

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日 第 27 卷 第 6 期 (Volume 27 Number 6)



6/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

- 352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

- 361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郝永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煊

- 367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

- 376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

- 382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

- 389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

- 395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

- 402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

- 408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消 息

- 375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gastrointestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2019-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

- 347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

- 352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141:

Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

- 361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

- 367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

- 376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

- 382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

- 389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

- 395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

- 402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

- 408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People's Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 March 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.

NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

杨成, 崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

杨成, 住院医师, 主要从事幽门螺杆菌、胃癌发病机制及炎症性肠病等方面的研究。

基金项目: 航天中心医院特色临床医学发展科研项目, No. YN201604.

作者贡献分布: 本文由杨成初步完成; 崔梅花修改及审校。

通讯作者: 崔梅花, 主任医师, 副教授, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天临床医学院消化科. cuiweih@sina.com
电话: 010-59971202

收稿日期: 2018-11-23

修回日期: 2019-01-08

接受日期: 2019-01-29

在线出版日期: 2019-03-28

NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Cheng Yang, Mei-Hua Cui

Cheng Yang, Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace School of Clinical Medicine, Beijing 100049, China

Supported by: Aerospace Center Hospital Featured Clinical Medical Development Research Project, No. YN201604.

Corresponding author: Mei-Hua Cui, Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Peking University Clinical Medical College, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. cuiweih@sina.com

Received: 2018-11-23

Revised: 2019-01-08

Accepted: 2019-01-29

Published online: 2019-03-28

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice. It was well known in the past that the main side effect of NSAIDs was gastric mucosal injury. However, with the advancement of the diagnostic and therapeutic technology, NSAIDs have been found to cause much more severe damage to the small intestinal mucosa than we expected in recent years. Therefore, it is of great significance to elucidate the mechanism for NSAIDs to cause small intestinal mucosal injury to aid the clinical prevention and treatment of this condition. This paper aims to review the progress in the research of the mechanism, prevention, and treatment of NSAID-induced small intestinal mucosal injury.

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

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Intestinal mucosal injury; Mechanism; Prevention; Treatment

Yang C, Cui MH. NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 347-351

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/347.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.347>

摘要

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)广泛应用于临床, 胃黏膜损伤是其主要的不良反应。随着诊疗技术的进步, 近年发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤远比以往估计的严重。阐明NSAIDs对小肠黏膜的损伤机制对临床防治具有重要的意义, 本文结合国内外文献综述此方面的研究进展。

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

关键词: 非甾体抗炎药; 小肠黏膜损伤; 机制研究; 防治

核心提要: 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)致胃黏膜的损伤常见, 而随着诊疗技术的进步, 近年发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤远比以往估计的严重, 阐明对小肠黏膜的损伤机制对临床防治其不良反应具有重要的意义, 本文对该方面的研究进展进行综述。

杨成, 崔梅花. NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 347-351

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/347.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.347>

0 引言

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)因有解热、镇痛、抗炎、抗风湿等作用广泛应用于临床, 其代表药之一的阿司匹林更因具有抗血小板作用广泛应用于心脑血管疾病的防治。由此带来的副作用影响到患者健康, 其中最明显的不良反应发生在胃肠道, 如胃黏膜的糜烂、溃疡、出血甚至穿孔^[1], 严重者可致死亡^[2], 故全面系统的认识NSAIDs对胃肠系统的致病机制有非常重要的意义。最初多数研究者将NSAIDs的副作用归因于其对环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的抑制作用, 导致前列腺素的缺乏, 大量的研究揭示了前列腺素在胃黏膜防御系统中的重大意义^[3]。由于胶囊内镜和小肠镜的发展和临床应用, 发现NSAIDs对小肠黏膜的损伤作用远比以往估计的严重^[4-6], 研究者们开始将目光转向NSAIDs对小肠黏膜的损伤作用。本文将对NSAIDs相关性小肠黏膜损伤的作用机制及其临床防治的研究进展作一综述。

1 NSAIDs致小肠黏膜损伤的作用机制

NSAIDs致胃黏膜损伤机制主要是由于胃酸和NSAIDs等致病因素和胃黏膜保护机制失衡所致, 其中前列腺素在胃黏膜保护机制中发挥重要的作用^[7]。目前对于NSAIDs致小肠黏膜损伤作用机制的认识不如对胃黏膜损伤机制详尽, 普遍认为是一个多因素、多步骤的过程, 提出了“三级打击”学说^[8]。首先, NSAIDs被肠上皮黏膜细胞吸收, 抑制了线粒体氧化磷酸化; 其次, 氧化磷酸化的抑制作用导致上皮间的紧密连接功能障碍致肠黏膜上皮通透性增加; 最后, 由于肠上皮黏膜屏障受损, 肠上皮细胞暴露于肠腔内容物, 肠道细菌也可通过肠上皮, 导致中性粒细胞的趋化及中性粒细胞的激活, 使黏膜产生非特异性的炎症和溃疡发生。

1.1 线粒体氧化磷酸化的解耦联 在小肠黏膜损伤的致

病过程中, NSAIDs导致细胞内线粒体氧化磷酸化的抑制作用可能是重要的机制之一^[9]。有研究对大鼠小肠黏膜的微观结构进行观察, 在应用吲哚美辛1 h后, 大鼠的小肠黏膜细胞肿胀, 空泡形成, 肠上皮细胞线粒体膨胀和破坏, 证实了这是由于线粒体氧化磷酸化解偶联的存在而导致^[10]。然而, NSAIDs如何抑制或者解偶联线粒体氧化磷酸化的确切生物化学机制并不明确。体外研究表明, NSAIDs解偶联作用在一定程度上是由于凋亡蛋白的上调和抗凋亡蛋白Bcl-2家族的下调导致的, 由此诱导凋亡蛋白Bax易位至线粒体, 进一步诱导和打开线粒体渗透性转变孔道(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)。MPTP是一种蛋白孔道, 是由线粒体膜在某些病理条件或者药理条件下诱导产生的, 该孔道的改变导致线粒体的跨膜电位降低, 从而导致线粒体氧化磷酸化的抑制。MPTP的开放也会导致细胞色素C释放进入胞浆, 启动细胞凋亡^[11]。线粒体氧化磷酸化解偶联的直接结果将使ATP产生减少, 线粒体中的钙离子漏入胞浆中, ATP的缺乏、ADP和AMP的积聚促进了肠上皮细胞的糖酵解反应, 使乳酸产生增多。胞浆钙离子的增加活化了对钙离子敏感的蛋白酶、核酸内切酶、磷脂酶等, 从而增强了细胞脂质过氧化^[12,13]。

1.2 肠道上皮黏膜通透性增加 线粒体氧化磷酸化解偶联增加肠道上皮黏膜通透性的具体作用机制尚未完全阐明, 目前认为线粒体氧化磷酸化解偶联导致细胞内ATP缺乏, 线粒体中的钙离子外漏, 造成胞浆中的钙离子增加, 从而增加活性氧的生成。而活性氧会干扰钠离子和钾离子的比例, 导致细胞电位失衡, 最终使细胞紧密连接蛋白减少, 致肠道上皮黏膜的通透性增加。闭锁小带蛋白(zonula occludens protein 1, ZO-1)和Occludin是最重要的紧密连接蛋白, 它们的完整性是构成紧密连接的前提, 对肠黏膜屏障的完整性起关键作用。当NSAIDs持续与肠黏膜接触, 使紧密连接蛋白表达减少, 可导致黏膜通透性增加及黏膜屏障的障碍, 从而导致小肠黏膜上皮的损伤^[14,15]。另外, 研究显示NSAIDs导致小肠黏膜损伤中, 细胞凋亡也参与了肠道黏膜通透性的改变^[16]。

1.3 肠道菌群与炎症产生 一旦肠黏膜屏障受损, 肠腔内的侵袭因素将进一步导致炎症的发生。肠腔内的环境与胃腔内的环境差异很大, 胃黏膜的侵袭因素主要是胃酸和胃蛋白酶, 而小肠黏膜的侵袭因素主要为胆汁酸、蛋白水解酶、胰液的分泌和肠道内的细菌等。因此, 肠腔内有别于胃腔内的侵袭性因素在一定程度上可以解释肠黏膜损伤与胃黏膜损伤机制上的不同。在一项动物实验中, 结扎胆道使NSAIDs导致小肠黏膜损伤的程度明显降低, 证实了NSAIDs导致小肠黏膜损伤中胆

汁酸的重要作用, 虽然具体的生物学机制尚不清楚, 但研究者认为胆汁酸可能使小肠内的肠球菌数量增加^[17]. NSAIDs与胆汁酸可形成共轭连接, 在细菌的作用下转变为游离的活性形式. 肠道中的细菌也是NSAIDs致小肠黏膜损伤中的重要因素^[18], 研究表明对无菌小鼠给予NSAIDs或对服用NSAIDs的小鼠给予抗生素都明显减轻肠黏膜的损伤. 在黏膜损伤过程中, 中性粒细胞的集聚发挥了重要作用, 而微生物的侵袭和黏膜的受损是最重要的趋化因子, 中性粒细胞的激活会产生大量活性氧自由基, 对小肠黏膜有明显破坏作用.

1.4 前列腺素在NSAIDs致小肠黏膜损伤中的作用 前列腺素缺乏在NSAIDs诱导小肠黏膜损伤中的作用并不明确, 也存在一定争议. 部分研究认为前列腺素在动物模型上能为NSAIDs诱导小肠黏膜损伤提供保护作用, 前列腺素缺乏为NSAIDs诱导小肠黏膜损伤的主要因素^[19]. 然而, 也有研究认为前列腺素在小肠黏膜损伤中是非重要因素. Somasundaram等^[20]应用动物模型研究, 证实了经胃肠外应用阿司匹林能减少前列腺素的产生, 但并未影响肠上皮线粒体和细胞通透性, 也未产生炎症作用. 应用解偶联剂二硝基苯酚, 会增加肠黏膜通透性, 造成炎症反应, 但并不影响前列腺素的水平. 因此, 研究者认为内源性前列腺素的减少在短期内并不足以影响小肠黏膜通透性.

2 NSAIDs致小肠黏膜损伤的防治策略

目前可用于防治小肠损伤的药物有限, 其中很大部分原因是由于对阿司匹林导致小肠黏膜损伤的作用机制认识不足. 目前临床上用于防治NSAIDs致小肠黏膜损伤的药物主要有新型NSAIDs类药、黏膜保护剂、抗生素和益生菌类药物^[21]、可溶性食物纤维素^[22,23]等.

2.1 安全性更高的新型NSAIDs类药 以往认为传统的NSAIDs对胃肠道的副作用主要是对COX-1的抑制作用, 使得研究人员致力于研究安全性能更高的选择性COX-2抑制剂, 期望由此减轻对胃肠道的损伤作用. 但在之后的临床研究中, 发现它出现了严重的心血管毒性作用, 且发现长期应用选择性COX-2抑制剂与应用传统NSAIDs患者的胃肠道损伤并无太大差别, 无论应用传统NSAIDs类药还是应用选择性COX-2抑制剂, 其药物安全性都有不理想的方面. 因此, 迫切需要研发新型且安全性更高的NSAIDs类药. 目前基于NSAIDs最新研究主要包括NO-NSAIDs和H2S-NSAIDs、抗胆碱能NSAIDs、COX与LOX双重抑制剂、倾向型COX-2抑制剂、氨基酸NSAIDs和糖类NSAIDs、磷脂酰胆碱NSAIDs、抗氧化型NSAIDs^[21]. 这些新型药物的研制基于对小肠黏膜损伤机制的研究, 其安全性能和疗效均会

得到很大提升, 具有较好的应用前景.

2.2 黏膜保护剂 近年研究发现多种胃黏膜保护剂对小肠黏膜损伤也有保护作用. 瑞巴派特为新型抗溃疡药, 主要是通过增加胃黏膜血流量、前列腺素E2合成和胃黏液分泌、清除氧自由基等环节, 促进消化性溃疡的愈合及炎症的改善. 近年的研究发现瑞巴派特对小肠黏膜损伤也有很好的保护作用. 一项多中心随机双盲的临床研究^[24]表明, 大剂量瑞巴派特治疗阿司匹林所致中重度小肠黏膜损伤取得很好的疗效, 且病人有很好的耐受性. 在动物实验研究^[25,26]中发现, 瑞巴派特能上调肠道中 α -defensin的表达, 增加乳酸菌的比例, 减少拟杆菌属和梭杆菌属的比例, 从而减轻吲哚美辛所致的小肠黏膜损伤. 瑞巴派特还能通过增加 β -Catenin的表达, 促进肠黏膜再生, 加速阿司匹林所致小肠黏膜损伤的修复^[27]. 该药还具有保护肠上皮细胞线粒体的作用, 从而减轻由双氯芬酸引起的小肠黏膜通透性的增加^[28]. 国内学者陈琳等^[29]制备吲哚美辛所致大鼠小肠黏膜损伤疾病模型, 应用云母颗粒等药物对大鼠进行保护, 研究结果提示云母可以治疗NSAIDs相关小肠黏膜损伤, 其机制与抑制小肠黏膜通透性的增加从而增强肠黏膜屏障作用、拮抗小肠黏膜细菌移位有关. 同时, 黏膜保护剂米索前列醇和蒙脱石也可以通过上述机制在一定程度上起到保护作用. 谷氨酰胺不仅是快速生长和分化肠黏膜上皮细胞的重要氧化燃料和能量合成底物, 也是维护肠黏膜结构完整性、黏膜屏障功能、肠道免疫功能和微生态环境的重要调节因子. 大量研究表明, 谷氨酰胺营养支持在肠道黏膜屏障功能、改善肠道内微环境和预防肠源性细菌和内毒素移位中起着非常重要的作用^[30].

2.3 抗生素和益生菌类药物 肠道菌群在NSAIDs肠病的发生发展中起重要作用, 大量的研究证明应用NSAIDs后肠道菌群发生了改变, 而应用抗生素治疗能取得一定疗效. Scarpignato等^[31]给予志愿者口服NSAIDs, 发现同时口服作用于肠道的广谱抗生素利福昔明组小肠黏膜损伤少仅为20%, 且没有出现严重损伤, 而没有口服利福昔明的空白对照组中43%的人发生了黏膜损伤. Fornai等^[21]同样证明应用利福昔明可以平衡由吲哚美辛导致的变形杆菌和厚壁菌数量的改变, 从而稳定肠道内环境, 减轻肠道损伤. 其他抗生素如青霉素G、红霉素和甲硝唑等也能减轻炎症的程度^[32,33]. 应用益生菌尤其是双歧杆菌、乳酸杆菌也有一定的治疗前景^[34].

2.4 抑酸药物 临床常规应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)治疗NSAIDs相关胃黏膜损伤取得较理想的疗效, 但对于抑酸药物能否减少NSAIDs相关肠病的发生还存在争议. (1)有研究显示应用PPI对NSAIDs相关小肠黏膜损伤有一定的治疗效果. 日本学者Yoda

等^[35]应用兰索拉唑治疗吲哚美辛所致大鼠小肠黏膜溃疡,发现通过减少诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)mRNA的表达及炎性指标髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的生成,而减轻黏膜损伤程度,然而奥美拉唑没有相同的治疗效果。国内学者陈汉卿等^[36]也进行了相似的研究,应用四种PPI(奥美拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑)治疗NSAIDs肠黏膜损伤,结果显示除奥美拉唑外,其余三种PPI能使NSAIDs肠黏膜损伤缓解,其机制可能与上调血红素氧合酶1的表达有关。(2)有研究显示奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑与NSAIDs联合应用并没有起到保护作用,反而导致肠道菌群发生改变使肠道黏膜溃疡和出血加重^[37],此观点近年随着PPI在临床过度使用而得到更多重视,多项研究结果均支持长期应用PPI是导致NSAIDs肠病加重的因素。对于PPI对NSAIDs小肠黏膜损伤方面相对立的研究结果,还需要进一步的临床研究去明确。

3 结论

鉴于目前PPI在胃黏膜损伤的防治地位,以及其对小肠黏膜损伤防治作用的不确定性,临床上对于应用NSAIDs类药的患者可以考虑以下两种治疗策略:(1)对于有上消化道疾病的高危患者,如伴有反流性食管炎、消化性溃疡、胃出血等病史,可同时应用PPI加黏膜保护剂,可同时保护胃黏膜和肠黏膜。(2)非上消化道高风险患者可只应用黏膜保护剂来对整个消化道进行保护。具体治疗方案还需结合不同病人的差异性,根据患者对NSAIDs药和保护性药的反应适时调整,做到个体化治疗。为了更好防治NSAIDs相关小肠黏膜损伤,相关的基础机制研究和大量临床样本研究还需要进一步完善。

4 参考文献

- 1 Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thieffn G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2012; 156: 69-75 [PMID: 21093073 DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.027]
- 2 Millington E. Death related to Ibuprofen, valdecoxib, and medical errors: case report and medicolegal issues. *J Occup Environ Med* 2013; 55: 1383 [PMID: 24316721 DOI: 10.1097/JOM.0000000000000022]
- 3 Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135: 41-60 [PMID: 18549814 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030]
- 4 Cho KM, Park SY, Chung JO, Jun CH, Kim TJ, Son DJ, Kim BS, Park CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis* 2015; 16: 499-504 [PMID: 26147360 DOI: 10.1111/1751-2980.12269]
- 5 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59 [PMID: 15645405 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00603-2]
- 6 Endo H, Sakai E, Kato T, Umezawa S, Higurashi T, Ohkubo H, Nakajima A. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol* 2015; 50: 378-386 [PMID: 25501289 DOI: 10.1007/s00535-014-1028-x]
- 7 Lanau A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390: 613-624 [PMID: 28242110 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7]
- 8 Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847 [PMID: 8500743]
- 9 Handa O, Majima A, Onozawa Y, Horie H, Uehara Y, Fukui A, Omatsu T, Naito Y, Yoshikawa T. The role of mitochondria-derived reactive oxygen species in the pathogenesis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal injury. *Free Radic Res* 2014; 48: 1095-1099 [PMID: 24870068 DOI: 10.3109/10715762.2014.928411]
- 10 Bjarnason I, Hayllar J. Early pathogenic events in NSAID-induced gastrointestinal damage. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28 Suppl 4: 19-22 [PMID: 9032577]
- 11 Maity P, Bindu S, Choubey V, Alam A, Mitra K, Goyal M, Dey S, Guha M, Pal C, Bandyopadhyay U. Lansoprazole protects and heals gastric mucosa from non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastropathy by inhibiting mitochondrial as well as Fas-mediated death pathways with concurrent induction of mucosal cell renewal. *J Biol Chem* 2008; 283: 14391-14401 [PMID: 18375387 DOI: 10.1074/jbc.M800414200]
- 12 Kinghorn KJ, Castillo-Quan JJ, Bartolome F, Angelova PR, Li L, Pope S, Cochemé HM, Khan S, Asghari S, Bhatia KP, Hardy J, Abramov AY, Partridge L. Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Brain* 2015; 138: 1801-1816 [PMID: 26001724 DOI: 10.1093/brain/awv132]
- 13 Paes MC, Silveira AB, Ventura-Martins G, Luciano M, Coelho MG, Todeschini AR, Bianconi ML, Atella GC, Silva-Neto MA. Calcium-induced lipid peroxidation is mediated by rhodnius heme-binding protein (RHBP) and prevented by vitellin. *Arch Insect Biochem Physiol* 2015; 90: 104-115 [PMID: 26111116 DOI: 10.1002/arch.21248]
- 14 Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3954-3963 [PMID: 28652650 DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3954]
- 15 Carrasco-Pozo C, Morales P, Gotteland M. Polyphenols protect the epithelial barrier function of Caco-2 cells exposed to indomethacin through the modulation of occludin and zonula occludens-1 expression. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 5291-5297 [PMID: 23668856 DOI: 10.1021/jf400150p]
- 16 Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y, Harusato A, Hirata I, Kishimoto E, Okada H, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol* 2010; 45: 692-702 [PMID: 20174833 DOI: 10.1007/s00535-010-0213-9]
- 17 Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, Murray BE, Dial EJ, Lichtenberger LM. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep* 2016; 4 [PMID: 27033447 DOI: 10.14814/phy2.12725]
- 18 Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Watanabe T, Arakawa T. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-

- steroidal anti-inflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 267-273 [PMID: 24417613 DOI: 10.3109/00365521.2014.880182]
- 19 Tanaka K, Suemasu S, Ishihara T, Tasaka Y, Arai Y, Mizushima T. Inhibition of both COX-1 and COX-2 and resulting decrease in the level of prostaglandins E2 is responsible for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-dependent exacerbation of colitis. *Eur J Pharmacol* 2009; 603: 120-132 [PMID: 19101538 DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.11.058]
 - 20 Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, Rafi S, Roseth A, Foster R, Price AB, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 639-650 [PMID: 10792129]
 - 21 Fornai M, Antonioli L, Pellegrini C, Colucci R, Sacco D, Tirotta E, Natale G, Bartalucci A, Flaibani M, Renzulli C, Ghelardi E, Blandizzi C, Scarpignato C. Small bowel protection against NSAID-injury in rats: Effect of rifaximin, a poorly absorbed, GI targeted, antibiotic. *Pharmacol Res* 2016; 104: 186-196 [PMID: 26747402 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.031]
 - 22 Satoh H, Urushidani T. Soluble Dietary Fiber Can Protect the Gastrointestinal Mucosa Against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Mice. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1903-1914 [PMID: 26921081 DOI: 10.1007/s10620-016-4086-5]
 - 23 Satoh H, Hara T, Murakawa D, Matsuura M, Takata K. Soluble dietary fiber protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the small intestine in cats. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1264-1271 [PMID: 19588248 DOI: 10.1007/s10620-009-0893-2]
 - 24 Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, Saitoh Y, Ohta H, Nishikawa K, Sato Y, Sato Y, Ohira K, Yamada M, Kato M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49: 239-244 [PMID: 23595613 DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2]
 - 25 Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, Nadatani Y, Ohkawa F, Sogawa M, Yamagami H, Shiba M, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Takeuchi K, Arakawa T. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol* 2013; 704: 64-69 [PMID: 23428631 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010]
 - 26 Kurata S, Nakashima T, Osaki T, Uematsu N, Shibamori M, Sakurai K, Kamiya S. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56: 20-27 [PMID: 25834302 DOI: 10.3164/jcbn.14-67]
 - 27 Lai Y, Zhong W, Yu T, Xia ZS, Li JY, Ouyang H, Shan TD, Yang HS, Chen QK. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One* 2015; 10: e0132031 [PMID: 26135128 DOI: 10.1371/journal.pone.0132031]
 - 28 Diao L, Mei Q, Xu JM, Liu XC, Hu J, Jin J, Yao Q, Chen ML. Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1059-1066 [PMID: 22416180 DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1059]
 - 29 陈琳, 钦丹萍, 方国栋. 云母颗粒对大鼠NSAIDs相关急性小肠损伤黏膜通透性及细菌移位的影响研究. *浙江中医药大学学报* 2013; 37: 442-445; 459
 - 30 Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 86-91 [PMID: 27749689 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000339]
 - 31 Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, Matzneller P, Renzulli C, Grimaldi M, Zeitlinger M, Bjarnason I. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017; 152: 980-982.e3 [PMID: 28007576 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.007]
 - 32 Jin Y, Wu Y, Zeng Z, Jin C, Wu S, Wang Y, Fu Z. From the Cover: Exposure to Oral Antibiotics Induces Gut Microbiota Dysbiosis Associated with Lipid Metabolism Dysfunction and Low-Grade Inflammation in Mice. *Toxicol Sci* 2016; 154: 140-152 [PMID: 27503388 DOI: 10.1093/toxsci/kfw150]
 - 33 Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, Russell SL, Vallance BA, Finlay BB. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun* 2011; 79: 1536-1545 [PMID: 21321077 DOI: 10.1128/IAI.01104-10]
 - 34 Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol* 2013; 48: 689-697 [PMID: 22875474 DOI: 10.1007/s00535-012-0648-2]
 - 35 Yoda Y, Amagase K, Kato S, Tokioka S, Murano M, Kakimoto K, Nishio H, Umegaki E, Takeuchi K, Higuchi K. Prevention by lansoprazole, a proton pump inhibitor, of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats through induction of heme oxygenase-1. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 287-294 [PMID: 20610858]
 - 36 陈汉卿, 吕宾, 陈鸣艳, 张烁. 质子泵抑制剂对NSAIDs相关小肠损伤大鼠HO-1表达的影响. *胃肠病学* 2011; 16: 390-394 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2011.07.002]
 - 37 Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314-1322; 1322.e1-1322.e5 [PMID: 21745447 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.075]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

陈小兰, 苏丽丽, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院) 浙江省温岭市 317523

陈小兰, 主治医师, 研究方向为胃癌机制等.

