12:30至13:30，在每个电子海报终端都安排了一场比赛，每个区每1 d已提前选出10个左右的参赛海报，参赛中作者有2 min左右的口头展示以及3 min左右的主席/观众问答环节，最终得分最高的将获得Poster Champ Award(图5)。当作者口头展示完毕从台上走下来后，我就寻找机会主动去找作者交流，如果他的研究还未发表，则可以邀请作者投稿。

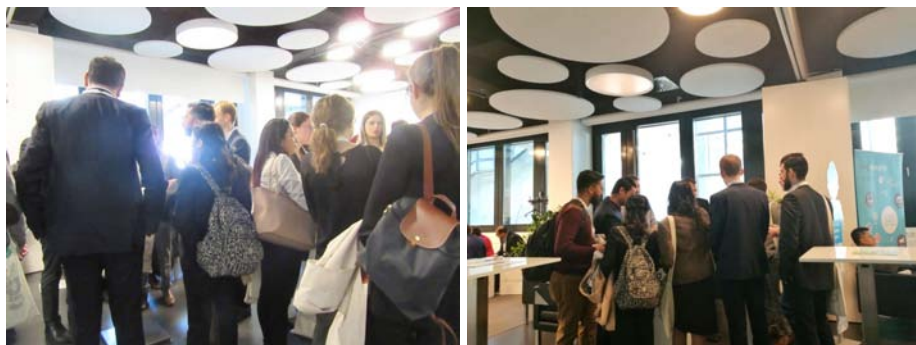


图 6 Young GI Lounge圆桌会议.

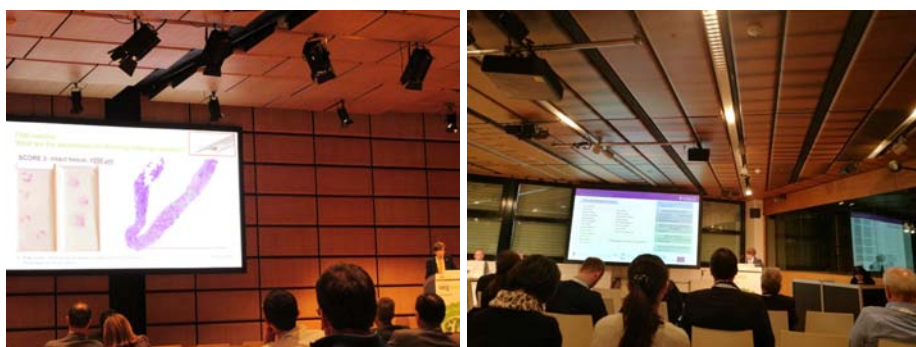


图 7 关于胰腺炎的报告.

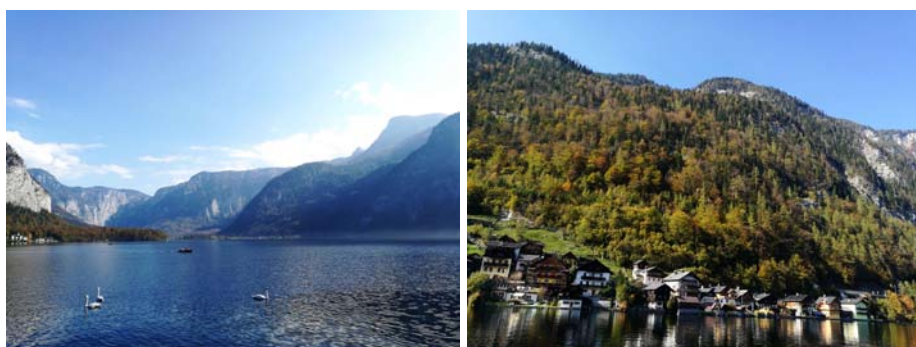


图 8 哈尔施塔特湖和小镇.