作者贡献分布: 陈小兰与苏丽丽所有作者均负责实验设计、实施、数据分析整理以及文章的撰写.

通讯作者: 陈小兰, 主治医师, 317523, 浙江省温岭市泽国镇商城大道350号, 台州市中西医结合医院内科(温岭市三院).
y15305882668@163.com
电话: 0576-89664142

收稿日期: 2018-12-26

修回日期: 2019-01-21

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su

Xiao-Lan Chen, Li-Li Su, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), Wenling 317523, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Lan Chen, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Taizhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Wenling Third Hospital), 350 Shangcheng Street, Zeguo Town, Wenling 317523, Zhejiang Province, China. y15305882668@163.com

Received: 2018-12-26

Revised: 2019-01-21

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC), one of the common malignant

tumors of the digestive system, has high morbidity and mortality. Sinomenine has been reported to exert anti-tumor activities in GC cells, but the action mechanism remains to be further investigated.

AIM

To explore the mechanism of Sinomenine to inhibit the proliferation, migration, and invasion of GC cells, the role of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) and miR-141 in this process, and the clinical significance of these findings.

METHODS

Sinomenine at concentrations of 100 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$, and 400 $\mu\text{mol/L}$ were applied to AGS cells cultured *in vitro* (L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group, respectively). Cell proliferation was detected by MTT assay after 24, 48, and 72 h of treatment. Transwell assay was employed to examine the migration and invasion of GES-1 and AGS cells after 24 h. RT-qPCR was employed to determine the expression levels of MALAT1 mRNA and miR-141 in GES-1 and AGS cells. AGS cells that had up-regulated miR-141 or down-regulated MALAT1 were constructed by cell transfection with LipofectamineTM2000, and RT-qPCR was used to detect transfection efficiency and the expression of miR-141. Then, the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were examined. Binding sites of miR-141 were predicted, and luciferase reporter assay was conducted to confirm the relationship between miR-141 and MALAT1. The relative expression of miR-141 was determined. AGS cells with MALAT1 up-regulation only or with miR-141 up-regulation simultaneously were treated with 400 $\mu\text{mol/L}$ Sinomenine, and the proliferation, migration, and invasion of the cells were determined.

RESULTS

Compared with GES-1 cells, the cell viability, migration,

and invasion of control AGS in the control group were significantly higher ($P < 0.05$), the mRNA expression level of MALAT1 significantly increased ($P < 0.05$), and the mRNA expression level of miR-141 significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with control AGS cells, the cell viability, migration, and invasion of AGS cells in the L-SIN group, M-SIN group, and H-SIN group were significantly reduced ($P < 0.05$), the expression of MALAT1 was significantly decreased, and the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), all of which were in a concentration-dependent manner. After transfection with si-MALAT1, the expression of MALAT1 was significantly decreased, the expression of miR-141 was significantly increased ($P < 0.05$), and the proliferation, migration, and invasion of AGS cells were significantly reduced ($P < 0.05$). Transfection with miR-141 mimic induced the same effects on AGS cells as those of transfection with si-MALAT1 ($P < 0.05$), with the expression of miR-141 up-regulated ($P < 0.05$). It was found that miR-141 has binding sites in the 3'-UTR of MALAT1, and the dual-luciferase reporter assay and RT-qPCR confirmed that MALAT1 is a target gene of miR-141. Up-regulation of MALAT1 could reverse the inhibitory effect of Sinomenine on the proliferation, invasion, and migration of GC cells, while up-regulation of miR-141 and MALAT1 simultaneously can partially alleviate such inhibitory effects ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Sinomenine can inhibit the proliferation, migration, and invasion of AGS cells *via* mechanisms possibly related to targeting MALAT1 to regulate miR-141.

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

Key Words: Sinomenine; Gastric cancer AGS cells; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; miR-141

Chen XL, Su LL. Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells *via* MALAT1 to regulate miR-141: Clinical implications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.352>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率都很高。据报道, 青藤碱在GC细胞中有抗肿瘤活性, 但其机制有待进一步研究。

目的

研究青藤碱通过肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

靶向miR-141调控GC细胞增殖、侵袭和迁移的机制及其临床意义。

方法

分别用浓度为100 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$ 和400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理体外培养的GCAGS细胞(分别记为L-SIN组, M-SIN组和H-SIN组), 分别用MTT法和Transwell小室实验检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化, RT-qPCR检测MALAT1与miR-141的表达情况。利用Lipofectamine™2000转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, RT-qPCR检测转染效果及miR-141的表达情况, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况。预测miR-141靶标基因结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR-141和MALAT1的靶向关系, 检测各处理组miR-141相对表达量。用400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理仅上调MALAT1或与miR-141同时上调的GC细胞, 检测细胞的增殖率和迁移、侵袭情况。

结果

与人正常胃粘膜上皮细胞GES-1相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强($P < 0.05$), MALAT1 mRNA表达量明显升高($P < 0.05$), 而miR-141 mRNA表达量明显降低($P < 0.05$); 与Control组相比, L-SIN组, M-SIN组和H-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降($P < 0.05$), MALAT1表达量明显降低($P < 0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P < 0.05$), 均呈浓度依赖性。转染si-MALAT1后, MALAT1表达量明显降低($P < 0.05$), 而miR-141表达量明显升高($P < 0.05$); AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显降低。转染miR-141 mimics对AGS细胞有同样的影响($P < 0.05$), 并上调miR-141表达水平($P < 0.05$)。经Starbase预测miR-141和MALAT1 3'UTR存在靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验和RT-qPCR验证了miR-141是MALAT1的靶基因。仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用($P < 0.05$)。

结论

青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关。

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

关键词: 青藤碱; 胃癌AGS细胞; MALAT1; miR-141

核心提要: 据报道, 中药提取物青藤碱对胃癌(gastric cancer, GC)有抑制作用。本研究发现, 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 其作用机制与通过肺癌转移相关转录本1靶向miR-141。

陈小兰, 苏丽丽. 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 352-360

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/352.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.352>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率位居全球恶性肿瘤发病率第4位, 且致死率很高^[1]. 我国的GC死亡患者占全球GC死亡患者总数的40%^[2]. 受多种因素如遗传和基因、外部环境、饮食习惯、幽门螺杆菌感染等影响, 尽管当前我国有关GC的诊疗手段有所进步, 但GC死亡病例仍然较多. 因此, 探索新的化疗药物和作用靶点在临床上意义重大.

青藤碱(Sinomenine)是从传统中药青风藤中提取出的一种活性生物碱, 由于其抗炎、免疫抑制作用, 青藤碱被长期用于治疗风湿和类风湿性关节炎^[3]. 近年来的报道称, 青藤碱在多种癌细胞中具有抗肿瘤作用, 例如滑膜肉瘤、肺癌、肝细胞癌和GC^[4].

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一种长度超过200个碱基的非编码RNA. 研究表明lncRNA在许多生物学过程中发挥重要作用, 包括X染色体失活、染色质修饰和基因转录与剪接等^[5,6]. 大量证据表明, lncRNA在多种人类癌症中异常表达, 这可能与人类肿瘤特异表型和生物学特性(如治疗反应和预后)相关^[7]. 肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)属于lncRNA家族, 最早在非小细胞肺癌的研究中被发现得到广泛关注. MALAT1在多种肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭^[8].

miRNA也是非编码RNA可结合靶基因mRNA的3' UTR, 导致靶基因mRNA的降解或者翻译抑制, 调控癌基因和抑癌基因^[9]. miR-141与多种肿瘤的发病机制及转移密切相关^[10].

本研究检测了经不同浓度青藤碱处理对GC细胞AGS增殖和迁移、侵袭能力的影响及细胞中MALAT1与miR-141的表达情况. 利用脂质体转染构建下调MALAT1或上调miR-141的AGS细胞, 检测细胞的增殖和迁移、侵袭能力的变化. 借助在线数据库预测miR-141与MALAT1靶向结合, 双荧光素酶报告基因实验验证其靶向关系. 通过共转染同时上调miR-141或(和)上调MALAT1, 检测细胞增殖和迁移、侵袭能力的变化. 为GC的早期诊断或治疗提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞: 人正常胃粘膜上皮细胞GES-1(北京北纳创联生物技术研究院, 编号为BNCC342074; GC细胞AGS购自美国ATCC, 编号为CRL-1739).

1.1.2 主要试剂: RPMI1640培养液, 胎牛血清(FBS)(美国Gibco公司, 批号分别为SH30809, 10099-141); 胰蛋白酶(美国Hyclone公司, 批号为J140028); MTT(美国Amersco公司, 批号为298931); DMSO(美国Sigma公司, 批号为D2650); TRIzol细胞裂解液(美国Gibco公司, 批号为15596-026); 反转录试剂盒(天根生化科技(北京)有限公司, 批号为KR104-01); SYBR Premix Ex Taq™ II (日本Takara公司, 批号分别为RR047A和RR820A); 本研究所用全部引物由北京六合华大基因科技有限公司合成; 转染试剂Lipofectamine™2000(Invitrogen公司, 批号为11668019); MALAT1抑制因子(MALAT1 siRNA)和MALAT1抑制因子(阴性对照siRNA), miR-141模拟物(miR-141 mimics)和miR-141模拟物阴性对照(mimics NC)以及miR-141抑制剂(miR-141 inhibitor)和miR-141抑制剂阴性对照(inhibitor-NC)均由上海吉玛制药技术有限公司合成; pcDNA 3.1质粒(美国Thermo Fisher Scientific公司, 批号为V79020); 所用荧光素酶报告基因载体质粒及pcDNA 3.1-MALAT1质粒均由本实验室构建保存; Transwell小室(美国Corning公司, 批号3140928); Matrigel基质胶(美国HyClone公司, 批号354254); 双荧光素酶报告基因检测系统(美国Promega公司, 批号为E1910).

1.1.3 主要仪器: MCO-18AC型CO₂培养箱(日本SANYO公司), Nanodrop2000型超微量分光光度计(美国Thermo公司), 3k15型低温高速离心机(美国Sigma公司), 7700型实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司), TS100型倒置显微镜(日本Nikon公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: GES-1和AGS置于RPMI1640培养液中含10% FBS, 于37 °C、5% CO₂培养箱中培养.

取对数期、生长状态良好的GES-1和AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的24孔板上(终浓度为 5×10^4 个细胞/mL), 每孔100 μ L, 于37 °C、5% CO₂条件下培养. 24 h后, 向AGS细胞中加入200 μ L含不同浓度青藤碱的培养液, 使其终浓度为100 μ mol/L(记为L-SIN组), 200 μ mol/L(记为M-SIN组)和400 μ mol/L(记为H-SIN组), 对照组加入200 μ L RPMI1640培养液(记为Control组).

遵循Lipofectamine™2000说明书进行转染操

作, 转染试剂+阴性对照siRNA(记为si-NC组)、转染试剂+ MALAT1 siRNA(记为si-MALAT1组)、转染试剂+mimics NC(记为mimics NC组)、转染试剂+miR-141 mimics(记为miR-141 mimics组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN(记为Con组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1(记为Vector组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN +pcDNA 3.1-MALAT1(记为MALAT1组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+mimics NC(记为MALAT1+miR-NC组)、转染试剂+400 $\mu\text{mol/L}$ SIN+pcDNA 3.1-MALAT1+miR-141 mimics(记为MALAT1+miR-141组), 每个处理设置6个复孔. 实验重复4次.

1.2.2 MTT法检测不同处理组AGS细胞的增殖率: 离心收集正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组的AGS细胞以及正常培养的AGS细胞(记为Blank组)、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组的AGS细胞, 接种于含RPMI1640培养液的96孔板上(终浓度为 2×10^4 – 2.5×10^4 个细胞/mL), 每孔100 μL . 每组处理设3个复孔, 于5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 条件下培养. 分别于培养24 h、48 h和72 h后加入MTT(5 mg/mL), 每孔10 μL , 4 h后加入DMSO, 酶标仪测量各个时间点490 nm处吸光度(OD)值. 重复5次.

1.2.3 Transwell小室实验检测细胞迁移、侵袭能力: 将正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, Blank组、Con组、Vector组、MALAT1组、MALAT1+miR-NC组和MALAT1+miR-141组AGS细胞制成悬浮液. 在Transwell小室的上室中加入300 μL 由RPMI1640培养液稀释的细胞悬浮液(约 1×10^5 个细胞, 含0.1% FBS), 下室中加入700 μL RPMI1640培养液(含20% FBS), 每组细胞设3个复孔. 置于37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱24 h, 甲醇固定后, 用0.1%结晶紫于室温下染色25 min, 显微镜下随机选取6个视野(200 \times)对细胞进行计数后取其平均值, 即迁移细胞数. 实验重复5次.

细胞侵袭实验需将40 μL 稀释过的Matrigel基质胶(基质胶与无血清培养液比例为1:5)加入Transwell小室内, 于37 $^\circ\text{C}$ 孵育2 h. 其余步骤同迁移实验. 实验重复5次.

1.2.4 双荧光素酶报告基因实验: 借助在线数据库Starbase(网址: <http://www.starbase.mn.org/>)分析预测miR-141靶标基因结合位点, 结果发现miR-141与

MALAT1 3'-UTR存在靶向结合位点, 说明MALAT1可能是miR-141的靶基因. PCR扩增miR-141与MALAT1 3'-UTR结合片段及其突变序列, 构建含有MALAT1结合位点的miR-141野生型及突变型报告基因载体, 构建相应质粒. 将构建好的质粒分别与miR-141 mimics(记为miR-141组)或miR-141 inhibitor(记为miR-141 inhibitor组)共转染对数生长期的AGS细胞, 以与mimics NC(记为miR-NC组)或inhibitor-NC(记为inhibitor-NC组)共转染为对照. 24 h后, 参照试剂盒说明书检测荧光素酶相对活性, RT-qPCR检测各组AGS细胞中miR-141 mRNA相对表达量.

1.2.5 RT-qPCR: 用TRIzol试剂提取正常培养的GES-1细胞(记为GES-1组), 经青藤碱处理24 h, 48 h和72 h后Control组、L-SIN组、M-SIN组和H-SIN组, si-NC组和si-MALAT1组, mimics NC组和miR-141 mimics组, miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组AGS细胞的总RNA.

取1.0 μg RNA作为模板反转录合成cDNA. 以此为模板进行qPCR反应. 以GAPDH作为内参基因, 检测MALAT1相对表达量; 以U6作为内参基因, 检测miR-141相对表达量. GAPDH的上游引物序列为5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3', 下游引物序列为5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'; MALAT1的上游引物序列为5'-CAGTGGGGAAGTCTGACTCG-3', 下游引物序列为5'-GTGCCTGGTGTCTCTTACC-3'; U6的上游引物序列为5'-CGCTTCACGAA TTTGCGTGTCAT-3', 下游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; miR-141的上游引物序列为5'-TAACACTGTCTGGTAAAGATGG-3', 下游引物序列为5'-ATCTTTACCAGACAGTGTATT-3'. qPCR反应程序为: 95 $^\circ\text{C}$ 5 min; 58 $^\circ\text{C}$ 30 s, 40个循环. 实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行表达量相对定量分析, 每组样品设3个重复, 实验重复5次.

统计学处理 实验数据采用SPSS 21.0统计软件分析, 结果采用mean \pm SD. 多组间比较使用单因素方差分析差异显著性, 组间比较采用LSD-*t*检验, 两组间比较采用独立样本*t*检验, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭 为研究青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 用不同浓度的青藤碱作用于AGS细胞24 h, 48 h和72 h后, 用MTT法检测细胞活力. 结果表明, 与GES-1组相比, Control组AGS细胞活力和迁移、侵袭能力均明显增强, 差异具有统计学意义(图1A, $P < 0.05$); 与Control组

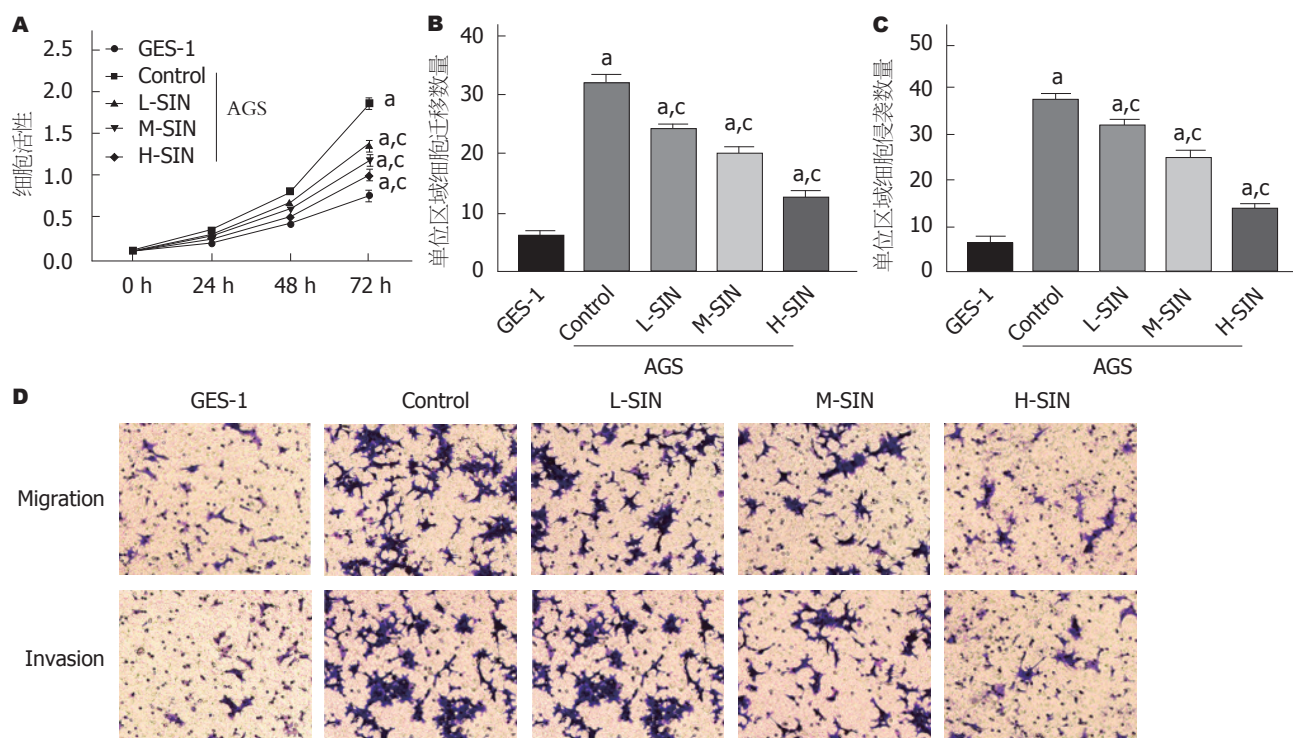


图1 青藤碱对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: 不同处理组细胞活力; B、C和D: 不同处理组细胞迁移和侵袭细胞数目. * $P<0.05$, 与GES-1组比较; $P<0.05$, 与Control组比较.

相比, L-SIN组, M-SIN组和L-SIN组细胞活力和迁移、侵袭能力均明显下降(图1B和C, $P<0.05$), 且呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

2.2 青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达 RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后GES-1和AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平. 结果显示, 与GES-1组相比, MALAT1 mRNA表达量明显上调(图2A, $P<0.05$), 而miR-141 mRNA表达量明显下调(图2B, $P<0.05$), 呈浓度依赖性; MALAT1表达量明显下调(图2A, $P<0.05$), 而miR-141表达量明显上调(图2B, $P<0.05$), 也呈浓度依赖性. 说明青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达.

2.3 MALAT1抑制miR-141表达, 促进GC细胞增殖, 迁移和侵袭 为了检测MALAT1对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, RT-qPCR检测转染后AGS细胞中MALAT1和miR-141 mRNA表达水平. MTT法和Transwell小室实验分别用于检测MALAT1敲减后AGS细胞的增殖、迁移和侵袭能力.

结果显示: 与si-NC组相比, 转染MALAT1 siRNA后, AGS细胞中MALAT1 mRNA表达水平明显降低, 而miR-141 mRNA表达水平明显升高(图3A和B, $P<0.05$); MALAT1敲减后, si-MALAT1组AGS细胞活力、迁移数

和侵袭数均较si-NC组明显降低(图3C-E, $P<0.05$). 说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.4 miR-141抑制GC细胞增殖, 迁移和侵袭 为了检测miR-141对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 利用脂质体将miR-141 mimics转染AGS细胞以上调miR-141的表达, RT-qPCR检测转染后miR-141 mRNA表达水平. 然后用MTT法检测转染后AGS细胞活力, 用Transwell小室实验检测转染后AGS细胞迁移和侵袭水平. 结果表明: 与mimics NC组相比, 转染miR-141 mimics后, AGS细胞中miR-141表达量明显升高(图4A, $P<0.05$); miR-141上调后, miR-141 mimics组AGS细胞活力、迁移数和侵袭数均较mimics NC组低($P<0.05$, 图4B-D). 说明miR-141抑制AGS细胞增殖、迁移和侵袭.

2.5 miR-141是MALAT1的靶基因 Starbase预测结果显示, miR-141可与MALAT1 mRNA 3'UTR靶向结合(图5A). 双荧光素酶活性测定结果显示, 与miR-NC组相比, 转染miR-141 mimics后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显降低, 转染miR-141 inhibitor后WT组AGS细胞荧光素酶活性明显升高, 差异均具有统计学意义(图5B, $P<0.05$), 而MUT组荧光素酶活性无明显变化. 检测WT(miR-NC组、miR-141组、inhibitor-NC组和miR-141 inhibitor组)AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平, 结果如图5C所示, 与miR-NC组相比, miR-141组AGS细胞

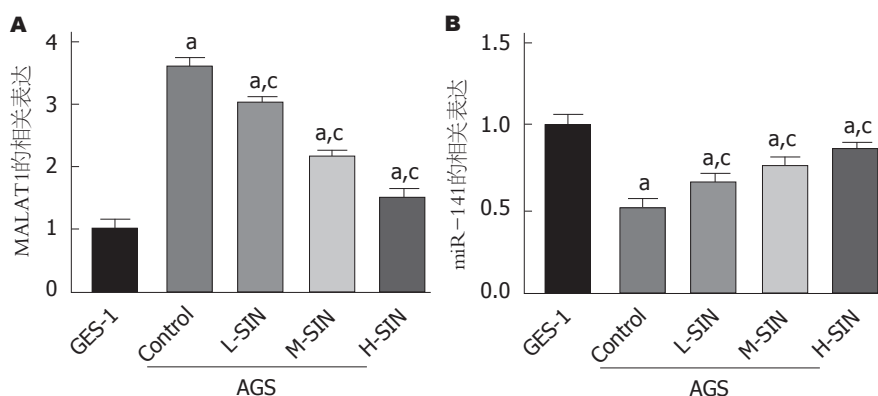


图2 青藤碱对胃癌细胞中MALAT1和miR-141表达水平的影响。A: 不同处理组细胞中MALAT1的表达量; B: 不同处理组细胞中miR-141的表达量。* $P<0.05$, 与GES-1组比较; * $P<0.05$, 与Control组比较。

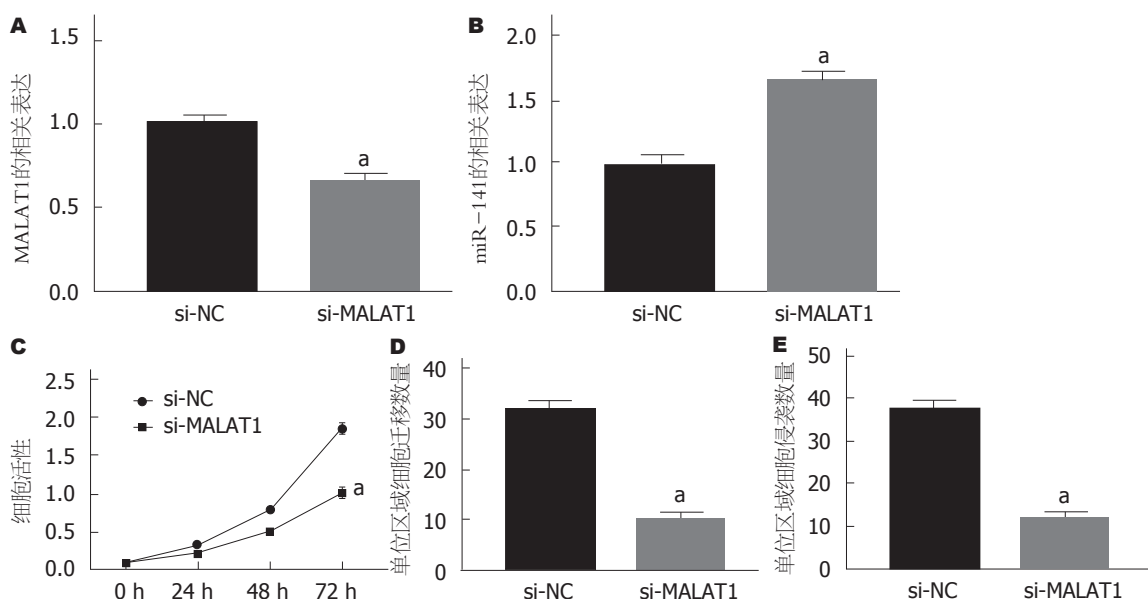


图3 敲减MALAT1对miR-141表达量及AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。A: 敲减MALAT1后其在AGS细胞中mRNA表达水平; B: 敲减MALAT1后AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平; C-E: 敲减MALAT1对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。* $P<0.05$, 与si-NC组比较。

中miR-141明显下调; 与inhibitor-NC组相比, miR-141 inhibitor组AGS细胞中miR-141明显上调($P<0.05$)。说明miR-141是MALAT1的靶基因。

2.6 青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭 为了探讨青藤碱对GC细胞增殖、迁移和侵袭抑制作用机制, 用400 $\mu\text{mol/L}$ 的青藤碱处理上调miR-141或(和)上调MALAT1的AGS细胞, MTT法和Transwell小室实验用于检测共转染对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。结果如图6所示, 与Blank组相比, 仅400 $\mu\text{mol/L}$ 青藤碱处理的Con组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P<0.05$); 与Vector组相比, 上调MALAT1组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均显著提高($P<0.05$); 与MALAT1+miR-NC组相比, 同时上调MALAT1和miR-141组AGS细胞活力、细胞迁移和侵袭数目均明显降低($P<0.05$)。说明仅上调MALAT1

可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。

3 讨论

近年来, GC的发病率呈上升趋势, 作为一种常见的、高风险的恶性肿瘤, 其特点是发展快、预后差。因此, 早发现、早诊断及早手术是降低GC患者死亡率及改善患者预后的关键。GC症状并不明显, 诊断早期和中期GC的关键手段是上消化道内窥镜检查。手术和化疗是治疗GC的主要手段。但术后患者生存率依然不容乐观, 因此, 开发新的治疗药物、寻找新的治疗靶点非常重要^[11]。

近年来, 对中药研究热度的增加, 导致许多抗肿瘤药物的发现。青藤碱是一种来源于防几科植物青藤的生物活性碱, 可有效治疗风湿性关节炎。其药理

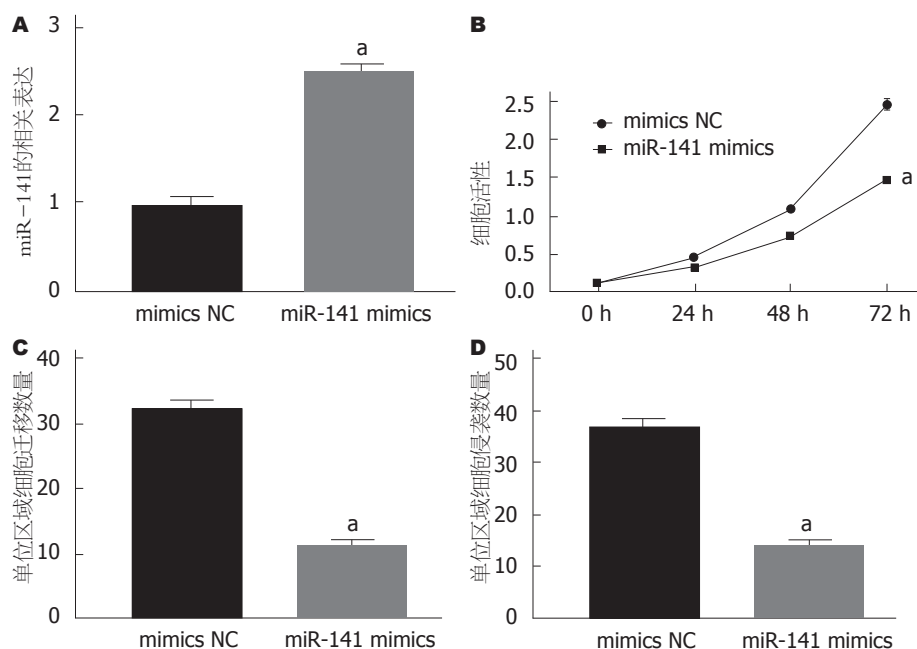


图 4 上调miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。A: miR-141上调后的表达量; B-D: 过表达miR-141对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的影响。* $P < 0.05$, 与mimics NC组比较。

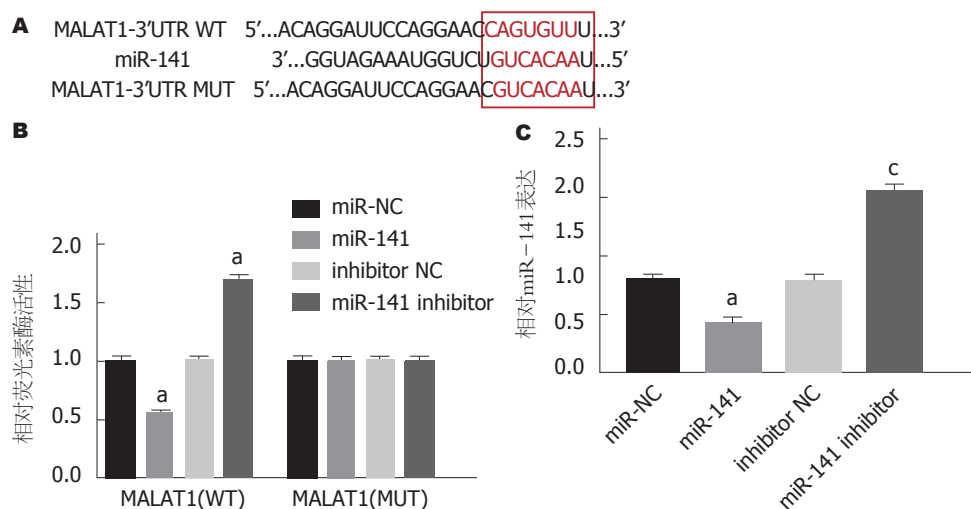


图 5 MALAT1和miR-141靶向关系的验证。A: Starbase软件预测miR-141与MALAT1 mRNA 3'UTR的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测MALAT1与miR-141的靶向结合关系; C: RT-qPCR各处理组AGS细胞中miR-141 mRNA表达水平。* $P < 0.05$ 与miR-NC组比较, * $P < 0.05$, 与inhibitor-NC组比较。

特性包括抗炎、免疫抑制和细胞保护等^[12,13]。青藤碱也具有抗肿瘤作用。青藤碱能以剂量和时间依赖的方式抑制肺癌NCI-H460细胞增殖, 并通过线粒体途径促进NCI-H460细胞凋亡, 有作为肺癌候选化疗药物的潜质^[14]。据Zhou等^[15]人报道, 青藤碱能诱导肺癌NCI-H460细胞凋亡, 其作用机制与抑制PI3K/Akt和ERK信号通路有关。Hong等^[16]研究表明, 盐酸青藤碱可联合TfR单克隆抗体以环氧合酶-2(COX-2)依赖的方式抑制肝癌HepG2细胞。Liao等^[4]人研究发现, 青藤碱在体内外均可增强GC化疗药物5-氟尿嘧啶(5-FU)介导的GC细胞

生长抑制和凋亡, 减少TS mRNA的积累, 激活线粒体凋亡途径。证明SIN可作为5-FU的化疗增敏剂。青藤碱的抗肿瘤机制被日渐阐明, 但其对GC细胞的作用研究较少。本研究中使用不同浓度的青藤碱处理对数生长期的GCAGS细胞, 结果发现青藤碱对AGS细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用呈浓度依赖性, 与前人研究结果类似。另外, 本研究还利用RT-qPCR检测青藤碱处理24 h后AGS细胞中MALAT1和miR-141的表达水平, 发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达。

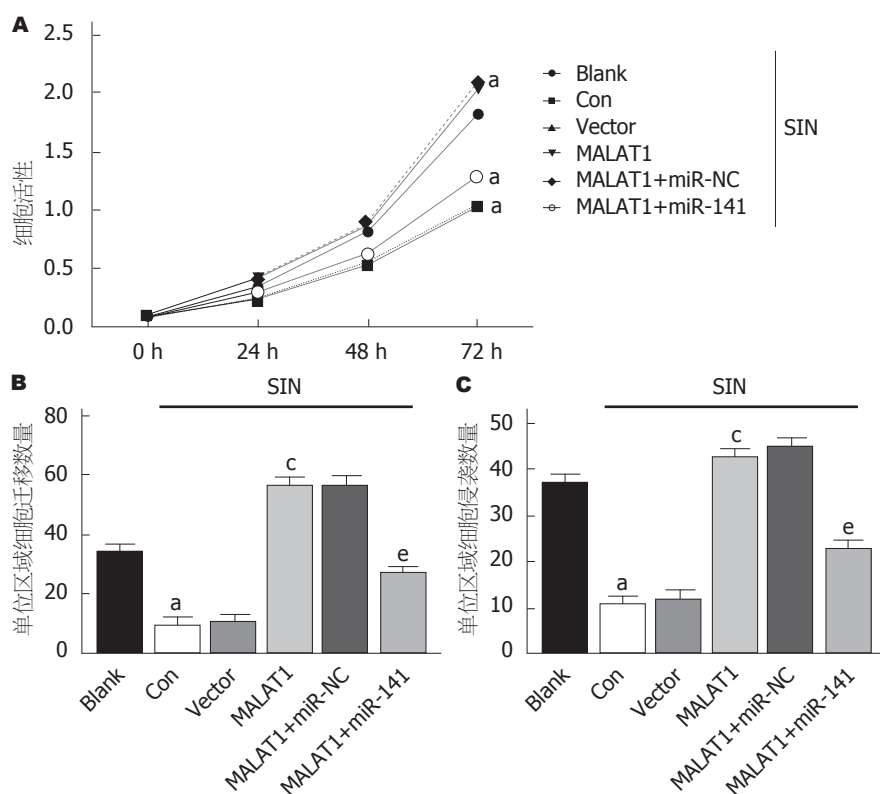


图 6 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响。A: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞活力; B和C: 青藤碱偕同miR-141与MALAT1共转染后AGS细胞迁移和侵袭数目。* $P < 0.05$, 与Blank组比较; * $P < 0.05$, 与Vector组比较; * $P < 0.05$, 与MALAT1+miR-NC组比。

MALAT1是LncRNA家族成员之一, 编码基因定位于染色体11q13.1, 转录本序列长约8 kb, 具有高度保守性^[17]。研究表明MALAT1参与多种癌症的细胞周期进展和肿瘤发生, 包括肝癌、GC、宫颈癌、透明细胞肾癌和食管鳞状细胞癌^[18]。本研究利用脂质体将MALAT1 siRNA转染AGS细胞, 发现MALAT1表达水平明显降低, 而miR-141表达水平明显升高; 且MALAT1敲减后, AGS细胞活力、迁移和侵袭能力均明显降低。说明MALAT1抑制miR-141表达, 促进AGS细胞增殖、迁移和侵袭。

张伯恒等^[10]人研究发现, miR-141可通过下调MMP-2、MMP-9蛋白表达抑制GCSGC-7901细胞增殖和侵袭。文献报道, miR-141在原发性GC组织和GC细胞系(MGC-803、HGC-27、SGC-7901和BGC-823)中低表达, 提示miR-141参与GC的发生发展, 且对细胞增殖的抑制作用^[19]。Chen等^[9]人报道, miR-141通过抑肝癌衍生长因子(HDGF)的表达来抑制GC细胞SGC7901、NUGC-3和MKN45的增殖、集落形成、迁移与侵袭。本研究通过转染miR-141 mimics上调miR-141, 结果发现, AGS细胞增殖、迁移和侵袭均受到抑制。

为明确MALAT1和miR-141对GC AGS细胞影响的作用机制, 利用Starbase在线软件预测miR-141靶基因结合位点, 结果发现, miR-141与MALAT1 mRNA

3'-UTR靶向结合, 并借助双荧光素酶报告基因实验验证MALAT1与miR-141的靶向结合关系。本研究还通过共转染构建同时上调miR-141和MALAT1的AGS, 并加以青藤碱处理, 检测AGS细胞增殖率及迁移、侵袭能力的变化。结果发现, 仅上调MALAT1可以逆转青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用; 同时上调MALAT1和miR-141可部分恢复青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的抑制作用。

总之, 青藤碱能够抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 其作用机制与通过MALAT1靶向调控miR-141有关。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤。青藤碱是一种具有抑制GC功能的中药提取物, 其作用机制尚未明确。

实验动机

本研究旨在探索青藤碱、肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)和miR-141对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 并探讨其作用机制, 以期为青藤碱应用于GC治疗提

供理论基础。

实验目标

本研究目标是探索青藤碱以何种机制抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC治疗奠定理论基础。

实验方法

MTT法用于检测GC细胞的活力, Transwell小室实验用于检测细胞的迁移、侵袭能力。RT-qPCR检测用于检测MALAT1和miR-141相对表达量。Starbase用于预测MALAT1的靶标基因, RT-qPCR和双荧光素酶报告基因实验进一步确认MALAT1与miR-141靶向关系。

实验结果

本研究发现青藤碱以浓度依赖性方式抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭, 抑制MALAT1表达, 促进miR-141表达。回复实验证明青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移。

实验结论

青藤碱通过MALAT1靶向调控miR-141抑制GC细胞增殖、侵袭和迁移, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供理论依据。

展望前景

本研究仅在体外研究了青藤碱对GC细胞增殖、侵袭和迁移的影响, 后续还需增加青藤碱处理活体裸鼠的实验, 观察青藤碱对裸鼠体内肿瘤生长、迁移的影响, 更明确地展现青藤碱的临床应用价值, 为青藤碱应用于GC临床治疗提供更充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Lv Y, Li C, Li S, Hao Z. Sinomenine inhibits proliferation of SGC-7901 gastric adenocarcinoma cells via suppression of cyclooxygenase-2 expression. *Oncol Lett* 2011; 2: 741-745 [PMID: 22848259 DOI: 10.3892/ol.2011.305]
- 4 Liao F, Yang Z, Lu X, Guo X, Dong W. Sinomenine sensitizes gastric cancer cells to 5-fluorouracil in vitro and in vivo. *Oncol Lett* 2013; 6: 1604-1610 [PMID: 24260052 DOI: 10.3892/ol.2013.1592]

- 5 Liu SJ, Lim DA. Modulating the expression of long non-coding RNAs for functional studies. *EMBO Rep* 2018; 19: [PMID: 30467236 DOI: 10.15252/embr.201846955]
- 6 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 7 Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol* 2013; 34: 613-620 [PMID: 23359273 DOI: 10.1007/s13277-013-0658-6]
- 8 宋铁峰, 袁颖, 王会琴, 庄春雨, 王楠, 张同存. 长链非编码RNA MALAT1的研究进展. *生物技术通报* 2016; 32: 20-28 [DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2016.01.005]
- 9 Chen B, Huang T, Jiang J, Lv L, Li H, Xia S. miR-141 suppresses proliferation and motility of gastric cancer cells by targeting HDGF. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 211-218 [PMID: 24276755 DOI: 10.1007/s11010-013-1912-3]
- 10 张伯恒, 张宝辉. miR-141对胃癌细胞SGC-7901增殖、侵袭能力的影响. *解剖科学进展* 2017; 23: 561-564 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.06.00]
- 11 Schwarz RE. Current status of management of malignant disease: current management of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 782-788 [PMID: 25591828 DOI: 10.1007/s11605-014-2707-x]
- 12 Qian L, Xu Z, Zhang W, Wilson B, Hong JS, Flood PM. Sinomenine, a natural dextrorotatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotective through inhibition of microglial NADPH oxidase. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 23 [PMID: 17880684 DOI: 10.1186/1742-2094-4-23]
- 13 Wang Q, Li XK. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 373-376 [PMID: 21109035 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.018]
- 14 Jiang T, Zhou L, Zhang W, Qu D, Xu X, Yang Y, Li S. Effects of sinomenine on proliferation and apoptosis in human lung cancer cell line NCI-H460 in vitro. *Mol Med Rep* 2010; 3: 51-56 [PMID: 21472199 DOI: 10.3892/mm.00000217]
- 15 Zhou L, Luan H, Liu Q, Jiang T, Liang H, Dong X, Shang H. Activation of PI3K/Akt and ERK signaling pathways antagonized sinomenine-induced lung cancer cell apoptosis. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1256-1260 [PMID: 22367396 DOI: 10.3892/mm.2012.798]
- 16 Hong Y, Yang J, Shen X, Zhu H, Sun X, Wen X, Bian J, Hu H, Yuan L, Tao J, Lei P, Shen G. Sinomenine hydrochloride enhancement of the inhibitory effects of anti-transferrin receptor antibody-dependent on the COX-2 pathway in human hepatoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 447-454 [PMID: 22941037 DOI: 10.1007/s00262-012-1337-y]
- 17 Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, Zhang MQ, Sedel F, Jourdain L, Couplier F, Triller A, Spector DL, Bessis A. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *EMBO J* 2010; 29: 3082-3093 [PMID: 20729808 DOI: 10.1038/emboj.2010.199]
- 18 Wang SH, Zhang WJ, Wu XC, Weng MZ, Zhang MD, Cai Q, Zhou D, Wang JD, Quan ZW. The lncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate MCL-1 expression by sponging miR-363-3p in gallbladder cancer. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 2299-2308 [PMID: 27420766 DOI: 10.1111/jcmm.12920]
- 19 Du Y, Xu Y, Ding L, Yao H, Yu H, Zhou T, Si J. Down-regulation of miR-141 in gastric cancer and its involvement in cell growth. *J Gastroenterol* 2009; 44: 556-561 [PMID: 19363643 DOI: 10.1007/s00535-009-0037-7]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩 记, 陈铿煌

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈铿煌, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科 河南省郑州市 450000

郜永顺, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究.

基金项目: 爱惜康卓越外科基金, No.320.2710.1847.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由王依明完成; 病例选择与临床资料整理由黄晶晶、张云飞、陈鹏、闫西忠、孙建刚、樊晓金、韩记及陈铿煌完成; 课题设计、文章修改及审阅由郜永顺完成.

通讯作者: 郜永顺, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路40号, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科. gaoy@szzu.edu.cn 电话: 0371-66279151

收稿日期: 2018-12-22

修回日期: 2019-02-03

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 45000, Henan Province, China

Supported by: Ethicon Excellence Surgery Fund, No.320.2710.1847.

Corresponding author: Yong-Shun Gao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 40 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 45000, Henan Province,

China. gaoy@szzu.edu.cn

Received: 2018-12-22

Revised: 2019-02-03

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract BACKGROUND

Carcinoembryonic antigen (CEA), cancer-associated carbohydrate antigen (CA) 19-9, and CA72-4 are three serum tumor markers that are widely used by clinicians for auxiliary diagnosis and assessment of prognosis of gastric cancer, but their clinical significance in advanced gastric cancer with different differentiation degrees is still controversial and requires the support of strong evidence of evidence-based medicine and in-depth study.