除了壁报厅, 我还去了Young GI Lounge, 这里吸引了很多年轻的学生或者临床医生, 每个圆桌均有一个或者多个有名望的老师主持, 就已提前安排的某个话题展开讨论, 一场活动大约持续0.5 h, 气氛十分活跃, 有的讨论会还会延时, 老师甚至会继续带领他们桌的人去壁报厅向大家介绍今年他认为比较有意思的摘要(图6). 聊天过程中, 我了解到知道他们来这里的目的是认识同行、了解学科新的动态, 不一定准备了摘要, 因此我在这里主要是寻找机会宣传期刊. 仔细观察, 每个人胸前挂的姓名牌的颜色是不一样的, 且和参会相关, 如果不是参加研究生教育的学生, 则可以试着询问是否有口头报告等会议活动, 宣传的期刊的同时, 在这里发了4封

约稿信. 当然, 如果有机会可以跟主持的老师交流会更好, 但是由于参加圆桌会议的人很多, 仅向1位老师表达了约稿意向.

另外, 我又去听了几场关于胰腺炎的研讨会(图7), 台下观众都听的很认真, 每到问答环节主席和观众都会提出一些问题来, 演讲者也都非常诚恳且详细的回答. 来听报告的观众有很多, 不同身份的都有. 待整场报告完毕后, 由于时间有限, 约稿机会不好掌握, 我仅向1位做报告的作者发了约稿函.

3 当地游玩

出发之前, 我在网上浏览了一些关于奥地利的游记, 最



图 9 哈尔施塔特镇集市广场和木雕工艺品.



图 10 清晨在明信片角度观景台打卡.



图 11 上盐矿山的全景缆车和展览的盐矿车.

终决定将哈尔施塔特作为此次旅行的第一站,哈尔施塔特是位于奥地利上奥地利州萨尔茨卡默古特地区的一个小镇,曾在1997年被联合国教科文组织列为世界文化遗产,近年来吸引了大量的亚洲游客,被很多人成为“世界上最美的小镇”.

2018-10-18我到达维也纳后,在国际机场站直接坐上了去往小镇方向的火车,中间在Attnang-Puchheim站换乘1次,历经了4 h左右,终于到了哈尔施塔特站,这里的火车站都很小,目的站的这一站也只有一个亭子.下车后需要坐6-8 min的渡船去小镇上,上船后发现围绕着小

镇哈尔施塔特湖湖水清澈,湖上的天鹅在悠闲的游着,周围空气也十分新鲜,向对岸望去美丽的小镇映入眼帘,船上的游客都聚集在了甲板上,大家都变得兴奋起来,一路上的奔波在此刻都觉得很值(图8).

哈尔施塔特小镇虽然面积不大,居民仅有几千人,但是白天特别热闹,来来往往的几乎都是游客.小镇上每一栋房子都有自己的特色,窗台总是种着各种鲜花或者藤蔓植物,精致且浪漫.这里的人比较喜欢木头,除了这一栋栋的小木屋,小店里也陈列着各种用木头雕刻的工艺品(图9).除了欣赏漂亮的小木屋,也一定要在游人还没有很多的时候,趁着清晨小镇刚刚苏醒,湖面云雾缭绕,走在路上好好感受小镇的静谧(图10).另外,为了更真实的感受哈尔施塔特的历史,我也坐车上了盐矿山,但是很遗憾由于季节原因,去的时候矿洞并未开放(图11).

此次旅行的第二站是萨尔茨堡,距哈尔施塔特有3 h的公交车路程,因为计划当天要返回小镇,在这里仅参观了米拉贝尔宫、巴克小桥和莫扎特故居(图12).其中让我印象最深刻的是莫扎特故居,在这里不仅可以看到这位音乐天才曾经使用过的各种精美乐器,也能边听音乐,边了解作品创作时的背景故事.

由于UEG Week 2018是在维也纳国际中心举行,2018-10-20日这天我便又回到了维也纳,会议之外,我在市中心主要参观了斯蒂芬大教堂、国家图书馆、霍夫

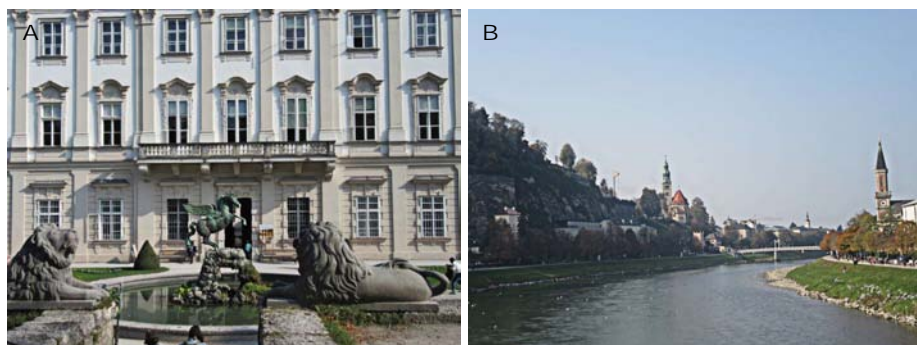


图 12 米拉贝尔宫(A)和巴克小桥(B).



图 13 斯蒂芬大教堂(A)、国家图书馆(B)、霍夫堡宫(C)、市政大厅(D).

堡宫、市政大厅等地方(图13).

4 总结

此次参加UEG week 2018的经历, 让我收获很多. 一方面, 在约稿的过程中, 让我进一步了解到作者对我们期刊的印象, 也了解到作者的研究过程, 这将有助于在以后的工作中更好地服务作者; 另一方面, 这次旅行的经

历在一定程度上锻炼了我的独立能力, 也开阔了我的视野. 最后, 感谢公司能够给我提供这样一个机会, 也感谢会议期间各位同事对我工作上的帮助.

5 参考文献

- 1 UEG Week. Available from: <https://www.ueg.eu/week/>
- 2 World Journal of Gastroenterology. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/about.htm>

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



原发性肝细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化

仲康, 张亦青, 陈华

仲康, 杭州余杭妇幼保健院检验科 浙江省杭州市 311100

张亦青, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

陈华, 浙江萧山医院检验科 浙江省杭州市 311200

仲康, 主管检验师, 主要从事检验诊断研究方向.

作者贡献分布: 此课题由仲康设计; 研究过程由仲康、张亦青及陈华共同完成; 试剂由仲康提供; 数据分析与论文写作由仲康完成.

通讯作者: 陈华, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院检验科. chenhua201122@163.com
电话: 0571-83865855

收稿日期: 2019-04-15

修回日期: 2019-05-27

接受日期: 2019-06-07

在线出版日期: 2019-06-28

Changes of serum vascular endothelial growth factor and perfusion parameters in hepatocellular carcinoma after anti-angiogenic therapy

Kang Zhong, Yi-Qing Zhang, Hua Chen

Kang Zhong, Department of Laboratory, Hangzhou Yuhang Maternal and Child Health Hospital, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Yi-Qing Zhang, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Hua Chen, Department of Laboratory, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hua Chen, Associate Chief Physician, Department of Laboratory, Zhejiang Xiaoshan Hospital, 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province,

China. chenhua201122@163.com

Received: 2019-04-15

Revised: 2019-05-27

Accepted: 2019-06-07

Published online: 2019-06-28

Abstract BACKGROUND

Vascular targeting drugs are one of the major advances in the treatment of liver tumors, especially for patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) which cannot be resected surgically. Contrast-enhanced ultrasound is a non-invasive method for displaying perfusion. It can dynamically reflect microcirculation perfusion of tumor tissue in real time and provide hemodynamic information for clinical evaluation of anti-angiogenic effect on HCC.

AIM

To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the effect of anti-angiogenic therapy in HCC.

METHODS

Seventy-two patients with HCC (72 lesions) confirmed by pathology were randomly divided into either group A (36 cases) or group B (36 cases). Group A received transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Group B received TACE combined with thalidomide. All patients were examined by contrast-enhanced ultrasound before treatment and 12 weeks after treatment. The parameters of blood perfusion including area under curve (AUC) and peak intensity (PI) were measured. Meanwhile, the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured and compared.