AIM

To analyze the differential expression of CEA, CA19-9, and CA72-4 in the serum of patients with different pathological types of advanced gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was performed of clinical parameters, serum tumor markers, and prognosis data of 111 patients with gastric cancer who were admitted for initial diagnosis and tumor recurrence at Zhengzhou University from January 2013 to October 2017.

RESULTS

The positive rates of CEA, CA19-9, and CA72-4 at the initial diagnosis were significantly higher in the moderately differentiated group than in the poorly differentiated group and the signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma group ($\chi^2 = 6.821$, $P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748$, $P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188$, $P = 0.010$). A

similar trend was observed in case of tumor recurrence ($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$). The differences between the first postoperative test values and the values at tumor recurrence were significantly higher in poorly differentiated cases ($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$).

CONCLUSION

The worse the degree of differentiation, the weaker the expression of serum CEA, CA19-9, and CA72-4, but the positive expression value is higher. These three tumor markers in poorly differentiated adenocarcinoma have lower clinical value in the auxiliary diagnosis and evaluation of tumor recurrence than in moderately differentiated adenocarcinoma.

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

Key Words: Stomach neoplasms; Serum tumor markers; Differentiation

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL. Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 361-366
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.361>

摘要

背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的临床意义是否相同还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究。

目的

分析CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌患者血清中的表达差异。

方法

回顾性分析2013-01/2017-10间在郑州大学第一附属医院就诊的111例胃癌患者临床病例参数、初诊及肿瘤复发后血清肿瘤标志物以及预后资料。

结果

初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 6.821, P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$)。肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$)。三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$)。术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$)。

$= 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$)。肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$)。三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$)。术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$)。

结论

分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达越弱, 但出现肿瘤标志物阳性时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对于差分化胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低。

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

关键词: 胃肿瘤; 血清肿瘤标志物; 分化程度

核心提要: 本文发现, 癌胚抗原、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化程度越差的胃癌中的表达越弱, 但阳性表达时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发临床价值低。

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煌. 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 361-366
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.361>

0 引言

恶性肿瘤是严重危害人民生命健康的重大疾病之一, 是人类的三大死因之一, 全球恶性肿瘤中胃癌发病率为5.7%, 居第五位, 而死亡率为8.2%居第三位^[1]。据全国肿瘤登记中心发布的关于2015年中国癌症统计结果^[2]显示, 我国胃癌发病例数约为67.9万, 其发病例数仅次于肺癌(73.3万)。近年来人们一直在探索希望得到肿瘤出现前或出现早期的特异性客观评价指标。血清肿瘤标记物检测对比其他辅助检查有着简便、低价等诸多优势, 癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度

的进展期胃癌中的临床意义还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究. 本研究通过较大样本的回顾性分析, 探讨血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物对不同分化程度胃癌的早期辅助诊断及预后的评估的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-2017年在郑州大学第一附属医院就诊的胃癌患者, 并通过医学伦理委员会审批(审批号: 2018-KY-16). 共111例, 男性82例, 女性29例, 平均年龄59岁. 采用世界卫生组织(WHO)2010年发布的胃癌病理组织学分型对入组病例进行分型, 将入组病例根据分化程度由高到低分为中分化胃癌组(43例)、低分化胃癌组(45例)及印戒细胞癌、黏液腺癌组(23例)三组, 采用2016年美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟联合制订的第八版胃癌TNM标准对入组病例进行分期.

纳入标准: (1)入组患者治疗前均经病理证实为原发性胃癌. (2)所有患者均行标准D2或扩大D2根治手术治疗, 均达R0切除标准, 术后病理均证实为进展期胃癌. (3)所有入组患者术后均临床诊断为肿瘤复发. (随访患者本院或外院的检查结果, 复查增强CT出现淋巴结转移或其他脏器的转移癌结节, 吻合口狭窄伴强化; MRI、PET等其他检查提示肿瘤复发; 腹水检出脱落癌细胞. 有以上检查定义为肿瘤复发.)

排除标准: (1)合并其他对肿瘤标志物有影响的良性疾病: 盆腔炎、内异症、子宫肌瘤、子宫腺肌症等妇科良性疾病; 肝硬化、胆管炎、肝炎、结肠炎、直肠息肉、肺纤维化、畸胎瘤; 乳腺良性疾病、自身免疫性疾病、妊娠、器官功能衰竭等. (2)合并其他系统的肿瘤患者. (3)神经内分泌肿瘤等特殊分型肿瘤患者不作为入组病例.

1.2 方法 取受检者入院时空腹静脉血2-3 mL, 于2 h内分离血清, 4 h内完成检测. 采用电化学发光法(E170, Roche, 瑞士)在我院检验科协助下测定血清肿瘤标志物值. 三种血清肿瘤标志物检测的参考值为: CEA 0-5.0 ng/mL, CA19-9 0-35.0 U/mL及 CA72-4 0-6.9 U/mL.

统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 非正态分布数据采用Wilcoxon秩和检验, 两两比较采用Bonferroni法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病理特征与胃癌分化程度的相关性分析 中分

化组、低分化组及印戒、黏液腺癌组的临床病理特征见表1. 性别、年龄、神经侵犯、肿瘤大小、pTNM分期在三组间均无统计学意义(术后首次检测时间定为手术后21 d).

2.2 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异性分析 如表2-4所示: 初诊时三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.821, P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$). 肿瘤复发后与初诊时相同, 三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$). CEA、CA19-9及CA72-4的转阳率在三组中表现出与初诊及复发后同样的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$) (注: CA72-4中分化组缺失3例, 低分化组缺失2例, 印戒细胞癌及黏液腺癌组缺失2例).

2.3 三种肿瘤标志物阳性的检测数值在三组间的差异性分析 通过筛选出初诊及复发后此三种肿瘤标志物表达阳性的检测数据并分析得出结果如表5所示. CEA、CA19-9及CA72-4术后首次检查值较肿瘤复发后的差值均表现为在分化差(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$).

3 讨论

CEA、CA19-9及CA72-4是临床中最经常用于胃癌的三个肿瘤标志物, 有研究表明CEA、CA19-9及CA72-4与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移、远处转移相关^[3-5]. 且此三种肿瘤标志物对于评估胃癌患者预后生存状况、预测复发有重要意义, 这三种肿瘤标志物都可能是导致患者存活率下降的危险因素^[6], 术后检测此三种肿瘤标志物尤为重要, 然而有关此三种肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异的研究存在较多争议及研究空白, 因此选用此三种肿瘤标志物作为研究对象.

胃癌患者中, 不同研究报道的血清肿瘤标志物的初诊阳性率不同. 先前的研究报道, 血清肿瘤标志物CEA的初诊阳性率在10.6%-57.6%之间, CA19-9在8.7%-50%之间, CA72-4在18.6%-58%之间^[6-9]. CA72-4在三种肿瘤标志物中阳性率最高. 本研究数据中三种肿瘤标志物的总体阳性率均在此范围内.

本研究排除神经内分泌癌等肿瘤标志物阳性率较低的特殊类型肿瘤. 按肿瘤分化程度的高低分为中分化、低分化及印戒细胞癌、黏液腺癌组三组, 因本单位高分化腺癌患者病例数较少, 术后发生复发转移者则更

表 1 临床病例参数与胃癌分化程度的相关性分析 n (%)

变量	中分化($n = 43$)	低分化($n = 45$)	印戒细胞癌、黏液腺癌($n = 23$)	χ^2/P 值	P 值
年龄(岁)				1.141	0.311
Mean \pm SD	63.26 \pm 8.57	58.31 \pm 12.04	63.65 \pm 8.74		
范围	39–79	30–77	37–74		
性别				3.282	0.194
男	35 (81.4)	33 (73.3)	14 (60.9)		
女	8 (18.6)	12 (26.7)	9 (39.1)		
神经侵犯				0.032	0.984
是	3 (8.6)	4 (9.3)	2 (10)		
否	32 (91.4)	39 (90.7)	18 (90)		
肿瘤大小 (cm)				0.212	0.900
< 6	23 (67.6)	25 (62.5)	13 (65.0)		
≥ 6	11 (32.4)	15 (37.5)	7 (35.0)		
pTNM分期				0.595	0.743
II	14 (32.6)	12 (26.7)	8 (34.8)		
III	29 (67.4)	33 (73.3)	15 (65.2)		

表 2 癌胚抗原在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	25 (58.1)	18 (48.9)	17 (39.5)	26 (60.5)	10 (43.5)	13 (56.5)
低分化	36 (80.0)	9 (20.0)	29 (63.0)	17 (37.0)	27 (77.1)	8 (22.9)
印戒细胞癌、黏液腺癌	19 (82.6)	4 (17.4)	16 (69.6)	7 (30.4)	15 (78.9)	4 (21.1)
χ^2 值	6.821		7.334		8.673	
P 值	0.033		0.026		0.013	

表 3 癌相关糖类抗原19-9在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	20 (46.5)	23 (53.5)	16 (37.2)	27 (62.8)	9 (45.0)	11 (55.0)
低分化	35 (76.1)	11 (23.9)	31 (70.5)	13 (29.5)	28 (82.4)	6 (17.6)
印戒细胞癌、黏液腺癌	18 (78.3)	5 (21.7)	15 (78.3)	8 (34.8)	14 (77.8)	4 (22.2)
χ^2 值	10.748		10.700		9.065	
P 值	0.005		0.005		0.011	

表 4 癌相关糖类抗原72-4在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	19 (47.5)	21 (52.5)	14 (35.0)	26 (65.0)	7 (38.9)	11 (61.1)
低分化	33 (76.7)	10 (23.3)	28 (65.1)	15 (34.9)	21 (77.8)	6 (22.2)
印戒细胞癌、黏液腺癌	16 (76.2)	5 (23.8)	14 (66.7)	7 (33.3)	11 (78.6)	3 (21.4)
χ^2 值	9.188		9.303		8.563	
P 值	0.010		0.010		0.014	

表 5 术后首次至复发的差值在各组间的差异性分析

分组	癌胚抗原		癌相关糖类抗原19-9		癌相关糖类抗原72-4	
	<i>n</i>	mean ± SD	<i>n</i>	mean ± SD	<i>n</i>	mean ± SD
中分化	25	89 ± 213	26	163 ± 217	23	71 ± 123
低分化	16	182 ± 154	13	347 ± 315	13	200 ± 181
印戒细胞癌、黏液腺癌	7	359 ± 356	8	404 ± 209	6	258 ± 126
统计值	<i>F</i> = 4.175		<i>F</i> = 4.167		<i>F</i> = 5.801	
<i>P</i> 值	0.022		0.022		0.006	

少, 因此未设置高分化腺癌组。印戒细胞癌与黏液腺癌的区别在于黏液成分在细胞内还是细胞外, 但同属于分化程度极差的一类胃癌。本研究结果表明: 患者初诊时三种血清肿瘤标志物的阳性率为中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组; 肿瘤复发后也表现出同样的趋势; 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的患者所占百分比为血清肿瘤标志物转阳率, 可反映肿瘤复发后血清肿瘤标志物阳性率较初诊时的升高趋势。而三种血清肿瘤标志物的转阳率也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果。多数研究者认为术前血清CEA在高、中分化组肿瘤显示出了更高的血清CEA阳性率^[4]。少数研究者提出不同甚至完全相反的观点^[10]。对于CA19-9和CA72-4在不同分化程度胃癌中的研究同样存在不同观点。有研究者认为CA19-9和CA72-4的阳性率与肿瘤的分化程度没有明显相关性^[4,11,12]。有关CEA、CA19-9及CA72-4在不同分化程度胃癌中的表达差异性多针对术前血清水平, 而且缺少术后及肿瘤复发后的相关研究, 相对于CEA而言, CA19-9和CA72-4缺乏针对性的研究。本研究通过研究胃癌患者初诊及术后肿瘤复发后的临床资料, 将胃癌按分化程度细化分组, 结果显示初诊、肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出分化越差的肿瘤其血清肿瘤标志物的阳性率越低。患者初诊至肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率的升高度也表现出同样的相关性。考虑分化差的胃癌细胞因缺乏腺腔样结构而导致对肿瘤标志物的低表达。分化差的胃癌(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的血清肿瘤标志物一旦升高, 其检测数值要高于中分化的现象我们认为与脉管内癌栓有关, 分化差的胃癌患者更容易形成脉管内癌栓, 而肿瘤标志物的升高与脉管内癌栓关系密切。更深入解释有待于胃癌分化生物学研究的进一步深入。虽然CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化差的胃癌中的表达阳性率较中分化低, 但是阳性表达时的检测数值往往比中分化要高, 当血清肿瘤标志物出现高数值表达或在手术后出现检测数值较前大幅升高时往往提示肿瘤分化程度较差。综上所述, 临床中不考虑组织病理分型而

单纯依靠血清肿瘤标志物的升高与否来辅助诊断胃癌或评估患者预后生存情况及复发转移情况存在相当程度的假阴性率, 特别对于分化差的胃癌患者而言。

文章亮点

实验背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4是临床中最常用于胃癌的辅助诊断及评估预后的三种血清肿瘤标志物, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异还存在较大分歧, 其对于不同分化程度的胃癌患者的预后评估是否可信度一致仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究。

实验动机

通过对本研究单位胃癌患者临床数据的分析, 拟明确CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异, 进而明确其对胃癌患者的辅助诊断意义, 也有利于对患者的预后进行更准确的评估。

实验目标

通过对入组患者数据进行回顾性分析, 希望找出CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异, 旨在提高对此三种肿瘤标志物的临床认知, 跟准确的评估患者预后。

实验方法

采用回顾性分析方法, 将入组患者分为中分化腺癌组、低分化腺癌组及印戒细胞癌、黏液腺癌组, 分别分析CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在初诊时、肿瘤复发后以及疾病进展过程中的表达差异。

实验结果

经分析发现初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印

戒细胞癌、黏液腺癌组. 肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果. 术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高.

实验结论

本文通过研究CEA、CA19-9及CA72-4 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的表达差异, 得出结论: 分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达较弱, 但阳性表达时的检测数值较高, 此三种肿瘤标志物对于低分化腺癌、印戒细胞癌及黏液腺癌等分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低. 不考虑肿瘤分化程度而单纯依靠肿瘤标志物来辅助诊断胃癌及评估患者预后生存缺乏科学性.

展望前景

由于本研究的样本量相对较小, 研究单位单一, 选择病例时间跨度较小, 故研究结果可能存在局限性, 多中心大数据的研究是未来的发展方向, 有关胃癌肿瘤标志物的研究有待于敏感性和特异性更高的肿瘤标志物的发现.

4 参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

- 3 Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987; 80: 1533-1536 [PMID: 2892272 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.032]
- 4 Wang Q, Yang Y, Zhang YP, Zou Z, Qian X, Liu B, Wei J. Prognostic value of carbohydrate tumor markers and inflammation-based markers in metastatic or recurrent gastric cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 289 [PMID: 25344872 DOI: 10.1007/s12032-014-0289-9]
- 5 Feng F, Sun L, Liu Z, Liu S, Zheng G, Xu G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 58459-58469 [PMID: 27533455 DOI: 10.18632/oncotarget.11248]
- 6 Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17: 26-33 [PMID: 23572188 DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5]
- 7 Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 863-869 [PMID: 26176088]
- 8 葛少华, 张连海, 王晓红, 邢晓芳, 杜红, 胡颖, 李瑛爱, 贾永宁, 林艺, 范彪, 季加孚. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 161-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.017]
- 9 Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, Giovagnoli MR, Mercantini P, Balducci G, Cavallini M. Measuring Intra-gastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability. *Anticancer Res* 2017; 37: 2817-2821 [PMID: 28551616 DOI: 10.21873/anticancer.11632]
- 10 Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 16-21 [PMID: 19688060 DOI: 10.4143/crt.2008.40.1.16]
- 11 Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 239-245 [PMID: 21510322]
- 12 Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 397 [PMID: 25543664 DOI: 10.1186/1477-7819-12-397]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

冯丽伟, 天津医科大学第二医院重症医学科 天津市 300211

冯丽伟, 赵岳, 天津医科大学护理学院 天津市 300070

冯丽伟, 主管护师, 主要从事重症医学科的相关研究.

作者贡献分布: 课题的设计由冯丽伟设计; 文献检索、数据分析由冯丽伟与赵岳完成; 论文写作由冯丽伟完成.

通讯作者: 赵岳, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理学院. yuezhaoh35@hotmail.com
电话: 022-83336901

收稿日期: 2018-12-24

修回日期: 2019-02-02

接受日期: 2019-03-07

在线出版日期: 2019-03-28

Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Li-Wei Feng, Yue Zhao

Li-Wei Feng, Department of ICU, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Li-Wei Feng, Yue Zhao, College of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Yue Zhao, Professor, College of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. yuezhaoh35@hotmail.com

Received: 2018-12-24

Revised: 2019-02-02

Accepted: 2019-03-07

Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

In clinical work, probiotics are often used to treat

ulcerative colitis (UC). However, it is unclear how and at which stage probiotics play a role in the treatment of UC.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of probiotics *vs* placebo in the treatment of UC.

METHODS

PubMed, EMBASE, Cochrane Library, WanFang Database, and the Chinese Biomedical Database were searched. Data were extracted and selected using strict criteria.

RESULTS

Fourteen randomized controlled trials (RCTs) involving a total of 869 participants to investigate the effects of probiotics ($n = 465$) *vs* placebo ($n = 404$) on UC were included, of which nine evaluated the remission rate, and five estimated the recurrence rate. Compared with the placebo group, the remission rate of UC patients who received probiotics was significantly better (relative risk = 1.36; 95% CI: 1.11-1.66, $P = 0.002$). When comparing the recurrence rate of UC between the probiotics and placebo groups, it was found that there was a significant heterogeneity ($P = 0.09$, $I^2 = 72\%$). Subgroup analysis showed that probiotics alone were better than placebo ($P = 0.004$), while combined with others drugs, there was no significant between the probiotics and placebo groups ($P = 0.95$). Four RCTs compared the safety, which showed that there was no significant difference between the two groups ($P = 0.86$).

CONCLUSION

Probiotics have better effects in UC maintenance therapy than placebo. However, with regard to the recurrence rate of UC, probiotics alone have benefits in UC than placebo, while combined with other drugs, probiotics are

not better than placebo.

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

Key Words: Probiotics; Placebo; Ulcerative colitis; Meta-analysis

Feng LW, Zhao Y. Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 367-375
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/367.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.367>

摘要 背景

临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论。

目的

采用Meta分析的方法比较益生菌与安慰剂在成人UC中的疗效及安全性。

方法

检索PubMed, EMBASE, Cochrane Library, 万方数据库, 中国知网数据库中有关益生菌与安慰剂在UC治疗中的随机对照试验研究(randomized controlled trials, RCTs)。

结果

14项RCTs共计869例患者纳入本研究。其中, 关于UC诱导缓解的研究有9项RCTs, 关于维持治疗的有5项RCTs。比较其在UC诱导缓解中的作用, 发现益生菌对比安慰剂的缓解率分别为45.5%、34.7%, $RR = 1.36$, 95%CI: 1.11-1.66, 二者有统计学意义($P = 0.002$), 各研究之间不存在异质性($\chi^2 = 11.81$, $P = 0.16$, $I^2 = 32\%$); 比较其在UC维持治疗中的作用, 发现各研究间存在异质性($P = 0.09$, $I^2 = 72\%$), 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效($P = 0.004$), 而益生菌联合应用其他药物(5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤)与安慰剂联合其他药物相比, 无统计学意义($P = 0.95$); 比较益生菌与安慰剂在UC治疗中的安全性, 发现二者副作用相近, 分别为23.1%、15.3%, 二者比较无统计学意义($P = 0.86$)。

结论

在UC诱导缓解中, 无论单独应用益生菌还是益生菌联合其他药物的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌无明显优势; 二者在UC治疗中的安全性相近。

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

关键词: 益生菌; 安慰剂; 溃疡性结肠炎; Meta分析

核心提要: 临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论。本Meta分析通过比较益生菌与安慰剂在UC缓解诱导与维持治疗的疗效及安全性, 以期对益生菌在UC临床中的合理应用提供依据。

冯丽伟, 赵岳. 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 367-375

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/367.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.367>

0 引言

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性的免疫介导的肠道疾病, 主要累及大肠, 其病因不清, 目前认为其发病主要与环境、遗传、肠道内环境紊乱、自身免疫有关^[1]。常规的治疗药物主要包括: 氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、生物制剂及糖皮质激素等。临床工作中, 常加用益生菌来治疗UC^[2-8], 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论。本Meta分析通过比较益生菌与安慰剂在UC缓解诱导与维持治疗的疗效及安全性, 以期对益生菌在UC临床中的合理应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 检索外文数据库: PubMed, EMBASE, Cochrane library, 万方数据库和中国知网数据库(检索年限截止至2018-08)。联合使用主题词或关键词: ulcerative colitis、probiotic、Lactobacillus、Bifidobacterium、Escherichia coli、VERSUSL#3、placebo、UC、益生菌、微生态制剂、乳杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌。

纳入标准: (1) 益生菌用于UC活动期诱导缓解和(或)维持缓解的随机对照试验研究(controlled trials, RCTs); (2) 成年人; (3) 试验包括益生菌组和安慰剂组; (4) 对重复研究纳入最新发表者; (5) 有统一且明确的诊断标准; (6) 能查阅全文的文献; (7) 提供患者结局和测量方法; (8) 语种为英语或汉语。

排除标准: (1) 非RCTs研究; (2) 文献综述、会议简报、仅有摘要的文章; (3) 研究对象为妊娠哺乳期妇女或儿童; (4) 益生菌对UC术后储袋炎作用的研究; (5) 未提供患者结局和测量方法。

1.2 方法 主要结局指标对于UC活动期是诱导缓解率;

对于UC缓解期是临床复发率;次要结局指标为临床不良反应的对比。

缓解的定义是指患者无便血症状,内镜下黏膜无明显溃疡、糜烂、颗粒样增粗等改变。临床缓解主要依据:CAI(Clinical activity index scores)评分及内镜下表现。

文献资料提取和质量评价:文献纳入、数据提取和试验质量评价均由2名作者根据文献纳入和排除标准独立完成并交叉核对,如有异议向第三方咨询,讨论并取得最终一致。文献的质量评价使用Cochrane Handbook 5.10^[9]中的偏倚风险评估(assessing risk of bias)工具。同时采用Jadad评分进行文献质量评价:(1)随机分配方法是否正确;(2)双盲法的应用是否恰当;(3)退出与失访的记录,共5分,≥3分的文献纳入本研究中。