RESULTS

The AUC, PI, and serum levels of VEGF after treatment were significantly lower than those before treatment in both groups A and B ($P < 0.05$), and these parameters after treatment were significantly lower in group B than in group A ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Contrast-enhanced ultrasound can quantitatively analyze the changes of blood flow perfusion after anti-angiogenic therapy of HCC and effectively evaluate the effect of anti-angiogenic therapy in this malignancy.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; Thalidomide; Angiogenesis inhibitor; Vascular endothelial growth factor

Zhong K, Zhang YQ, Chen H. Changes of serum vascular endothelial growth factor and perfusion parameters in hepatocellular carcinoma after anti-angiogenic therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 786-790
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/786.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.786>

摘要

背景

血管靶向药物是临床治疗肝脏肿瘤所取得的重大进步之一, 尤其对于不能行手术切除的晚期原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者, 其疗效确切。超声造影是一种无创性血流灌注显示方法, 能实时动态反映肿瘤组织的微循环血流灌注, 可为临床评估HCC抗血管生成疗效提供血流动力学参考信息。

目的

探讨超声造影在评估HCC抗血管生成疗效中的应用价值。

方法

选取经肝穿刺活检病理证实的72例HCC患者作为研究对象(共72个病灶), 随机分为A组(36例)和B组(36例)。A组接受经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗, B组接受TACE联合沙利度胺治疗。所有患者分别于治疗前、治疗12 wk后行超声造影检查, 测量病灶血流灌注参数: 曲线下面积(area under curve, AUC)、峰值强度(peak intensity, PI), 同期测定血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平作比较分析。

结果

B组治疗后AUC、PI以及血清VEGF水平分别低于

各组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组治疗后AUC、PI以及血清VEGF水平明显低于A组治疗后, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

超声造影能定量分析HCC抗血管生成治疗后血流灌注参数变化, 有效评估HCC抗血管生成疗效, 具有一定应用价值。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 原发性肝细胞癌; 沙利度胺; 血管生成抑制剂; 血管内皮生长因子

核心提要: 超声造影能实时反映肿瘤组织的微循环血流灌注状态。运用超声造影评估经肝动脉化疗栓塞术联合沙利度胺治疗原发性肝细胞癌前后病灶组织的血流灌注参数变化, 从而评估早期疗效。

仲康, 张亦青, 陈华. 原发性肝细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 786-790
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/786.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i12.786>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种有着富血供特征的肝脏恶性肿瘤^[1]。对于不能手术切除的晚期HCC患者临床常采用经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合抗血管生成药物进行治疗, 并在HCC非手术治疗中日益受到重视^[2,3]。因此, 寻找有效的疗效评估手段对于指导临床治疗意义重大。本研究运用超声造影定量分析HCC患者经TACE联合沙利度胺治疗后血流灌注参数变化, 探讨超声造影在评估HCC抗肿瘤血管生成疗效中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-07/2018-12期间, 浙江萧山医院收治并经肝穿刺活检病理证实的72例HCC患者作为研究对象, 其中男58例, 女14例, 年龄31-68岁, 平均年龄50.64岁 \pm 8.32岁, 共计72个病灶, 病灶最大直径2.3-7.1 cm, 平均4.01 cm \pm 1.33 cm。入选标准: (1)均经肝穿刺活检病理证实为HCC; (2)均未接受过任何形式的放疗或化疗; (3)均存在转移, 不适合手术切除治疗; (4)估计生存期 >3 mo; (5)非妊娠或哺乳期。排除标准: (1)严重肝肾功能障碍; (2)对化疗药物过敏者; (3)肝功能为Child-Pugh C级。随机分为两组: A组, 接受TACE治疗, 36例, 男28例, 女8例, 年龄31-68岁, 平均年龄51.89岁 \pm 8.58岁, 病灶最大直径

2.3-7.1 cm, 平均4.08 cm \pm 1.36 cm; B组, 接受TACE联合沙利度胺治疗, 36例, 男30例, 女6例, 年龄33~66岁, 平均年龄49.40岁 \pm 7.98岁, 病灶最大直径2.6-6.8 cm, 平均3.93 cm \pm 1.32 cm. 两组间年龄($t = 1.272, P = 0.208$)、性别($\chi^2 = 0.355, P = 0.551$)、病灶最大直径($t = 0.484, P = 0.630$)等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$). 本研究经浙江萧山医院医学伦理委员会审批同意, 患者均签署知情同意书.

1.2 方法 A组患者接受TACE治疗: 局部浸润麻醉后, 采用Seldinger方法, 选取右侧股动脉进行穿刺, 置入导管至肝总动脉, 采用Yashiro导管行动脉造影, 观察病灶位置、大小及血供等情况. 采用2.7 F Progreat微导管超选插管病灶供血动脉, 采用20-50 mg盐酸阿霉素、5-20 mL碘油行化疗栓塞. 所有患者均接受1次TACE治疗. B组患者在A组基础上接受沙利度胺抗血管生成治疗: TACE治疗1 wk后, 每晚睡前顿服沙利度胺片(江苏常州制药厂), 以100 mg/d作为起始剂量, 1 wk后服用剂量增加至200 mg/d, 连续治疗12 wk.

使用Acuson S2000超声诊断仪, 4C1探头, 探头频率4.0 MHz, 配有对比脉冲系列成像技术. 采用Bracco公司生产的Sono Vue作为超声造影剂, 按说明书制备成混悬液. 常规肝脏超声扫查, 明确病灶位置、形态、大小、边界等情况, 选择最佳显示切面, 进入超声造影模式, 以团注法经肘部浅静脉推注超声造影剂2.4 mL, 同步计时, 储存图像. 通过时间-强度曲线测定并记录病灶的曲线下面积、峰值强度(图1).

清晨, 空腹状态, 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管收集5 mL肘部静脉血, 低温状态下离心15 min(3000 r/min)分离血清, 保存于-20 °C冰箱. 采用酶联免疫吸附试验测定血清VEGF水平.

统计学处理 采用SPSS 19.0版本软件包处理数据. 采用mean \pm SD表示计量资料, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较用配对样本 t 检验. 采用(%)表示计数资料, 组间比较用 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AUC、PI比较 治疗前两组间AUC以及PI比较差异无统计学意义($P > 0.05$); A、B组治疗后AUC、PI分别低于各组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组治疗后AUC、PI明显低于A组治疗后, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表1.

2.2 治疗前后血清VEGF水平比较 治疗前两组间血清VEGF水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); A、B组治疗后血清VEGF水平分别低于各组治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组治疗后血清VEGF水平明显低于A

组治疗后, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 见表2.

3 讨论

HCC在全球范围内有着较高发病率及死亡率, 在我国尤为突出, HBV/HCV感染是其主要致病因素^[4]. HCC发病较为隐匿, 部分患者被确诊时已处于晚期, 无法行手术切除治疗. 对于不可切除性HCC, TACE是其主要治疗手段之一^[5]. TACE将抗肿瘤药物经动脉灌注入病灶组织, 不仅阻断病灶血液及营养供应, 而且使抗肿瘤药物滞留在病灶组织内缓慢释放, 以达到有效杀灭肿瘤细胞目的^[6]. 单独TACE可取得的治疗效果有限, 临床常在TACE基础上联合抗肿瘤血管生成治疗以进一步提高疗效. 因此有效的疗效评估手段有着重要临床意义.