统计学处理 应用Cochrane协作网提供的RevMan 5.30软件进行Meta分析,计数资料计算RR值及其95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。纳入研究间异质性的分析采用 χ^2 检验, $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,认为各研究间无异质性,采用固定效应模型进行合并;二者中任一不符合条件,则采用随机效应模型进行合并。对存在异质性的研究行亚组分析。绘制漏斗图监测发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及文献质量 初步检索共获得国内外文献1657篇,其中中文348篇,英文1309篇。通过阅读文题及摘要,排除综述、评论、重复研究、动物实验、会议报告、病案报道、仅有摘要及非RCTs后得到20篇文献;阅读全文,根据纳入和排除标准进行筛选并剔除不符合要求的文献^[10-15],最终得到14篇RCTs^[16-29](表1),包括9篇为UC活动期诱导缓解治疗,5篇为UC缓解期维持缓解治疗。所有入选文献均有明确的诊断、纳入和排除标准,9篇采用随机数字表法产生随机序列,8篇实施中心隐藏,8篇采用双盲法,14篇文献随访均描述完整;根据Jadad评分,5分5篇,4分6篇,3分3篇。

2.2 益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效比较 总诱导缓解率共9项研究^[16-24]评价了益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效,均以诱导缓解率作为结局指标。有4项研究^[16,17,23,24]联合了其他药物(包括联合5-ASA、SASP、激素、免疫抑制剂和环丙沙星),5项研究^[18-22]单用益生菌与安慰剂进行比较。研究中益生菌制剂包括:长双歧杆菌^[16,17,22]、VSL#3^[18,20,21]和大肠杆菌^[19]。异质性检验显示,各研究之间不存在异质性($\chi^2 = 11.81$, $P = 0.16$, $I^2 = 32\%$)。采用固定效应模型显示:益生菌组诱导缓解率为45.5%,安慰剂组诱导缓解率为34.7%,益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效高于安慰剂对照组($RR = 1.36$, 95%CI: 1.11-1.66, $P = 0.002$)(图1)。

2.3 益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效比较

2.3.1 总维持缓解率: 共有5项研究^[23-29]评价了益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效,均以疾病复发率作为结局指标。3项研究^[23,28,29]联合了其他药物(包括联合5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤),2项研究^[26,27]为单独用药。研究中益生菌制剂包括:大肠杆菌^[23]、双歧杆菌^[26,27]、乳酶生+酪酸梭菌+马铃薯杆菌(三联)^[28]、短双歧杆菌^[29]。异质性检验显示,各研究之间存在异质性($\chi^2 = 14.06$, $P = 0.007$, $I^2 = 72\%$)(图2),采用随机效应模型显示:益生菌对UC缓解期维持缓解的疗效与安慰剂对照组相似($RR = 1.16$, 95%CI: 0.98-1.38, $P = 0.09$)。

2.3.2 亚组分析: 按是否联合用药进行亚组分析:联合用药组比较发现,各研究间不存在异质性($\chi^2 = 0.00$, $P = 1.00$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型显示:益生菌对UC维持缓解的疗效与安慰剂对照组相似(61.8%:66.4%, $RR = 0.95$, 95%CI: 0.80-1.12, $P = 0.55$);单独用药组中,各研究之间不存在异质性($\chi^2 = 0.98$, $P = 0.32$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型显示:益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效显著高于安慰剂对照组(48.6%比7.4%, $RR = 7.00$, 95%CI: 1.85-26.56, $P = 0.004$)(图3)。

2.4 益生菌与安慰剂在UC治疗的安全性 共有4项研究^[19,21,27,28]报告了治疗期间的不良反应情况。常见不良反应包括腹胀、腹部不适、腹泻、恶心、呕吐、头晕、头痛、干咳等,未见严重不良反应,大部分患者用药数日后不适症状可自行消失。异质性检验显示,各研究之间不存在异质性($\chi^2 = 1.26$, $P = 0.74$, $I^2 = 0\%$)。采用随机效应模型分析。分析显示益生菌组不良反应发生率为23.1%,安慰剂对照组为15.3%,两组间无明显差异($RR = 0.96$, 95%CI: 0.64-1.45, $P = 0.86$)(图4)。

2.5 发表偏倚分析 对益生菌与安慰剂在UC活动期诱导缓解的疗效作漏斗图分析(图5),图示左右基本对称,提示发表性偏倚较小。对益生菌与安慰剂在UC缓解期维持缓解的疗效分析纳入文献较少(≤5个),故未作发表偏倚分析。

3 讨论

UC是一种慢性非特异炎症的肠道疾病,病程迁延、易反复,给患者和社会造成沉重的负担^[30]。理想的治疗方案应该是尽快的诱导疾病缓解、减少复发,且副作用低。目前常规的治疗药物主要包括:氨基水杨酸制剂、免疫抑制剂、生物制剂及糖皮质激素类。近期的一些研究结果显示,益生菌在UC的治疗中作用显著^[10-13,31-33],值得临床推广。益生菌可能在以下几个方面发挥作用:(1)调节Th₁/Th₂细胞平衡促进机体的免疫功能^[2,3,33];(2)改善肠道的内环境,抑制致病菌的过度生长^[4,5,34];(3)抑制NF-

表 1 纳入文献的基本资料

参考文献	病例数(益生菌/安慰剂)	益生菌组	安慰剂组	结果(益生菌/安慰剂)	疗程(wk)	Jadad评分
Kato等 ^[16] 2004	20 (10/10)	双歧杆菌发酵乳+	安慰剂 + SASP	缓解(4/3)	12	4
日本		SASP或5-ASA	或5-ASA			
Furrie等 ^[17] 2005	18 (9/9)	长双歧杆菌+激素, 免	安慰剂+激素, 免疫抑制剂或	缓解(5/3)	4	5
英国		疫抑制剂或5-ASA	5-ASA			
Sood等 ^[18] 2009	147 (77/70)	VSL#3	安慰剂	缓解(25/7)	12	5
印度						
Matthe等 ^[19] 2010	57 (46/11)	大肠杆菌1917	安慰剂	缓解(20/3)	8	4
德国						
Ng等 ^[20] 2010	28 (14/14)	VSL#3	安慰剂	缓解(7/5)	8	3
英国						
Tursi等 ^[21] 2010	144 (71/73)	VSL#3	安慰剂	缓解 (31/23)	8	4
意大利						
Tamaki等 ^[22] 2015	47 (24/23)	长双歧杆菌536	安慰剂	缓解(15/12)	8	5
日本						
Petersen等 ^[23]	40 (19/21)	环丙沙星(1 wk)+大	环丙沙星(1周)+安慰剂+常规	缓解(13/16)	8	4
2014 丹麦		肠杆菌Nissle1917+	治疗			
		常规治疗				
Hengameh等 ^[24]	40 (19/21)	环丙沙星(1 wk)+大	环丙沙星(1 wk)+安慰剂	缓解(14/15)	8	5
2016 丹麦		肠杆菌Nissle1917				
Kruis等 ^[25] 1997	103 (50/53)	大 肠 杆 菌 1 9 1 7 +	安慰剂 + 5-ASA	复发(8/6)	12	3
德国		5-ASA				
Cui等 ^[26] 2004	30 (15/15)	双歧杆菌二联活菌	安慰剂 (淀粉)	复发(3/14)	8	3
中国						
Wildt等 ^[27] 2011	32 (20/12)	双歧杆菌	安慰剂	复发 (15/11)	52	5
丹麦						
Yoshimatsu等 ^[28]	46 (23/23)	乳 酶 生 、 酪 酸 梭	安慰剂+美沙拉嗪	复发(7/10)	48	4
2015 日本		菌、马铃薯杆菌(三	或氢化波尼松			
		联菌)+美沙拉嗪或	或硫唑嘌呤			
		氢化波尼松或硫唑				
		嘌呤				
Matsuoka等 ^[29]	82 (43/39)	短双歧杆菌+5-ASA	安慰剂+5-ASA	复发(22/19)	48	4

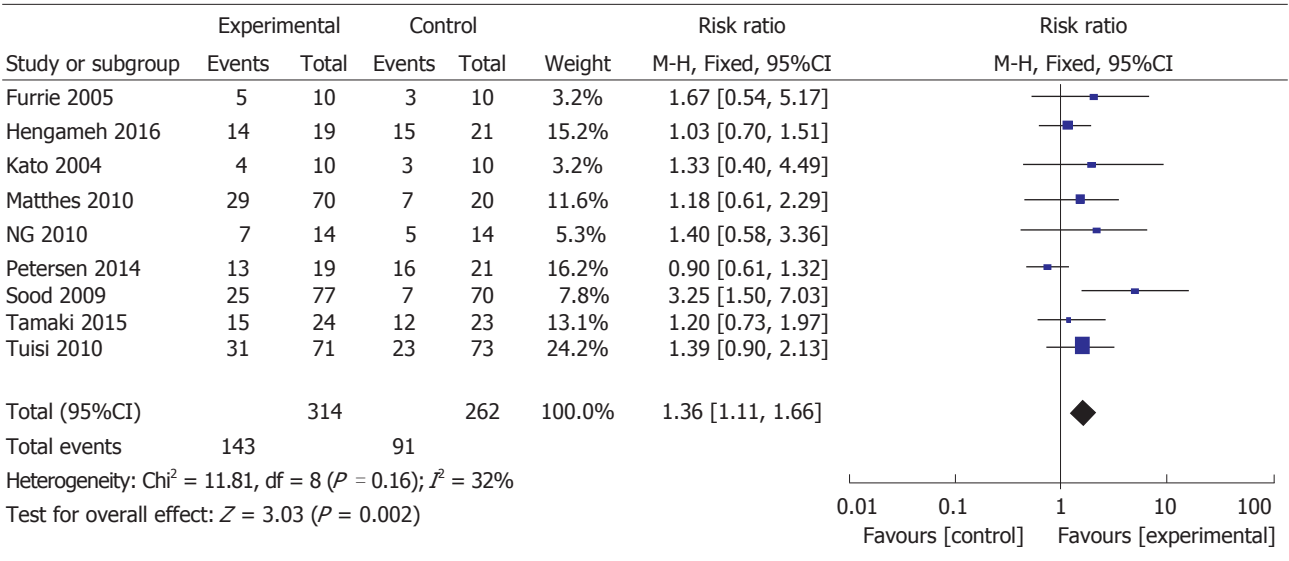


图 1 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎活动期诱导缓解的疗效比较.

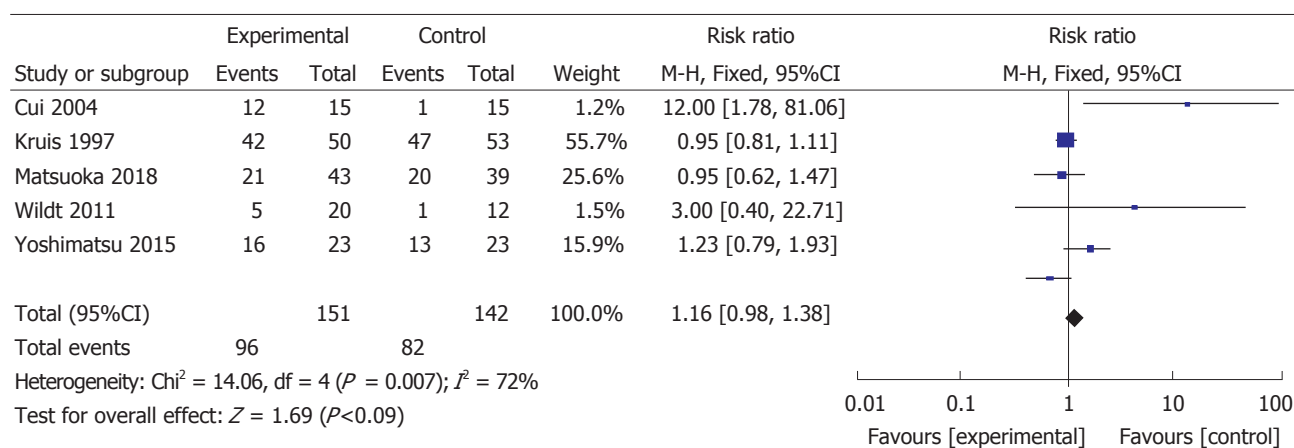


图 2 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎缓解期维持缓解的疗效比较.

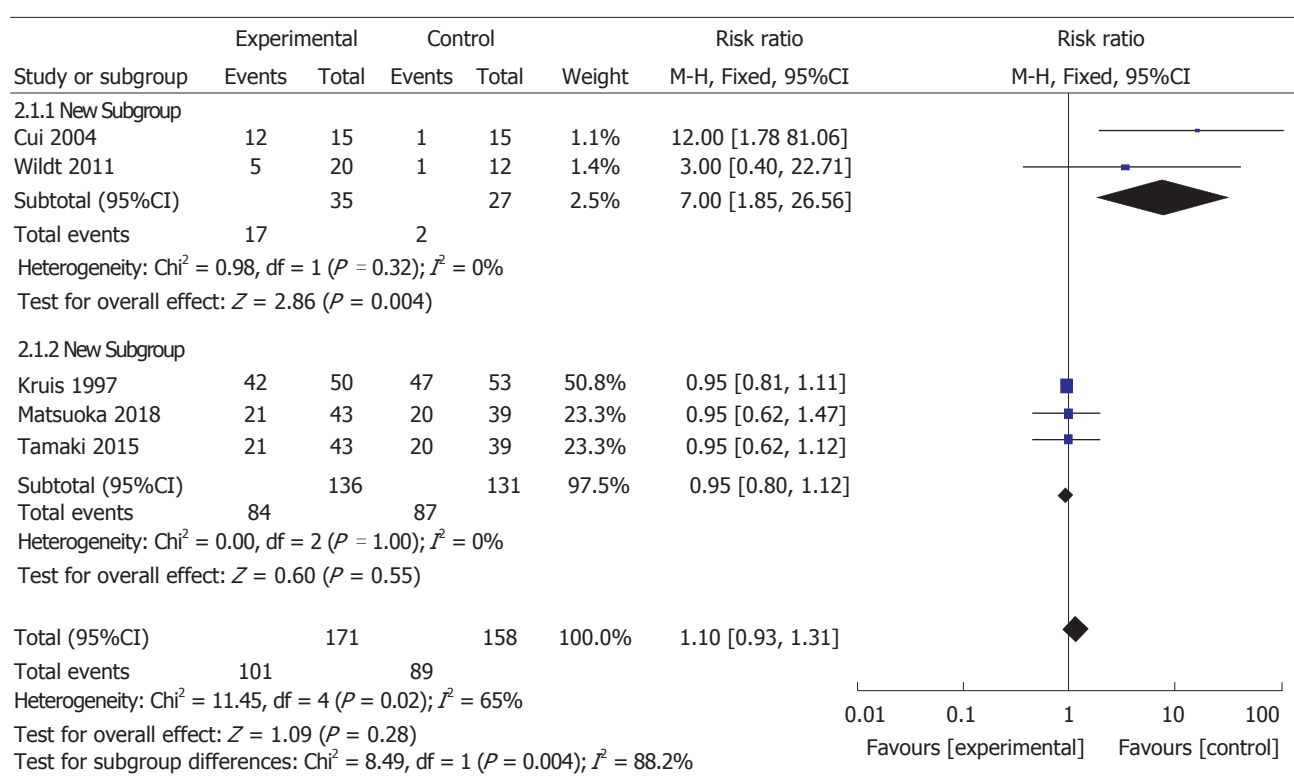


图 3 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎缓解期维持缓解的疗效比较 (亚组分析).

κ B通路, 下调细胞中炎性介质的分泌, 减少炎症反应^[21]; (4)改善肠道黏膜屏障^[6,7]等. 但各研究中存在益生菌应用的种类、剂量、疗程不一样, 选择病人的病变程度各异, 故很难得出令人信服的结论. 为了说明益生菌在UC治疗中是否真正发挥作用, 有必要将益生菌与安慰剂在UC治疗各阶段的疗效进行比较, 以期为益生菌在UC临床治疗中的合理应用提供依据.

关于益生菌治疗UC的Meta分析并不少见, 但他们大部分主要是比较益生菌与其他药物, 如水杨酸制剂在UC治疗中的作用^[34,35], 实际操作中无论是UC的诱导

缓解治疗还是维持治疗很少单用益生菌而不用其他药物, 而临床医生往往习惯性的加用益生菌来治疗UC. 本Meta分析发现: 在UC的活动期诱导缓解治疗中, 共9项结果纳入本研究中, 各研究间不存在异质性($\chi^2 = 11.81$, $P = 0.16$, $I^2 = 32\%$), 采用固定效应模型显示, 益生菌组诱导缓解率为45.5%, 安慰剂组诱导缓解率为34.7%, 益生菌对UC活动期诱导缓解的疗效高于安慰剂对照组($P = 0.002$); 在UC的缓解期维持缓解治疗中, 各研究间异质性明显($\chi^2 = 14.06$, $P = 0.007$, $I^2 = 72\%$), 考虑与单独用益生菌和益生菌联合其他药物后的效果差异明显有

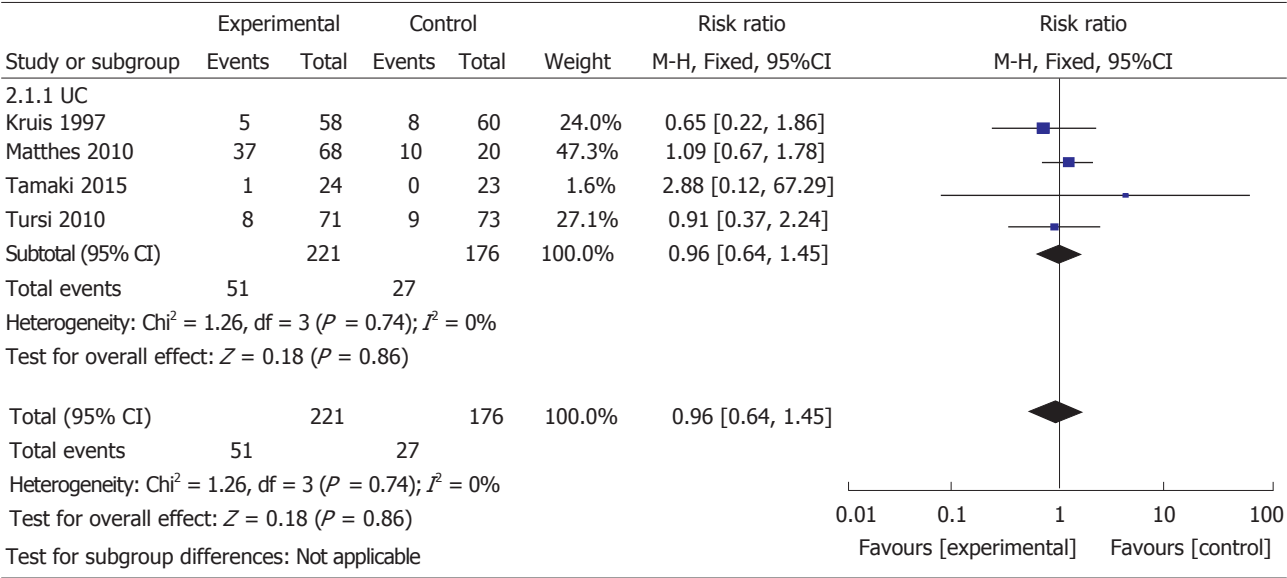


图 4 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎治疗中的副作用比较.

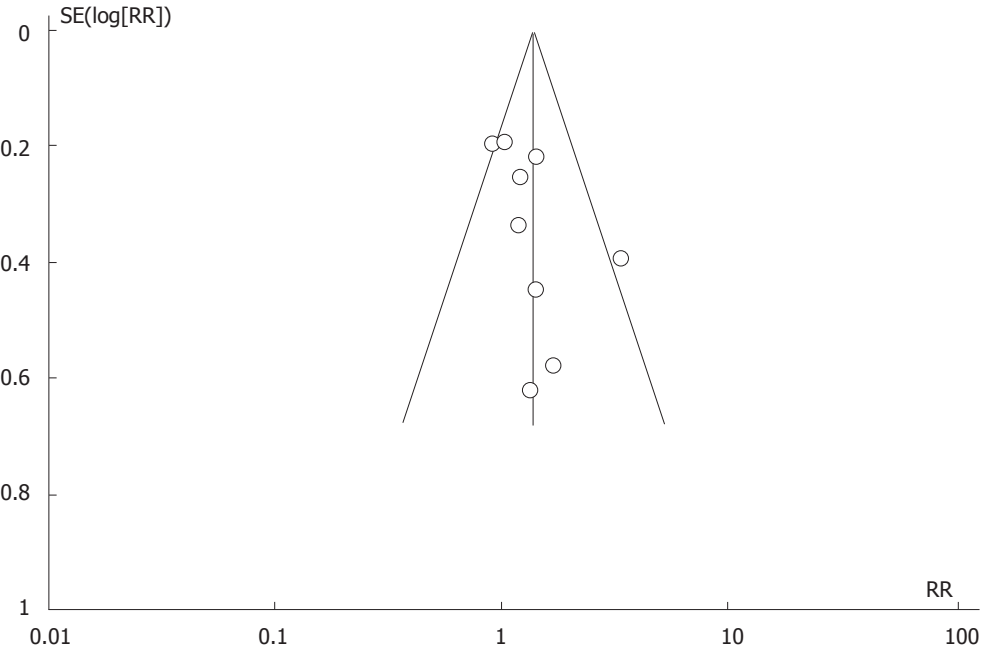


图 5 益生菌与安慰剂在溃疡性结肠炎活动期诱导缓解的疗效比较(漏斗图).

关. 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效($P = 0.004$), 而益生菌联合应用其他药物与安慰剂联合其他药物相比无统计学意义($P = 0.95$).由上述结果可以得出以下结论: 在UC诱导缓解治疗中, 应用益生菌的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌联合其他药物无明显优势. 本Meta分析为益生菌用于UC的治疗提供了循证学依据.

临床应用中普遍认为益生菌的副作用较小, 本研究的结果也充分证明了这一观点. 共有4项研究报告了

治疗期间的不良反应情况, 报告的不良反应主要为胃肠道反应, 占总不良反应的85.7%(其中腹胀占50%、腹泻28.6%、恶心呕吐7.1%), 神经精神症状, 占总不良反应的21.3%(其中头晕占14.2%、头痛7.1%), 及呼吸道症状(干咳7.1%). 但4项纳入的研究中有1项^[23]为益生菌联合其他药物(5-ASA)治疗, 所引起的副作用不能单纯归因于益生菌所致. 且研究发现: 绝大多数患者都能耐受, 不需停药, 用药数日后症状可自行缓解. 结果分析显示: 益生菌组与安慰剂组的不良反应分别为23.1%和15.3%, 两组间无明显差异($P = 0.86$).

此外, Palumbo等^[36]的一项研究发现: 长疗程(2年)的美沙拉嗪联合乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌, 用于治疗活动期UC诱导缓解, 效果显著。因此, 长疗程的益生菌治疗UC的效果值得进一步研究。另一项研究结果提示^[37]: 益生菌可以调节UC小鼠模型的脑-肠轴, 改变小鼠的行为, 从而起到治疗UC的作用。这些均提示益生菌在UC的治疗中发挥了积极的作用, 值得进一步研究。

总之, 本Meta分析表明: 益生菌在UC急性诱导缓解期时应用作用明显; 在缓解维持期时, 在不同时应用其他药物时, 作用较安慰剂效果好, 如果联合应用其他常用的治疗UC药物时, 则无明显益处。但目前仍存在诸多问题, 期待更多中心、大样本的临床RCT研究的出现来进一步证实此结论。

文章亮点

研究背景

临床工作中, 常加用益生菌来治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 但其在UC的治疗中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用, 目前尚无定论。

研究动机

揭示益生菌在成人UC中的疗效及不良反应。

实验目标

揭示益生菌在成人UC中到底发挥多大的作用、在哪一阶段起作用。

实验方法

采用Meta分析的方法比较益生菌与安慰剂在成人UC中的疗效及安全性。

实验结果

14项RCTs共计869例患者纳入本研究。其中, 关于UC诱导缓解的研究有9项RCTs, 关于维持治疗的有5项RCTs。比较其在UC诱导缓解中的作用, 发现益生菌对比安慰剂的缓解率分别为45.5%、34.7%, 二者有统计学意义; 比较其在UC维持治疗中的作用, 发现各研究间存在异质性($P = 0.09$, $I^2 = 72\%$), 进一步亚组分析发现, 单独应用益生菌较单独应用安慰剂有效($P = 0.004$), 而益生菌联合应用其他药物(5-ASA、美沙拉嗪、激素和硫唑嘌呤)与安慰剂联合其他药物相比, 无统计学意义($P = 0.95$); 比较益生菌与安慰剂在UC治疗中的安全性, 发现二者副作用相近, 分别为23.1%、15.3%, 二者比较无统计学意义。

实验结论

本研究发现, 在UC诱导缓解中, 无论单独应用益生菌还是益生菌联合其他药物的作用比安慰剂效果好; 在UC维持治疗中, 单用益生菌的作用比安慰剂效果好, 但合用其他药物时, 益生菌无明显优势; 二者在UC治疗中的安全性相近。

展望前景

本研究为UC的治疗过程中, 合理应用益生菌提供了一定的循证学依据。

4 参考文献

- 1 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 2 Kawashima T, Hayashi K, Kosaka A, Kawashima M, Igarashi T, Tsutsui H, Tsuji NM, Nishimura I, Hayashi T, Obata A. Lactobacillus plantarum strain YU from fermented foods activates Th1 and protective immune responses. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 2017-2024 [PMID: 21893216 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.08.013]
- 3 Pontier-Bres R, Munro P, Boyer L, Anty R, Imbert V, Terciolo C, André F, Rampal P, Lemichez E, Peyron JF, Czerucka D. Saccharomyces boulardii modifies Salmonella typhimurium traffic and host immune responses along the intestinal tract. *PLoS One* 2014; 9: e103069 [PMID: 25118595 DOI: 10.1371/journal.pone.0103069]
- 4 Lawton EM, Ross RP, Hill C, Cotter PD. Two-peptide lantibiotics: a medical perspective. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7: 1236-1247 [PMID: 18220976]
- 5 Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L. Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards Salmonella enterica serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res Microbiol* 2006; 157: 241-247 [PMID: 16266797 DOI: 10.1016/j.resmic.2005.09.002]
- 6 Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 541-548 [PMID: 26459590 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.159]
- 7 Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, Carlsson A, Akkermans LM, Söderholm JD. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 772-783 [PMID: 23957603 DOI: 10.1111/apt.12451]
- 8 Boudeau J, Rich C, France CF. Escherichia coli strain Nissle 1917 inhibits adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive E. coli isolated from a Crohn's disease patient. *Gastroenterology* 2001; 120(suppl): A190
- 9 Higgins JP, Green S eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0[updated March 2011][S/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011
- 10 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine

- for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639 [PMID: 10466665]
- 11 Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623 [PMID: 15479682 DOI: 10.1136/gut.2003.037747]
 - 12 Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI126-PI131 [PMID: 15507864]
 - 13 Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574 [PMID: 16696804 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x]
 - 14 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
 - 15 Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 327-334 [PMID: 22150569 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x]
 - 16 Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A, Arakawa Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141 [PMID: 15569116 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x]
 - 17 Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-249 [PMID: 15647189]
 - 18 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
 - 19 Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 13 [PMID: 20398311 DOI: 10.1186/1472-6882-10-13]
 - 20 Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, Stagg AJ, Knight SC. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1286-1298 [PMID: 20155842]
 - 21 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini C, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca N, Di Giulio E, Luzzo F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annesse V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
 - 22 Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, Sono K, Osamura A, Nakamura K, Aoki H, Tsuda Y, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5985-5994 [PMID: 26019464 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5985]
 - 23 Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjær SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1498-1505 [PMID: 24972748 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.001]
 - 24 Mirsepasi-Lauridsen HC, Halkjaer SI, Mortensen EM, Lydolph MC, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA, Petersen AM. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* are associated with intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Sci Rep* 2016; 6: 31152 [PMID: 27686530 DOI: 10.1038/srep31152]
 - 25 Kruis W, Schütz E, Frick P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858 [PMID: 9354192]
 - 26 Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, Yoshimura N, Hibi T. Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1910-1919 [PMID: 29450747 DOI: 10.1007/s10620-018-4946-2]
 - 27 Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521-1525 [PMID: 15133865]
 - 28 Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 115-121 [PMID: 21453880 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.11.004]
 - 29 Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hisatsune H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc* 2016; 28: 67-74 [PMID: 26418574 DOI: 10.1111/den.12553]
 - 30 郑香云, 蒋平, 吴昊, 邵晓晓, 胡定元, 姜立佳, 林秀清, 李士林, 蒋益. 诱骗受体及护骨素基因多态性与溃疡性结肠炎的关系. *中华内科杂志* 2014; 53: 521-526 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.07.006]
 - 31 Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: 1-22 [PMID: 22161412 DOI: 10.1002/14651858.CD007443.pub2]
 - 32 Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271]
 - 33 Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 21-35 [PMID: 24280877 DOI: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be]
 - 34 Jiang Y, Zhang ZG, Qi FX, Zhang Y, Han T. Comparison of maintenance effect of probiotics and aminosalicylates on ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2: 34-41 [PMID: 29063023 DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.07.002]
- 35 卢俊, 吴建新. 溃疡性结肠炎缓解期单独服用益生菌制剂维持治疗的评价. *临床内科学* 2008; 26: 32-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2009.01.012]
- 36 Palumbo VD, Romeo M, Marino Gammazza A, Carini F, Damiani P, Damiano G, Buscemi S, Lo Monte AI, Gerges-Geagea A, Jurjus A, Tomasello G. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 372-377 [PMID: 27623957 DOI: 10.5507/bp.2016.044]
- 37 Emge JR, Huynh K, Miller EN, Kaur M, Reardon C, Barrett KE, Gareau MG. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G989-G998 [PMID: 27056723 DOI: 10.1152/ajpgi.00086.2016]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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。

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

刘莹, 郭欣, 王维, 中国人民解放军第903医院肿瘤内科 浙江省杭州市 310000

毛青青, 中国人民解放军第903医院消化科 浙江省杭州市 310000

刘莹, 住院医师, 研究方向为肿瘤内科化疗及姑息治疗.

通信作者: 毛青青, 住院医师, 310000, 浙江省杭州市西湖区灵隐路14号, 中国人民解放军第903医院消化科. tanqing89669936@163.com

收稿日期: 2018-12-06

修回日期: 2019-01-22

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-28

Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Ying Liu, Qing-Qing Mao, Xin Guo, Wei Wang

Ying Liu, Xin Guo, Wei Wang, Department of Oncology Medicine, 903 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Qing-Qing Mao, Department of Gastroenterology, 903 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qing-Qing Mao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, 903 Hospital of Chinese People's Liberation Army, 14 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. tanqing89669936@163.com

Received: 2018-12-06

Revised: 2019-01-22

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-28

Abstract BACKGROUND

Colon cancer is one of the most common malignant tumors in clinical practice. Surgery and chemotherapy are the main treatments. About 50% of patients with stage III colon cancer still have metastasis and recurrence after radical operation, so the long-term survival rate of patients with colon cancer has been low. Studies have shown that XELOX regimen as a first- or second-line treatment for colon cancer has less clinical efficacy than intravenous drip of 5-FU/FA, but XELOX regimen combined with bevacizumab as a first-line treatment can improve the progression-free survival of patients with metastatic colon cancer undergoing chemotherapy.

AIM

To study the effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect, and quality of life in patients with colon cancer.

METHODS

Sixty patients undergoing postoperative chemotherapy for colon cancer at our hospital were selected from May 2015 to May 2017. The subjects were divided into either a control group or a study group according to the order of grouping. The patients in the control group were treated with XELOX regimen alone, and the patients in the study group were treated with XELOX regimen plus bevacizumab. The clinical efficacy, quality of life score, and toxicity of the two groups were evaluated and compared. The levels of T lymphocyte subsets (CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} , and NK) in peripheral blood were detected before and after treatment.

RESULTS

After treatment, the total effective rate of the observation

group was 90.00%, which was significantly higher than that of the control group (76.67%). The clinical effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} , NK in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment. The scores of somatic, emotional, social, and cognitive abilities and role function in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the observation group was 13.33%, which was significantly lower than that in the control group (50.00%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

XELOX chemotherapy combined with bevacizumab has a good effect in colon cancer patients, and can effectively inhibit the proliferation of colon cancer cells, significantly improve the immune system function, reduce the side effects of chemotherapy, and improve the quality of life of patients.

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

Key Words: XELOX chemotherapy; Bevacizumab; Targeted therapy; Colon cancer; Immune function

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W. Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 376-381
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/376.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.376>

摘要

背景

结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一, 对其的治疗以手术和化疗为主. 约有50%以上的III期结肠癌患者, 在根治术后任然出现转移、复发, 因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低. 有研究表明XELOX方案作为结肠癌治疗一线、二线药物, 临床疗效不及静脉滴注5-FU/FA; 但在联合贝伐单抗作为一线治疗药物, 可提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期. 本研究观察了XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响, 为临床寻求高效低毒的结肠癌治疗方式, 提高结肠癌病人的生存率及生活质量, 提供更多的临床数据.

目的

研究XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响.

方法

本次研究对象共60例, 选取于中国人民解放军第903

医院肿瘤科2015-05/2017-05收治的结肠癌术后化疗患者, 所选研究对象按入组顺序经数字随机表法分为两组. 对照组应用XELOX 方案, 观察在此基础上联合贝伐单抗治疗. 对两组患者化疗后的临床疗效、生存质量评分及毒副反应进行评定比较, 并检测治疗前后患者外周血T淋巴细胞亚群[CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]细胞水平情况.

结果

两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%, 观察组临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$), 观察组治疗后 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、NK水平显著高于对照组; 观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组($P < 0.05$), 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组, 观察组生存治疗显著优于对照组($P < 0.05$), 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

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

关键词: XELOX化疗方案; 贝伐单抗; 靶向; 结肠癌; 免疫功能

核心提要: XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效, 能有效抑制结肠癌细胞的增值, 能显著改善患者免疫系统功能, 并减少化疗的毒副作用, 提高患者生存质量.

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维. XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 376-381

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/376.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.376>

0 引言

随着现代人们生活方式和饮食结构的改变, 结肠癌的发病率呈现明显的上升趋势. 结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一, 对其的治疗以手术和化疗为主^[1]. 应用化疗而伴生的毒副作用会使患者出现多种不良反应, 给患者带来极大的痛苦和负担^[2]. 目前临床以结肠癌根治术结合术后化疗对该病进行治疗, 但化疗带来毒副作用会造成消化道反应及骨髓移植等多种不良反应, 临床采取化疗

药物引发的耐药性及化疗药物产生的毒副作用一直是相关学者重点关注的难题^[3,4]。因而寻求高效低毒的结肠癌治疗方式对提高结肠癌病人的生存率及生活质量具有重大意义。本研究观察了XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究对象共60例,选取于中国人民解放军第903医院肿瘤科2015-05/2017-05收治的结肠癌术后化疗患者,所选研究对象按入组顺序经数字随机表法分为两组,观察组和对照组各30例。本研究均在患者知情同意下进行。观察组30例中,男17例,女13例,年龄32-69岁,平均年龄48.37岁±7.82岁,9例未分化癌、7例腺癌、14例黏液腺癌,TNM病理分期:IIIA期9例,IIIB期15例,IIIC期6例;对照组30例,男16例,女14例,年龄33-72岁,平均年龄49.21岁±7.73岁,其中8例未分化癌、6例腺癌、16例黏液腺癌,TNM病理分期:IIIA期8例,IIIB期16例,IIIC期6例。两组患者在性别、年龄、病程等临床资料方面无显著统计学差异($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)病理学诊断符合结肠癌诊断标准^[5];(2)预计生存期 >3 mo,术后体力状况ECOGPS评分 ≥ 2 分;(3)首次入院进行手术治疗并进行术后化疗,术前未进行其他新辅助治疗;(4)对本研究所用药物不过敏;(5)无肝肾功能及血液系统严重疾病。排除标准:(1)合并心脑血管、肝肾、血液、神经系统等严重原发性疾病;(2)结肠癌复发患者及发生癌症转移者;(3)有化疗禁忌证或已停用化疗药物,对本研究使用药物过敏者;(4)认知功能障碍,伴有其他影响研究疗效及预后疾病的患者。

1.2 方法 两组均接受结肠癌根治手术治疗,术后常规给予抗感染等治疗,于术后8 wk内进行辅助化疗,根据患者实际情况对症给予止吐、升白及纠正贫血等治疗。化疗周期均6 mo,随访2年。对照组应用XELOX方案,观察在此基础上联合贝伐单抗治疗。XELOX方案:奥沙利铂130 mg/m²,静脉滴注,d1,卡培他滨850 mg/m²,口服,每天2次,共14 d,21 d重复。观察组在此基础上加贝伐单抗7.5 mg/kg,静脉滴注,d1。

对两组患者化疗后的临床疗效及毒副反应进行评定比较,并检测治疗前后患者外周血T淋巴细胞亚群[CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]细胞水平及细胞转移增殖情况。

近期疗效评定按WHO实体瘤客观疗效评价标准^[5],化疗的疗效根据WHO实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进

展(progression disease, PD),患者总生存期从开始治疗的第一天至死亡。临床症状改善指标包括疼痛减轻、体重增加、食欲改善以及吞咽困难缓解。不良反应根据WHO抗癌药物毒性反应评价标准,分为0-IV级,分别评价患者血液毒性和胃肠道反应情况。CR:患者所有病灶消失并维持4 wk;PR:病灶缩小50%维持4 wk;SD:非CR、PR、PD患者;PD:病灶增加25%。治疗有效率=(CR+PR)/总例数。于患者术后和化疗后取空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测外周血T淋巴细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、NK),均严格按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行操作。生活质量评定采用癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30(V3.0)中文版进行评估5个功能领域对患者生活质量进行评估。

统计学处理 本实验选择SPSS 18.0进行数据统计,以mean±SD来统计各观察指标,并用 t 检验比较计量资料组内及组间差异;计数资料用率来表示,并用 χ^2 检验进行组间比较;疗效等级评价采取秩和检验法。 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%,观察组临床疗效明显优于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较 观察组治疗后CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、NK水平显著高于对照组;观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组治疗前后生存治疗情况比较 观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组,观察组生存治疗显著优于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者化疗毒副反应程度比较 观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

结肠癌为肿瘤内科常见、多发性疾病,在中老年人群中具有极高的发病率,在中国,数据显示结肠癌的发病率呈明显上升趋势^[6,7]。结肠癌发病较为隐匿,早期症状不具备明显的症状,因此往往出现漏诊、误诊,患者在确诊时,多已处于中晚期,及其不利于临床后续的治疗^[8]。数据指出,约有50%以上的III期结肠癌患者,在根治术后仍然出现转移、复发,因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低^[9]。对行结肠癌根治术后的患者,经历手术的创伤性操作会损伤患者免疫功能,同时患者肿瘤细胞本身会直接损伤自身机体免疫功能,因此患者对肿瘤的

表 1 两组治疗效果比较($n = 30, n (\%)$)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率
观察组	18 (60.00)	9 (30.00)	3 (10.00)	0 (0.00)	27 (90.00)
对照组	12 (40.00)	11 (36.67)	6 (20.00)	1 (3.33)	23 (76.67)
χ^2 值					5.4545
P 值					0.0195

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定; PD: 病情进展.

表 2 两组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较($n = 30, \text{mean} \pm \text{SD}, \%$)

分组	CD3+		CD4+		CD8+		NK	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48.71 \pm 4.42	52.72 \pm 4.30	33.15 \pm 2.93	34.21 \pm 2.75	19.31 \pm 2.14	25.17 \pm 2.05	19.78 \pm 1.97	21.61 \pm 1.12
对照组	48.68 \pm 4.49	47.29 \pm 4.37	33.21 \pm 2.95	31.82 \pm 2.82	19.39 \pm 2.17	20.22 \pm 2.12	19.76 \pm 1.98	18.72 \pm 1.15
t 值	0.0261	4.8511	0.0790	3.3234	0.1438	9.1936	0.0392	9.8607
P 值	0.9793	0.0000	0.9373	0.0015	0.8862	0.0000	0.9688	0.0000

NK: 自然杀伤细胞.

表 3 两组治疗前后生存质量情况比较($n = 30, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	躯体功能		情感功能		社交功能		认知功能		角色功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61.32 \pm 5.87	75.07 \pm 5.71	59.76 \pm 5.91	64.73 \pm 6.24	50.95 \pm 4.31	57.25 \pm 4.31	68.53 \pm 6.23	77.91 \pm 5.27	55.28 \pm 5.71	64.61 \pm 4.15
对照组	61.18 \pm 5.94	62.12 \pm 6.17	58.97 \pm 5.95	59.46 \pm 5.77	51.09 \pm 4.37	52.22 \pm 4.55	68.51 \pm 6.35	70.15 \pm 5.26	55.62 \pm 5.48	60.12 \pm 4.21
t 值	0.0918	8.4373	0.5160	3.3963	0.1249	4.4886	0.0123	5.7083	0.2353	4.1601
P 值	0.9272	0.0000	0.6078	0.0012	0.9010	0.0000	0.9902	0.0000	0.8148	0.0001

表 4 两组患者不良反应发生情况比较($n = 30, n (\%)$)

分组	胃肠道反应	骨髓抑制	口腔溃疡	白细胞减少	总计
观察组	2 (6.67)	1 (3.33)	0 (0.00)	1 (3.33)	4 (13.33)
对照组	6 (20.00)	3 (10.00)	1 (3.33)	5 (16.67)	15 (50.00)
χ^2					9.3196
P 值					0.0023

抵抗作用受到多种因素的影响,其化疗耐受性也会大大降低^[10,11].结肠癌患者肿瘤复发转移的主要途径即为血行转移,通过化疗可对血行转移起到较好的抑制作用.因此近年来,临床对结肠癌术后辅助化疗应用日趋广泛^[12].前期研究结果显示,辅助化疗不仅可以有效改善结肠癌根治术的治疗效果,提高患者总生存率;研究中也未出现毒副反应发生率的增加,对生存质量也无显著不良影响.本研究针对XELOX方案联合贝伐单抗靶向化疗方案对结肠癌患者治疗效果、生存质量及免疫功能的影响进行了探究.