大量病理研究证实HCC属于富血供肿瘤, 病灶内存在大量新生微小血管, 这些新生微小血管在结构上与正常血管存在显著差异, 如血管异常分支众多、扭曲、扩张, 血管网结构紊乱, 内皮细胞间隙大, 血管通透性强, 血管发育不成熟, 管内支持结构缺失, 基底膜缺失, 动静脉短路大量存在等, 上述病理结构特征可导致HCC病灶内血流灌注异常^[7]. 抗肿瘤血管生成治疗主要针对肿瘤新生血管发挥作用, 可导致肿瘤内血流动力学参数发生改变, 通过监测上述参数变化有助于临床评价疗效^[8]. 超声造影所使用的微泡造影剂属于纯血池造影剂, 能实时动态显示灌注组织的微循环血流灌注状态, 且通过时间-强度曲线能定量分析感兴趣区域组织微血管的血流动力学参数变化. 本研究结果显示: A、B组治疗后AUC、PI分别低于各组治疗前($P < 0.05$), 而B组治疗后AUC、PI明显低于A组治疗后($P < 0.05$), 证实了TACE联合沙利度胺治疗HCC有助于进一步提高治疗效果, 使HCC患者取得更为显著的治疗收益. 原因可能是沙利度胺是一种强力有效的抗肿瘤血管生成药物, 其一方面可通过抑制肿瘤组织的血管生成, 减少肿瘤组织的血液供应, 从而发挥抑制肿瘤生长作用^[9], 另一方面可通过阻滞细胞生长周期, 使其停止于G1期, 并诱导肿瘤细胞凋亡, 从而实现抗肿瘤作用^[10]. 本研究结果同时提示超声造影能通过定量监测HCC抗血管生成治疗前后血流灌注参数变化, 有效评估HCC抗血管生成疗效, 从而为临床评估治疗效果提供一种无创性影像学方法.

VEGF是一种作用强、特异性高且针对血管内皮细胞的促血管生成因子, 可降解血管外基质, 刺激血管内皮细胞增殖, 使内皮细胞发生分裂并迁移继而促进新生血管形成. VEGF在肿瘤发生发展、侵袭浸润、远处转移的各阶段发挥着重要作用, 可增加血管通透性, 致使病灶组织血流动力学发生改变^[11]. 既往研究证实, HCC增强CT扫描时动脉相强化程度, 血管造影时染色程

表 1 治疗前后曲线下面积和峰值强度比较(mean \pm SD, $n = 36$)

分组		PI (%)	AUC		PI (%)	AUC
A组	治疗前	69.59 \pm 6.56	801.08 \pm 87.99	治疗后	52.64 \pm 5.56 ^c	504.53 \pm 63.62 ^c
B组	治疗前	68.04 \pm 8.19	778.22 \pm 76.18	治疗后	41.04 \pm 5.14 ^{ca}	418.89 \pm 54.68 ^{ca}
<i>t</i> 值		0.884	1.179		9.190	6.125
<i>P</i> 值		0.380	0.243		0.000	0.000

^a $P < 0.05$, 与A组治疗后比较; ^c $P < 0.05$, 与各组内治疗前比较. PI: 峰值强度; AUC: 曲线下面积.

表 2 治疗前后血清血管内皮生长因子水平比较(mean \pm SD, $n = 36$)

分组	血清VEGF (pg/mL)	
	治疗前	治疗后
A组	270.39 \pm 42.95	190.65 \pm 33.51 ^c
B组	285.17 \pm 29.07	168.26 \pm 29.09 ^{ca}
<i>t</i> 值/ <i>P</i> 值	-1.710/0.092	3.027/0.003

^a $P < 0.05$, 与A组治疗后比较; ^c $P < 0.05$, 与各组内治疗前比较. VEGF: 血管内皮生长因子.

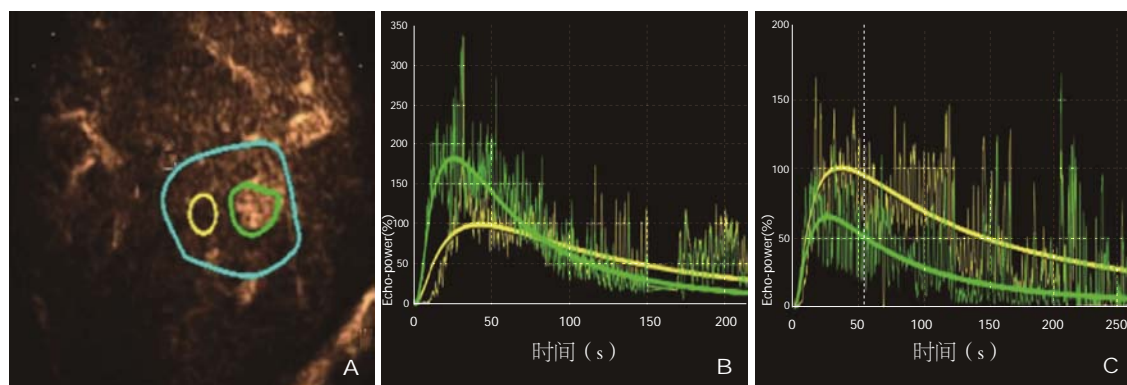


图 1 肝细胞癌超声造影图. A: 病灶呈高增强; B: 抗血管生成治疗前病灶的时间-强度曲线; C: 抗血管生成治疗后病灶的时间-强度曲线. 黄线代表正常组织, 绿线代表病灶组织.

度, 增强MRI时血流等级均与VEGF表达密切相关^[12-14], 而血清VEGF水平可作为评估TACE疗效的有效监测指标^[15]. 本研究结果显示: A、B组治疗后血清VEGF水平分别低于各组治疗前($P < 0.05$), 而B组治疗后血清VEGF水平明显低于A组治疗后($P < 0.05$), 进一步说明TACE联合沙利度胺治疗HCC的疗效明显优于单纯TACE治疗. 同时提示沙利度胺通过抑制HCC的微小血管生成发挥着抗肿瘤作用, 伴随着血清VEGF水平的下降, 反映HCC血流量的超声造影血流灌注参数(AUC、PI)随之下降, 从另一个侧面反映了运用超声造影评估HCC抗血管生成疗效具有可行性.

总之, 超声造影能定量分析HCC抗血管生成治疗后血流灌注参数变化, 有效评估HCC抗血管生成疗效, 具有一定临床应用价值.

文章亮点

实验背景

抗血管生成治疗是原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的重要治疗方法之一, 准确的疗效评估有助于指导临床用药, 而影像学以及检验学指标在其早期疗效评估方面发挥着重要作用.

实验动机

本研究运用超声造影分析HCC经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合沙利度胺治疗前后血流灌注变化, 探讨超声造影在评估HCC抗血管生成疗效中的应用价值, 以期临床评估疗效提供无创性影像学方法.

实验目标

探讨HCC经抗血管生成治疗后超声造影血流灌注参数以及血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平变化。结果显示HCC经抗血管生成治疗后超声造影血流灌注参数以及血清VEGF水平发生明显变化, 可为临床早期评估疗效提供有价值参考。

实验方法

本研究采用了超声造影以及血清VEGF水平测定来评估HCC抗血管生成疗效。超声造影能无创性定量反映肿瘤组织的微循环血流灌注状态, 而血清VEGF水平能有效反映肿瘤微小血管的生成状态。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标并取得以下研究结果: HCC经抗血管生成治疗后曲线下面积、峰值强度以及血清VEGF水平明显下降。说明超声造影能有效反映病灶血流灌注状态变化, 联合血清VEGF水平测定能为临床评估HCC抗血管生成疗效提供有价值参考。

实验结论

HCC经抗血管生成治疗后超声造影血流灌注参数以及血清VEGF水平发生明显变化, 证实了超声造影结合血清VEGF水平监测能有效评估HCC抗血管生成疗效。超声造影能反映肿瘤的微循环血流灌注状态, 而血清VEGF水平能反映肿瘤微小血管生成状态。两者结合能从不同角度有效反映HCC抗血管生成疗效, 可为临床疗效评估提供一种可靠方法, 具有一定应用价值。

展望前景

超声造影时病灶位置靠近胃肠道或膈顶, 容易受气体干扰而导致图像质量下降, 影响观察结果。未来我们将运用动态三维超声造影结合其它监测指标评估TACE联合沙利度胺对HCC的疗效。