作为目前临床常用的标准化疗方案,FOLFOX和XELOX方案已在临床取得了较好的应用效果^[13].其中FOLFOX方案具有更加明显的毒副反应,XELOX方案选择氟尿嘧啶甲氨酯-卡培他滨,具有选择特异性靶向化疗作用,该药物通过肠道黏膜吸收,针对性作用于结肠肿瘤病变部位,经胸苷磷酸化酶降解后起到5-氟尿嘧啶类药物的作用^[14].而奥沙利铂是通过抑制DNA的表达,提高TP酶活性,而发挥肿瘤抑制作用,同时该药物还解决了顺铂类药物交叉耐药的不利因素^[15,16].且从经济学角度而言,XELOX相比FOLFOX4方案,更加

经济实惠,能相对减轻患者的经济负担^[17]。目前国内对于XELOX方案与贝伐单抗联合化疗已有一定的应用,研究表明,卡培他滨联合奥沙利铂,作为一线、二线药物联合贝伐单抗治疗转移性结肠癌可显著提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期^[18]。贝伐单抗属于重组的人类单克隆IgG1抗体,能通过抑制人类血管内皮生长因子的生物学活性,阻止血管内皮生长因子与其受体结合,发挥肿瘤生长抑制作用^[19]。

NK细胞可以通过分泌细胞毒因子,直接杀伤肿瘤靶细胞,患者的CD⁴⁺水平降低,则γ干扰素及白细胞介素-2的合成也会受到影响,NK细胞的活性进一步受到影响,直接造成患者肿瘤免疫效应的降低^[20,21]。化疗会抑制机体的免疫功能,从而使其对肿瘤的抑制作用降低,T、B淋巴细胞亚群在抗肿瘤免疫功能中有着重要作用^[22]。本研究中,两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%,观察组临床疗效明显优于对照组($P<0.05$),观察组治疗后CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、NK水平显著高于对照组;观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组($P<0.05$),观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组,观察组生存治疗显著优于对照组($P<0.05$),观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效,能有效抑制结肠癌细胞的增值,能显著改善患者免疫系统功能,并减少化疗的毒副作用,提高患者生存质量。

文章亮点

实验背景

结肠癌为临床常见的恶性肿瘤之一,对其的治疗以手术和化疗为主。约有50%以上的III期结肠癌患者,在根治术后任然出现转移、复发,因此结肠癌患者的术后远期生存率一直较低。有研究表明XELOX方案作为结肠癌治疗一线、二线药物,临床疗效不及静脉滴注5-FU/FA;但在联合贝伐单抗作为一线治疗药物,可提高转移性结肠癌化疗患者的无进展生存期。

实验动机

本研究拟为临床寻求高效低毒的结肠癌治疗方式,提高结肠癌病人的生存率及生活质量,提供更多的临床数据。

实验目标

本文观察XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌

患者免疫功能及治疗效果、生存质量的影响,希望分析XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向是否能够对结肠癌患者免疫功能指标在治疗后产生积极影响,并同时提供患者的治疗效果、生存质量。

实验方法

本文对近期疗效评定按WHO实体瘤客观疗效评价标准^[5]进行评定,不良反应根据WHO抗癌药物毒性反应评价标准。采用酶联免疫吸附法检测外周血T淋巴细胞亚群[CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)]指标水平。生活质量评定采用癌症患者生活质量测定量表EORTC QLQ-C30(V3.0)中文版进行评估5个功能领域对患者生活质量进行评估。本实验选择SPSS18.0进行数据统计,以mean±SD来统计各观察指标,并用 t 检验比较计量资料组内及组间差异;计数资料用率来表示,并用 χ^2 检验进行组间比较。

实验结果

本研究中,两组经治疗后观察组总有效率90.00%明显大于对照组总有效率76.67%,观察组临床疗效明显优于对照组($P<0.05$),观察组治疗后CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、NK水平显著高于对照组;观察组T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组($P<0.05$),观察组治疗后躯体、情感、社交、认知、角色功能评分显著高于对照组,观察组生存治疗显著优于对照组($P<0.05$),观察组化疗后不良反应总发生率13.33%明显低于对照组为50.00%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

实验结论

XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者具有良好的疗效,能有效抑制结肠癌细胞的增值,能显著改善患者免疫系统功能,并减少化疗的毒副作用,提高患者生存质量。

展望前景

就临床疗效及生存质量,可在今后的研究过程中,补充对研究对象的随访,记录观察远期疗效及生存情况;就安全性方面,可除了主要不良反应外,增加患者所出现的所有不良反应,进行记录分析。针对XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向在结肠癌治疗中的应用,提供更多可靠的研究数据。

4 参考文献

- 1 刘倩. 斑蝥酸钠维生素B6注射液联合XELOX方案治疗晚期结肠癌的临床效果. 中国药物经济学 2018; 13: 66-68 [DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.12.019]
- 2 毛英, 刘黎, 张匠, 骆雯, 董华琼. 辅助化疗XELOX方案与

- FOLFOX方案在Ⅱ~Ⅲ期结肠癌中的应用比较. 实用医院临床杂志 2018; 15: 48-52
- 3 雷雨, 于娇, 何莉, 段宝军, 白俊. 沙利度胺联合XELOX方案治疗转移性结肠癌的预后效果及影响因素. 解放军医药杂志 2018; 30: 23-26 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.10.006]
 - 4 杨崧, 梁志峰, 余国湛. XELOX及mFOLFOX6化疗方案对结肠癌术后患者毒副反应的影响. 中国实用医药 2018; 13: 105-107 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.18.060]
 - 5 石磊, 孙新增, 宝宝山, 白建平. Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者辅助化疗XELOX方案、FOLFOX方案的临床疗效、不良反应及生活质量对比. 医学信息 2018; 31: 68-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.13.020]
 - 6 余峰彬, 王光华. 西妥昔单抗联合Xelox方案对结肠癌术后肝转移的影响及机制. 山东医药 2018; 58: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.20.028]
 - 7 李响, 刘一丹, 王若雨, 赵彤, 吴忠, 刘莹. 奥沙利铂联合替吉奥方案与XELOX方案在晚期结直肠癌治疗中的副作用对比. 中国现代药物应用 2018; 12: 87-88 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.13.048]
 - 8 刘金鹏, 江静, 魏辉, 贾奇, 罗璐. 华蟾素联合XELOX方案治疗晚期结肠癌的临床疗效观察. 西部医学 2017; 29: 1560-1563 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.11.018]
 - 9 刘冬梅. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 医药前沿 2017; 7: 227-228 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.31.198]
 - 10 孙颖川. 术后应用XELOX方案与FOLFOX4方案治疗结肠癌的安全性及远期疗效比较. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 2408-2409
 - 11 黄通. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 饮食保健 2017; 4: 38-39 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8439.2017.18.042]
 - 12 王景艳, 胡妮, 吴永文, 乐亮. XELOX方案与FOLFOX方案治疗晚期结肠癌的药物经济学对比研究. 中国当代医药 2017; 24: 72-74
 - 13 张世尚. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 心理医生 2017; 23: 94-95
 - 14 郭志峰. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 中国继续医学教育 2017; 9: 168-169 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2017.22.089]
 - 15 封燕燕. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 中西医结合心血管病电子杂志 2017; 5: 186-187 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.140]
 - 16 黄涛金. mFOLFOX6方案和XELOX方案辅助化疗对结肠癌根治术后患者生活质量的影响. 大家健康(上旬版) 2017; 11: 12
 - 17 姜丹凤, 朱孟秀, 李江秋, 高晓冬. 养正消积胶囊联合XELOX方案治疗晚期结肠的癌临床研究. 航空航天医学杂志 2017; 28: 1157-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2017.10.002]
 - 18 王亚丽. XELOX和OLF化疗方案治疗老年晚期结肠癌的疗效及安全性. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 6200
 - 19 孙晨. 贝伐珠单抗联合化疗在转移性结肠癌治疗中的疗效及安全性研究. 海峡药学 2018; 30: 188-189
 - 20 李晓旭, 荣斌, 张金迪, 郭尚敬. 贝伐珠单抗联合化疗在结直肠癌中的研究概况. 中西医结合心血管病电子杂志 2018; 6: 31-32; 35
 - 21 贾建宾, 聂双发, 李磊, 费建东. 贝伐珠单抗联合FOLFOX-6化疗方案对晚期结肠癌患者细胞凋亡及相关蛋白表达的影响. 中国医药 2018; 13: 1518-1521 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.10.020]
 - 22 罗文杰, 刘明华, 罗小莉, 宋博. 贝伐珠单抗注射液治疗晚期结肠癌的临床研究. 中国临床药理学杂志 2018; 34: 1407-1409; 1419 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.12.005]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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》外文字符标准

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

miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

张玲倩, 卢宁, 中国人民解放军新疆军区总医院肿瘤科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

卢宁, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的发病机制及分子靶向研究.

作者贡献分布: 卢宁负责设计与论文定稿及联络; 张玲倩负责资料的查阅及论文撰写.

通讯作者: 卢宁, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市沙依巴克区友好北路359号, 中国人民解放军新疆军区总医院肿瘤科. luning407@sina.com
电话: 0991-4992467

收稿日期: 2018-10-16

修回日期: 2018-11-10

接受日期: 2018-12-11

在线出版日期: 2019-03-28

Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Ling-Qian Zhang, Ning Lu

Ling-Qian Zhang, Ning Lu, Department of Oncology, Xinjiang Military Command General Hospital of PLA, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Ning Lu, Chief Physician, Department of Oncology, Xinjiang Military Command General Hospital of PLA, No.359 Youhao North Road, Shayibake District, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. luning407@sina.com

Received: 2018-10-16

Revised: 2018-11-10

Accepted: 2018-12-11

Published online: 2019-03-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors of the digestive tract, and its morbidity and mortality still rank the second among all cancers. The proportion of patients with advanced GC is higher, and their therapeutic effect is extremely poor. In recent

years, numerous studies have shown that the content of miR-200c in GC patients is significantly increased, and the level of miR-200c is closely related to epithelial-mesenchymal transition and lymph node metastasis. Therefore, in-depth disclosure of the role of miR-200c in the diagnosis of GC will not only contribute to the early diagnosis of GC, but also help develop new effective treatment strategies and judge the prognosis of patients with GC. This article reviews the role of miR-200c in the early diagnosis of GC and discusses its application prospects.

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

Key Words: miR-200c; Gastric cancer; Diagnosis

Zhang LQ, Lu N. Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 382-388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/382.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.382>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在所有癌症中均位列第二位, 且中晚期GC患者所占比例较高, 有不断上升的趋势, 治疗疗效极差. 近年来, 大量的研究证明, miR-200c在GC患者血清中的含量明显升高, 并且miR-200c的水平与上皮间质转化及淋巴结转移密切相关. 因此, 深入揭示miR-200c在GC诊断中的作用不仅有助于GC的早期诊断, 还可以用来制定新的有效治疗策略以及判断GC患者的预后. 本文就miR-200c在GC早期诊断中的作用研究进展进行综述, 并对其应用前景进行展望.

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

关键词: miR-200c; 胃癌; 诊断

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在所有癌症中均位列第二位, 在所有就诊的患者中, 晚期GC患者所占比例较高, 有不断上升的趋势. 如何提高GC患者的早期诊断水平并跟踪评估GC患者的治疗疗效对提高GC患者的治疗效果具有重要意义. 长期以来, 癌胚抗原CEA已经成为胃肠道肿瘤的较好标志物, 但仍无法精准的预测GC患者的发病情况. 有关miR-200c在GC患者血清中的表达对进一步提高GC的早期诊断率可能具有重要意义.

张玲倩, 卢宁. miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 382-388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/382.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.382>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康. 近年来随着检查和治疗手段的不断提高, 其发病率总体有所下降, 但仍居于消化道恶性肿瘤的首位^[1]. 由于GC的发展规律和特点, 临床上有相当一部分患者在GC术后、化疗后仍出现局部复发和(或)远处转移, 严重影响了GC患者的预后^[2-9]. 上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的发生与肿瘤侵袭、转移、复发密切相关, 在肿瘤细胞获得EMT的过程中, 上皮源性的细胞失去极性, 导致肿瘤细胞的黏附能力下降、迁移运动能力增加^[10,11]. 目前有研究证实GC细胞中miR-200c的表达下调, 导致与EMT密切相关的E-钙黏蛋白表达减少, 细胞间的黏附作用降低, 侵袭转移能力增加^[12-15]. 因此, 有必要探讨miR-200c调控EMT阻止GC复发转移的作用机制.

1 microRNA的作用研究及miR-200c的基因定位

1.1 microRNA的作用研究 microRNAs(简称miRNA或miR)是一类短小的单链非编码RNA, 一般由17-25 bp组成, 最早由Lee等^[16]在1993年研究参与调控线虫时序发育时发现, 统称为小分子RNA或微小RNA(microRNA). miRNA不能翻译蛋白质, 主要在转录后水平调控其他编码基因, 即通过与其配对的特定靶信使RNA(mRNA)的3'-非翻译区(3'-UTR)来抑制翻译或诱导靶mRNA的降解, 参与细胞的增殖、凋亡与分化等多种重要生命活动的调控^[17]. 近年来研究发现, miRNA参与多种恶性肿瘤的演进, 起抑癌基因或原癌基因的作用. miRNA曾经长期被视为转录的副产物, 然而越来越多的证据表明, miRNA参与正常生理活动与病理过程的调控^[18].

miRNA参与调节几乎所有已知的癌变过程, 包括细胞生长、增殖、分化、血管生成、细胞凋亡以及侵袭和转移^[19].

很多研究显示, miRNA与肿瘤的发生发展密切相关, 采用基因芯片技术对多种肿瘤组织样本中的miRNA表达谱进行检测, 发现大多数miRNA在肿瘤样本中出现下调, 少部分miRNA表达水平上调^[20]. 在各种人类实体肿瘤和恶性血液病研究中, 整个miRNA基因组的研究显示在肿瘤和正常组织间是有miRNA表达差异的, miRNA在细胞分化、增殖、迁移和凋亡中起重要的调控作用^[21]. 因此, miRNA的功能失调可能导致人类各种疾病如肿瘤、肝脏疾病、免疫机能障碍和代谢紊乱的发生^[22,23].

1.2 miR-200c的基因定位 miRNA-200家族是miRNA家族的重要成员^[17]. 最近的研究表明, 种子序列决定miRNA-200家族的区分, 并决定着各成员的功能差异. miRNA-200家族分为miRNA-200a、miRNA-141和miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-429两个亚家族^[24]. 前者有相同的种子序列“AACACU”; 后者有共同种子序列“AAUACU”. 作为miRNA-200家族中的一个成员, miRNA-200c基因簇定位于12号染色体p13.31上, 其基因序列为5'-UAAUACUGCCGGGUAUAUGAUGGA-3'. miR-200c的作用靶点是转录因子ZEB1和ZEB2(锌指E盒同源结合蛋白-1、2)^[25,26].

2 miR-200c对GC细胞增殖能力的影响及其机制研究

目前已有相关实验证实miR-200c通过靶向多种蛋白影响GC细胞的增殖、侵袭能力, 且多数研究结果显示miR-200c可显著抑制人GC细胞增殖^[27,28]. 伍菲菲等^[29]采用MTT法检测miR-200c对人GCMGC-803细胞生长增殖能力的影响, 并通过荧光素酶报告载体系统证实miR-200c可抑制GC细胞增殖, 并进一步证实DNMT3B是miR-200c直接调控的靶基因, miR-200c通过靶向调控DNMT3B的表达而抑制GC细胞生长增殖能力.

李鹰飞等^[30]通过CCK-8法、FCM、Transwell等方法检测了48例GC和相应癌旁组织的标本, 采用双荧光素酶实验验证miR-200c对EFNA1基因的靶向抑制作用, 并分析GC组织中EFNA1蛋白表达与患者性别、年龄、吸烟、饮酒、病理类型、浸润深度、淋巴结及远处转移、肿瘤部位间的关系, 结果显示与对照组相比, miR-200c可使GC细胞SGC7901的增殖能力明显降低($P<0.05$), 总凋亡率升高($P<0.05$), 侵袭能力降低($P<0.05$), 并证实miR-200c可通过靶向EFNA1基因抑制GC细胞增殖及侵袭, 促进凋亡.

由此说明, 尽管miR-200c抑制GC细胞增殖的作用靶点不同, 作用机制也不同, 但是都能够通过不同的信号通路起到抑制GC细胞增殖的能力. 其确切的作用机制及靶点仍有待于进一步的实验加以补充完善.

3 miR-200c对ZEB1表达影响和对肿瘤细胞侵袭迁移作用

ZEB-1是重要的非受体细胞核转录因子, 定位于人类10号染色体短臂上, 能抑制多种基因的表达^[31]. 已有研究表明, miR-200c可通过与ZEB-1的3'-UTR结合, 抑制ZEB-1蛋白的表达^[32], ZEB-1蛋白进一步与E-cadherin蛋白启动子上保守的E2-boxes结合, 使E-cadherin表达上调, 从而加强了细胞间的黏附作用, 抑制恶性肿瘤细胞的侵袭转移能力^[33]. 除了miR-200c对ZEB1的抑制作用, 研究还发现ZEB1蛋白的表达上调后可以明显抑制miR-200c的表达, 这样在miR-200c和ZEB1之间就形成一个负反馈回路, 起到调节肿瘤细胞的侵袭转移能力^[34].

目前已有研究证实miR-200c能够通过抑制ZEB-1蛋白的表达, 从而起到抑制肿瘤细胞的迁移及侵袭能力. 宋永站等^[35]利用脂质体Lipofectamin2000将人工合成的miR-200c转染SGC-7901细胞, 转染24 h后RT-PCR检测各转染组中ZEB1基因的表达量, Transwell小室法检测各转染组细胞迁移和侵袭能力的变化. 结果表明转染miR-200c能明显抑制SGC-7901细胞ZEB1基因的表达及细胞迁移和侵袭能力. 且ZEB1基因的表达水平与肿瘤细胞的侵袭和迁移能力相关.

4 miR-200c通过调节上皮间质转化抑制GC侵袭和转移

4.1 上皮间质转化加强了肿瘤细胞的侵袭转移能力 EMT是肿瘤重要的恶性生物学行为之一, 存在于人体多个病理生理过程中, 以上皮表型缺失和获得间质表型为主要特征^[24], 研究表明肿瘤的侵袭转移机制中包含EMT这一过程^[36]. EMT的发生与肿瘤侵袭、转移、复发密切相关, 在肿瘤细胞获得EMT的过程中, 上皮源性的细胞失去极性, 导致肿瘤细胞的黏附能力下降, 迁移运动能力增加^[37]. 当发生EMT时, 上皮细胞失去顶-基底极性, 细胞间的黏附力减弱或者消失, 细胞骨架重塑, 获得纤维细胞样形态, 同时上皮表型标志物E-cadherin蛋白表达下调, 而间质型标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)等表达上调, 同时特异性核转录因子ZEB-1表达也随之上调^[38,39]. 这一系列的因素共同导致肿瘤细胞的侵袭转移能力增加(图1).

4.2 miR-200c通过调节EMT抑制GC侵袭和转移 有研究指出肿瘤形成机制中包含肿瘤细胞EMT这一过程^[41]. EMT使上皮细胞失去了细胞极性以及与基底膜的连接, 转换为具有较高迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基

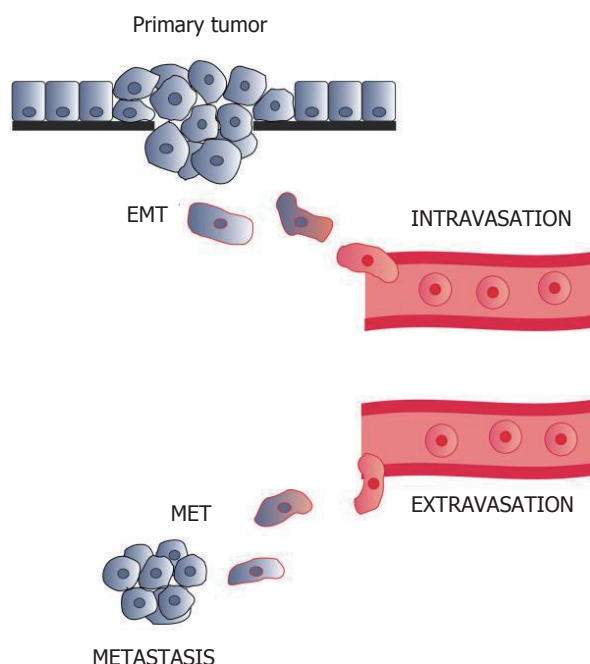


图1 上皮间质转化的发生加强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[40].

质的能力的间质表型. 然而这过程有赖于miR-200c对细胞的调控^[42]. miR-200c是EMT过程中的重要调节基因, 除了在正常细胞的表型转换中起作用, 还在多种类型癌细胞的表型转换中起调节作用^[43]. 大量研究证实, 在多种肿瘤组织中存在miR-200c的表达缺失^[44]. DNA的甲基化、致癌基因的激活和肿瘤抑制基因p53的缺失导致的miR-200c的缺失和癌细胞的低分化和干细胞化存在着联系^[45].

不少功能性研究表明, miR-200c是抑制EMT和不同类型的癌症侵袭转移的一个关键的因素^[46]. 机制上, EMT表现为E-cadherin的表达缺失, 组成细胞骨架的角蛋白转化为波形蛋白, 从而引起细胞形态的改变, 促进了肿瘤细胞的运动和侵袭能力^[47]. 目前, 研究最为热门的miR-200c的作用靶点是转录因子ZEB1和ZEB2, 而转录因子ZEB1/ZEB2可下调E-cadherin的表达, 降低细胞间黏附作用, 从而促进肿瘤细胞的侵袭转移^[48](图2). miR-200c可通过直接抑制ZEB1/ZEB2的表达, 进而增加E-cadherin的表达, 阻止EMT的发生, 从而抑制GC侵袭和转移能力.

5 miR-200c在GC组织中的含量明显低于正常组织

目前, 已有多个实验证实, miR-200c在GC组织中的含量与正常组织相比明显下调. 李小华等^[49]通过采用实时荧光定量PCR分析了25例GC组织中miR-200家族的表达. 结果显示: 与癌旁正常组织相比, GC组织中miR-200家族有不同程度的表达下调($P<0.05$), 在TNM III期GC组织中miR-200b, miR-200c表达显著低于癌旁正常组

表 1 miR-200c在胃癌组织中的含量与正常组织对比

研究者	胃癌组(n)	对照组(n)	研究结果
Chang等 ^[47]	46	46	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
李小华等 ^[49]	25	25	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
周欣亮等 ^[50]	63	63	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
黄俊等 ^[51]	121	40	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
胡凌佼等 ^[52]	30	60(正常组织、癌旁组织各30例)	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组
常靓等 ^[53]	27	27	miR-200c在胃癌组织中的表达低于对照组

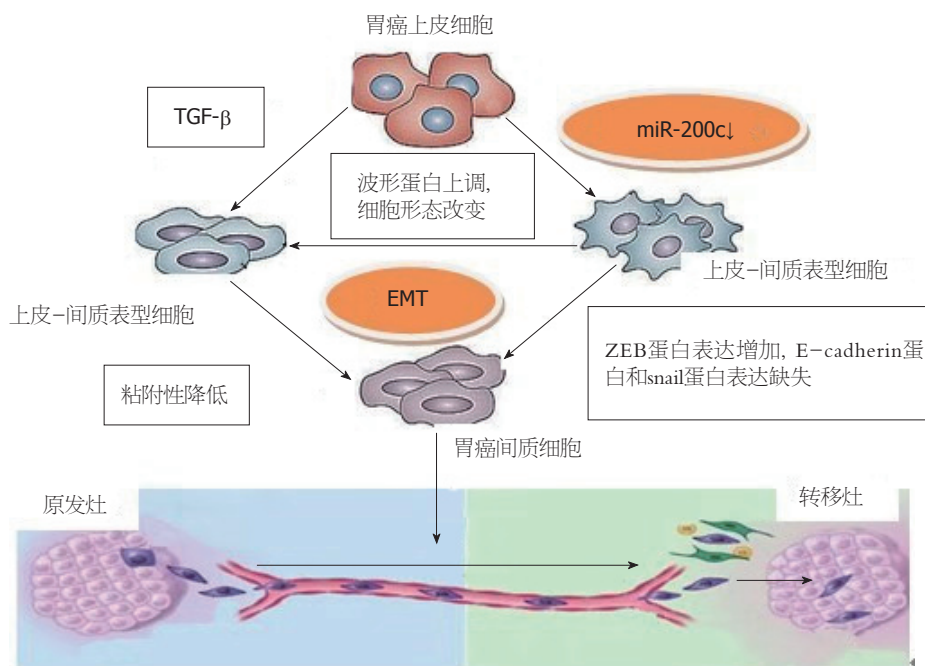


图 2 miR-200c调控上皮间质转化抑制胃癌细胞侵袭和转移。

织($P<0.05$)。GC组织中的miR-200家族表达与E-cadherin的表达下调呈正相关($P<0.05$)。结果表明, GC组织中miR-200家族表达下调可能与GC侵袭转移有关。周欣亮等^[50]检测了GC组织中miR-200c的表达水平与GC患者临床病理特征的相关性, 结果表明: miR-200c在GC细胞中的表达下调促进了GC的复发与转移, 且miR-200c的表达水平显著降低; 且miR-200c的表达与肿瘤TNM分期、肿瘤浸润深度、无病生存期之间存在显著的负相关关系。黄俊等^[51]采用原位杂交法检测了40例正常人群胃黏膜组织以及121例GC患者组织中miR-200c的表达情况, 结果显示miR-200c在GC组织中表达显著下调, 且miR-200c的表达水平与GC临床分期和淋巴结转移情况显著相关($P<0.05$)。由此可见, miR-200c在GC组织中的含量与正常组织相比明显下调, 且与GC患者的临床分期和淋巴结转移情况密切相关。类似研究结果较多, 我们分别检索了中国知网、万方、Pubmed等数据库, 归纳出相关研究结果如下(表1)。