4 参考文献

- 1 Moudgil S, Kalra N, Prabhakar N, Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Khandelwal N. Comparison of Contrast Enhanced Ultrasound With Contrast Enhanced Computed Tomography for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 222-229 [PMID: 28970709 DOI: 10.1016/

- jjceh.2017.03.003]
- 2 Gomes AS, Monteleone PA, Sayre JW, Finn RS, Sadeghi S, Tong MJ, Britten CD, Busuttill RW. Comparison of Triple-Drug Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) With Single-Drug TACE Using Doxorubicin-Eluting Beads: Long-Term Survival in 313 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 722-732 [PMID: 28705059 DOI: 10.2214/AJR.17.18219]
- 3 De Mattia E, Cecchin E, Polesel J, Bignucolo A, Roncato R, Lupo F, Crovatto M, Buonadonna A, Tiribelli C, Toffoli G. Genetic biomarkers for hepatocellular cancer risk in a caucasian population. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6674-6684 [PMID: 29085212 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6674]
- 4 Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]
- 5 Onizuka H, Sueyoshi E, Ishimaru H, Sakamoto I, Uetani M. Arterial injury during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictors of risk and outcome. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2544-2550 [PMID: 28493072 DOI: 10.1007/s00261-017-1168-6]
- 6 Shiozawa S, Usui T, Kuhara K, Tsuchiya A, Miyauchi T, Kono T, Shimojima Y, Asaka S, Yamaguchi K, Yokomizo H, Shimakawa T, Yoshimatsu K, Katsube T, Naritaka Y. Significance of Transcatheter Arterial Chemoembolization for BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma with Mal-Nutrition. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 350-352 [PMID: 29483444 DOI: 10.1272/jnms.83.248]
- 7 刘凯, 包剑锋. 抗肝细胞癌血管生成药物的研究进展. *浙江医学* 2018; 40: 520-524 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.5.2017-982]
- 8 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. *中国肿瘤* 2017; 26: 203-209 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A008]
- 9 敖曼, 肖旭, 闫妍, 时岩, 吕喜英. 沙利度胺对原发性肝癌介入后血管内皮生长因子及生存质量的影响. *现代生物医学进展* 2017; 17: 138-141 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.031]
- 10 敖曼, 冯文凯, 肖旭, 敖亚洲. 沙利度胺对肝癌HepG2细胞增殖、凋亡的影响及其机制. *山东医药* 2018; 58: 42-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.04.013]
- 11 Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res* 2017; 120: 116-132 [PMID: 28330784 DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.010]
- 12 胡哲, 王培恩, 瞿海江. TACE联合索拉菲尼治疗晚期肝癌患者的疗效及对血清VEGF、CTGF、HIF-1 α 及OPN水平的影响. *中国生化药物杂志* 2017; 20: 345-347 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.20.005]
- 13 Boulton JKR, Box G, Vinci M, Perryman L, Eccles SA, Jones C, Robinson SP. Evaluation of the Response of Intracranial Xenografts to VEGF Signaling Inhibition Using Multiparametric MRI. *Neoplasia* 2017; 19: 684-694 [PMID: 28780387 DOI: 10.1016/j.neo.2017.05.007]
- 14 康霞, 张斯佳. 肝细胞肝癌的多层螺旋CT征象与肿瘤血管生成指标的相关性探讨. *癌症进展* 2018; 16: 50-52 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2018.16.04.13]
- 15 梁宇, 段留新, 郝法涛, 叶进冬, 许小亚. 血清VEGF对肝癌TACE治疗疗效的判断价值. *肿瘤药学* 2017; 7: 355-359 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2017.03.21]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和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: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

传真: 010-8538-1893

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

传真: 010-8538-1893

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, *Tl*/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, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *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 kDa改为*Mr* 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+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 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*v*; (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^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; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<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 of Medical 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致谢中. 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 $^aP<0.05$ 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3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