6 miR-200c在GC患者血清中的含量高于正常人群

林国友等^[54]采用逆转录荧光PCR方法检测50例GC患者和50例健康对照者静脉血清中miR-200c的表达情况, 结果显示GC患者中血清miR-200c水平明显高于健康对照组, ROC曲线分析显示miR-200c诊断GC的ROC曲线下面积为0.725(95%CI: 0.698-0.851), 敏感度和特异度分别为67.5%和78.5%。miR-200c水平与患者年龄、性别、肿瘤大小和TNM分期无关, 提示miR-200c水平可能成为GC独立诊断标志物。唐锦莉等^[55]应用实时荧光定量PCR技术(TaqMan探针法)研究了47例胃腺癌患者及50名健康对照者检测血清中miR-200c的表达水平, 分析其与年龄、性别、肿瘤定位、大小、分化程度、TNM分期、淋巴结转移等病理参数的关系, 并比较30例GC根治术前及术后6-8 d血浆中miR-200c的表达的变化情况, 结果显示miR-200c在GC患者血清中相对表达量为 (15.15 ± 3.02) , 与对照组 (3.39 ± 0.87) 相比, 显著升高($t = -2.854, P = 0.006$)。且miR-200c在术后表达降低($t = 2.978$,

$P = 0.006$). ROC曲线分析表明血清miR-200c曲线下面积(AUC)分别是0.692、0.792、0.798; 敏感性和特异性分别是97%、54%。证实了miR-200c对胃腺癌的联合检测具有较高的灵敏度和特异性。Zhang等^[56]应用定量RT-PCR分析了98名GC患者血清样品中miR-200c表达水平, 并确定该表达与临床病理特征和存活之间的关系。结果发现GC患者的相对血清miR-200c水平显著高于健康对照, 且GC患者血清miR-200c水平高的患者的总生存率显著低于低水平患者。这表明GC患者中血清miR-200c的表达可能作为GC患者早期诊断的一个较好指标, 且由于其灵敏度和特异度均较好, 可用于评估GC患者的预后。

7 结论

近年来, 虽然人们在GC的早期诊断方面做了很多有意义的探索, 但尚未取得长足的进展。胃镜的广泛使用对GC患者的早期定位和定性诊断具有不可替代的作用, 但胃镜毕竟属于有创性检查, 目前尚未作为一个常规检查项目, 尤其在农村边远地区, 胃镜远远没有达到普及的程度^[57]。血清癌胚抗原虽然对GC的诊断具有一定的指导意义, 但是由于其灵敏度和特异性均不高, 在GC的早期诊断中发挥的作用有限, 仅限于高度怀疑为GC的患者的常规筛查以及胃肠道肿瘤患者术后的定期随访^[4]。因此, 在GC的早期诊断和预后评估方面, 仍需进一步开发出其他指标。目前关于miR-200c的研究尚不全面, 有关miR-200c在GC诊断中的作用和对GC患者预后的评估作用仍有待于大样本的临床试验加以研究证实。但是, 随着对miR-200c研究的不断深入, 以及miR-200c作用的相关靶点的发现, 可以预测的是miR-200c将在GC的诊断和跟踪随访方面具有较大价值。

8 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X, He J. Annual report on status of cancer in China, 2010. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 48-58 [PMID: 24653626 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08]
- Li H, Lu P, Lu Y, Liu C, Xu H, Wang S, Chen J. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surg Oncol* 2010; 19: 221-226 [PMID: 20471826 DOI: 10.1016/j.suronc.2009.05.006]
- 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略. *中华医学杂志* 2018; 98: 1897-1898 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.001]
- Kumar S, Nag A, Mandal CC. A Comprehensive Review on miR-200c, A Promising Cancer Biomarker with Therapeutic Potential. *Curr Drug Targets* 2015; 16: 1381-1403 [PMID: 25808651]
- 黄俊, 伍菲菲, 贺利恒, 张志伟. miR-200c在胃癌组织中的表达及其临床意义. *亚太传统医药* 2014; 10: 103-104
- Zhou X, Wang Y, Shan B, Han J, Zhu H, Lv Y, Fan X, Sang M, Liu XD, Liu W. The downregulation of miR-200c/141 promotes ZEB1/2 expression and gastric cancer progression. *Med Oncol* 2015; 32: 428 [PMID: 25502084 DOI: 10.1007/s12032-014-0428-3]
- Zhang HP, Sun FB, Li SJ. Serum miR-200c expression level as a prognostic biomarker for gastric cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14: 15913-15920 [PMID: 26662382 DOI: 10.4238/2015. December.7.2]
- Pan Q, Law COK, Yung MMH, Han KC, Pon YL, Lau TCK. Novel RNA aptamers targeting gastrointestinal cancer biomarkers CEA, CA50 and CA72-4 with superior affinity and specificity. *PLoS One* 2018; 13: e0198980 [PMID: 30303958 DOI: 10.1371/journal.pone.0198980]
- Yang W, Hu R, Li GC, Zhou ML, Wang Y, Shen LJ, Liang LP, Zhang Z. Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170594 [PMID: 29927628 DOI: 10.1259/bjr.20170594]
- 王智勇, 吴继锋. 胃癌组织中zeb-1和c-jun蛋白的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2015; 1: 48-51 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.01.012]
- Wellner U, Schubert J, Burk UC, Schmalhofer O, Zhu F, Sonntag A, Waldvogel B, Vannier C, Darling D, zur Hausen A, Brunton VG, Morton J, Sansom O, Schüler J, Stemmler MP, Herzberger C, Hopt U, Keck T, Brabletz S, Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1487-1495 [PMID: 19935649 DOI: 10.1038/ncb1998]
- 李丹华. ZEB1对上皮间质转化及ESRP1表达的调控机制研究. *天津医科大学* 2013; 1-68
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- Song F, Yang D, Liu B, Guo Y, Zheng H, Li L, Wang T, Yu J, Zhao Y, Niu R, Liang H, Winkler H, Zhang W, Hao X, Chen K. Integrated microRNA network analyses identify a poor-prognosis subtype of gastric cancer characterized by the miR-200 family. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 878-889 [PMID: 24352645 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1844]
- Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Yata K, Beder LB, Tamagawa S, Hotomi M, Hirohashi Y, Grenman R, Yamanaka N. MicroRNA expression profiles of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2015; 47: 1249-1256 [PMID: 26323893 DOI: 10.3892/ijo.2015.3145]
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269 [PMID: 16557279 DOI: 10.1038/nrc1840]
- Castanotto D, Rossi JJ. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature* 2009; 457: 426-433 [PMID: 19158789 DOI: 10.1038/nature07758]
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- Sun Z, Hu W, Xu J, Kaufmann AM, Albers AE. MicroRNA-34a regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer

- stem cell phenotype of head and neck squamous cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol* 2015; 47: 1339-1350 [PMID: 26323460 DOI: 10.3892/ijo.2015.3142]
- 22 Tang H, Deng M, Tang Y, Xie X, Guo J, Kong Y, Ye F, Su Q, Xie X. miR-200b and miR-200c as prognostic factors and mediators of gastric cancer cell progression. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5602-5612 [PMID: 23995857 DOI: 10.1158/1078-0432]
 - 23 Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, Kim JI, Kim KM. MicroRNA Expression Profiles in Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep* 2018; 8: 14393 [PMID: 30258124 DOI: 10.1038/s41598-018-32782-8]
 - 24 Snowdon J, Zhang X, Childs T, Tron VA, Feilottter H. The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e22828 [PMID: 21897839 DOI: 10.1371/journal.pone.0022828]
 - 25 Kurata A, Yamada M, Ohno SI, Inoue S, Hashimoto H, Fujita K, Takanashi M, Kuroda M. Expression level of microRNA-200c is associated with cell morphology in vitro and histological differentiation through regulation of ZEB1/2 and E-cadherin in gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2018; 39: 91-100 [PMID: 29138864 DOI: 10.3892/or.2017.6093]
 - 26 Li M, Gu K, Liu W, Xie X, Huang X. MicroRNA-200c as a prognostic and sensitivity marker for platinum chemotherapy in advanced gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 51190-51199 [PMID: 28881640 DOI: 10.18632/oncotarget.17087]
 - 27 Chen Y, Zuo J, Liu Y, Gao H, Liu W. Inhibitory effects of miRNA-200c on chemotherapy-resistance and cell proliferation of gastric cancer SGC7901/DDP cells. *Chin J Cancer* 2010; 29: 1006-1011 [PMID: 21114921 DOI: 10.5732/cjc.010.10236]
 - 28 Wei W, Shi L, Chen W, Hu L, Chen D, Shi X, Xiang H, Guo C, Wu Z. miR-200c regulates the proliferation, apoptosis and invasion of gastric carcinoma cells through the downregulation of EDNRA expression. *Int J Mol Med* 2018; 41: 1619-1626 [PMID: 29286062 DOI: 10.3892/ijmm]
 - 29 伍菲菲, 谭志琴, 唐云云, 谢黎明, 张志伟. miR-200c对胃癌细胞增殖能力的影响及其机制探讨. *山东医药* 2013; 53: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2013.32.001]
 - 30 李鹏飞, 高健伟, 王红, 周永健, 聂玉强. 微小RNA-200c靶向抑制EFNA1基因对胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响. *山东医药* 2017; 57: 16-19
 - 31 Mongroo PS, Rustgi AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 219-222 [PMID: 20592490 DOI: 10.4161/cbt.10.3.12548]
 - 32 Paterson EL, Kazenwadel J, Bert AG, Khew-Goodall Y, Ruskiewicz A, Goodall GJ. Down-regulation of the miRNA-200 family at the invasive front of colorectal cancers with degraded basement membrane indicates EMT is involved in cancer progression. *Neoplasia* 2013; 15: 180-191 [PMID: 23441132]
 - 33 陈志凯, 傅松维, 鲍舟君, 李卓栋. 胃癌患者血清miR-200b和miR-200c水平变化及临床意义. *中国生化药物杂志* 2016; 201-203; 206 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.05.64]
 - 34 Chen HB, Zheng HT. MicroRNA-200c represses migration and invasion of gastric cancer SGC-7901 cells by inhibiting expression of fibronectin 1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1753-1758 [PMID: 28485806 DOI: 10.1593/neo.121828]
 - 35 宋永站, 张允历, 乌慧玲, 孔梅, 陈鑫, 邵长江. zeb1基因与肿瘤细胞迁移能力的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1099-1103 [DOI: 10.7666/d.y1748699]
 - 36 杜晓欣, 赵素芬. 与肿瘤转移相关的上皮间质转化信号通路研究进展. *中国癌症防治杂志* 2017; 9: 412-414 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2017.05.17]
 - 37 Takei Y, Shen G, Morita-Kondo A, Hara T, Mihara K, Yanagihara K. MicroRNAs Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition Can Be Targeted to Inhibit Peritoneal Dissemination of Human Scirrhous Gastric Cancers. *Pathobiology* 2018; 85: 232-246 [PMID: 29847827 DOI: 10.1159/000488801]
 - 38 Zhou X, Men X, Zhao R, Han J, Fan Z, Wang Y, Lv Y, Zuo J, Zhao L, Sang M, Liu XD, Shan B. miR-200c inhibits TGF- β -induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 2018; 25: 68-76 [PMID: 29302045 DOI: 10.1038/s41417-017-0005-y]
 - 39 Weingarten C, Jenudi Y, Tshuva RY, Moskovich D, Alfandari A, Hercbergs A, Davis PJ, Ellis M, Ashur-Fabian O. The Interplay Between Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and the Thyroid Hormones- α v β 3 Axis in Ovarian Cancer. *Horm Cancer* 2018; 9: 22-32 [PMID: 29260382 DOI: 10.1007/s12672-017-0316-3]
 - 40 Samatov TR, Tonevitsky AG, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. *Mol Cancer* 2013; 12: 107 [PMID: 24053443 DOI: 10.1186/1476-4598-12-107]
 - 41 彭璇. ZEB-1在胃癌组织中的表达及临床意义. *湖北民族学院学报(医学版)* 2013; 30: 9-11
 - 42 Cong N, Du P, Zhang A, Shen F, Su J, Pu P, Wang T, Zjang J, Kang C, Zhang Q. Downregulated microRNA-200a promotes EMT and tumor growth through the wnt/ β -catenin pathway by targeting the E-cadherin repressors ZEB1/ZEB2 in gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1579-1587 [PMID: 23381389 DOI: 10.3892/or.2013.2267]
 - 43 Liu Y, Li Y, Xu Q, Yao W, Wu Q, Yuan J, Yan W, Xu T, Ji X, Ni C. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 420-431 [PMID: 29113749 DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.11.003]
 - 44 Wang Y, Zeng J, Pan J, Geng X, Liu Y, Wu J, Song P, Wang Y, Jia J, Wang L. MicroRNA-200c is involved in proliferation of gastric cancer by directly repressing p27 Kip1. *Biochem Biophys Rep* 2016; 8: 227-233 [PMID: 28955960 DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.09.007]
 - 45 Jiang T, Dong P, Li L, Ma X, Xu P, Zhu H, Wang Y, Yang B, Liu K, Liu J, Xue J, Lv R, Su P, Kong G, Chang Y, Zhao C, Wang L. MicroRNA-200c regulates cisplatin resistance by targeting ZEB2 in human gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2017; 38: 151-158 [PMID: 28534959 DOI: 10.3892/or.2017.5659]
 - 46 Mutlu M, Raza U, Saatci Ö, Eyüpoğlu E, Yurdusev E, Şahin Ö. miR-200c: a versatile watchdog in cancer progression, EMT, and drug resistance. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 629-644 [PMID: 27094812 DOI: 10.1007/s00109-016-1420-5]
 - 47 Chang L, Guo F, Wang Y, Lv Y, Huo B, Wang L, Liu W. MicroRNA-200c regulates the sensitivity of chemotherapy of gastric cancer SGC7901/DDP cells by directly targeting RhoE. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 93-98 [PMID: 23821457 DOI: 10.1007/s12253-013-9664-7]
 - 48 Xie NN, Liu ZX, Wu C, Wang PL, Song GT, Chen Z. MicroRNA-200c suppresses tumor metastasis in oral squamous carcinoma by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 3415-3422 [PMID: 29917193 DOI: 10.26355/eurrev201806_15164]
 - 49 李小华, 姜红, 丁永斌, 夏建国. 胃癌组织中miRNA-200家族的表达. *江苏医药* 2011; 37: 304-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2011.01.017]
 - 50 周欣亮, 张璐, 袁虎方, 王玉栋, 赵连梅, 桑梅香, 单保恩. miR-200c在胃癌中的表达水平与患者临床病理特征的关系. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2017; 24: 538-543 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.014]
 - 51 黄俊, 伍菲菲, 贺利恒, 张志伟. miR-200c在胃癌组织中的表达及其临床意义. *亚太传统医药* 2014; 10: 103-104
 - 52 胡凌佼. MiR-200c与E-cadherin在人胃癌组织中的表达及意义.

- 南华大学 2015; 1-61
- 53 常靓. microRNA-200c在胃癌组织和细胞中的表达及其靶基因 RhoE的预测和验证. 第八届中国肿瘤内科大会、第三届中国肿瘤医师大会暨中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会2014年学术年会论文集 2014: 723-723
- 54 林国友, 钟海兵, 张雪燕, 彭永剑. 血清miR-200c水平对胃癌的诊断价值. 浙江医学 2013; 10: 909-910
- 55 唐锦莉, 严枫, 王晓明, 葛梦圆, 桂珍, 李金昌, 竺明晨. 血浆miR-199a-5p与miR-200c-3p在胃腺癌中的临床应用. 中华检验医学杂志 2015; 6: 402-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.06.010]
- 56 Zhang H, Sun Z, Li Y, Fan D, Jiang H. MicroRNA-200c binding to FN1 suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 285-292 [PMID: 28113080 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.01.023]
- 57 王套瑞, 李珉珉. 新型胃癌相关循环肿瘤标志物的临床应用. 临床检验杂志 2016; 34: 679-681 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.09.11]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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

NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 王孟然, 苑致维, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

郝微微, 吴清远, 温红珠, 上海市中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

郑沁薇, 住院医师, 研究方向为中医药防治脾胃病.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81874450, 81403362, 81703986; 中医药适宜技术社区提升项目(上海市虹口区“国医强优”三年行动计划); “治未病”预防保健服务人员培训现状和体系研究(上海市三年行动计划“治未病”项目子项目).

作者贡献分布: 文本综述由郑沁薇撰写; 郝微微指导; 选题由郝微微与温红珠共同完成; 文献收集由王凯强、王孟然、吴清远及苑致维共同完成; 郝微微审校.

通讯作者: 郝微微, 主任医师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科. hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-02

修回日期: 2018-11-11

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-28

Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Qin-Wei Zheng, Wei-Wei Hao, Kai-Qiang Wang, Qing-Yuan Wu, Meng-Ran Wang, Zhi-Wei Yuan, Hong-Zhu Wen

Qin-Wei Zheng, Wei-Wei Hao, Kai-Qiang Wang, Meng-Ran Wang, Zhi-Wei Yuan, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Wei-Wei Hao, Qing-Yuan Wu, Hong-Zhu Wen, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450, No. 81403362, and No. 81703986; Community Promotion Project on Traditional Chinese Medicine Appropriate Technology (Three-year Plan for Improvement of Traditional

Chinese Medicine in Hongkou District of Shanghai); Current Situation and Systematic Research on Training of Preventive Health Care Service Personnel (Subproject of Three-year Plan for Preventive Treatment of Diseases in Shanghai).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2018-10-02

Revised: 2018-11-11

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-28

Abstract

The pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is closely related to the internal immune environment. NLRP3 inflammasome participates in the innate immune response and T cell immune response. During chronic inflammation, typical NLRP3 inflammasomes are activated, thus increasing the secretion of IL-1 β and IL-18 from lamina propria macrophages and dendritic cells. The release of IL-1 β and IL-18 induces T cells to differentiate into pathogenic Th1 and Th17 phenotypes, maintaining the inflammatory response. In the acute inflammation stage, IL-1 β mainly promotes the healing and repair of intestinal epithelial cells. Therefore, NLRP3 inflammasome has a protective effect on intestinal epithelial cells. Besides, the expression of IL-1 β leads to Th17/Treg imbalance, which is also closely related to the pathogenesis of IBD. Thus, NLRP3 acts as a molecular switch of intestinal homeostasis by shifting local immune cells toward an inflammatory phenotype *via* IL-1 β .

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

Key Words: NLRP3 inflammasome; Inflammatory bowel disease; Immunity

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ. Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 389-394
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/389.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.389>

摘要

炎症性肠病的发病与机体自身免疫内环境密切相关, 而NLRP3炎症小体参与机体的固有免疫应答和T细胞免疫应答。慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 增加IL-1 β 和IL-18从固有层巨噬细胞和树突状细胞中的释放, IL-1 β 和IL-18的释放可诱导T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而维持炎症反应。急性期IL-1 β 主要以髓系细胞来源促进肠上皮细胞的愈合和修复, 即NLRP3炎症小体对肠上皮细胞具有保护性的功能。而同时, NLRP3炎症小体介导的IL-1 β 的表达导致Th17/Treg失衡, 这也与IBD的发病密切相关。可以说NLRP3作为肠内稳态的分子开关, 通过IL-1 β 使局部免疫细胞向炎症表型转变。

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

关键词: NLRP3炎症小体; 炎症性肠病; 免疫应答

核心提要: NLRP3炎症小体的作用有呈双向性的倾向, 这可能与急性期与慢性期NLRP3炎症小体表现出不同的功能以及NLRP3炎症小体同时调控T细胞免疫、固有免疫及肠道内稳态的作用机制相关。

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠. NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 389-394
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/389.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.389>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)属于慢性特发性疾病, 其范畴包括溃疡性结肠炎与克罗恩病, 其发病与自身免疫内环境改变密切相关^[1]。人体大多数免疫细胞位于肠道, 在那里它们通过一层黏液上皮细胞与超过10万亿的微生物在空间上分离, 而这层物理屏障的破坏, 导致病原体入侵, 以及机体对微生物、食物或自身抗原的无限制免疫应答, 导致了IBD的发生^[2]。先天免疫系统对微生物的识别依赖于称为模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。如今已发现至少四个家族的模式识别受体, 其中一类位于细胞膜, 如Toll样受体(toll-like receptor, TLR)和C型凝集素受体(C-type

lectin receptor, CLR); 另一类位于细胞浆, 如核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD), 即NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)和视黄酸诱导基因样受体(retinoic acid-induced gene-like receptor, RLR)^[3]。在先天性免疫防御系统中主要识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMPs)和损伤相关分子模型(DAMPs)^[4]。而NLRs活化后可形成炎症小体。炎症小体被认为介导宿主防御微生物病原体和组织内稳态, 与炎症性疾病的发病密切相关^[5], 而其中NLRP3炎症小体是目前为止研究最为深入的炎症小体。通过对NLRP3炎症小体在机体内信号转导途径以及诱导免疫应答的研究, 可以IBD的发病机制提供更多研究思路, 并为今后IBD的可能的治疗靶点的研究提供更多理论依据。

1 NLRP3炎症小体

NLRP3炎症小体主要由NLRP3核心蛋白、ASC作为接头蛋白以及Caspase-1作为效应蛋白组成, 而ASC由CARD架构域以及PYD结构域组成, 主要连接上游的NLRP3以及下游的Caspase-1^[6]。而关于NLRP3炎症小体的激活通路仍存在很多争议, 目前主要认为有三种路径: 第一种是钾离子外流, 第二种是配体导致溶酶体破裂的物质, 第三种是配体刺激产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 目前发现所有的NLRP3炎症小体的配体都能诱导产生活性氧来激活NLRP3炎症小体^[7], 触发NLRP3炎症小体复合物的形成, Caspase-1聚集导致自身活化, 和Caspase-1相关促炎因子的成熟和分泌, 如白介素IL-1 β 和IL-18, 提高机体抵御内源和外源刺激的能力, 同时保护宿主^[8]。而同时炎症因子大量释放, 使细胞发生渗透性崩解, 诱发依赖caspase-1的细胞焦亡(pyroptosis)^[9]。也有研究认为NLRP3炎症小体的激活需要2个信号。第一信号由微生物分子如TLR配体或某些细胞因子提供, 这些细胞因子通过NF- κ B诱导NLRP3炎症小体。第二种信号直接触发caspase-1激活, 并且可以由多种刺激物介导, 包括细胞外ATP、颗粒物质和某些细菌毒素。细胞外ATP通过ATP门控的P2X7受体(P2X7R)和细菌毒素以独立于P2X7R的方式激活NLRP3炎症小体诱导有效的K⁺流出, 该信号似乎是NLRP3炎症小体激活所必需的^[1]。

2 NLRP3炎症小体与固有免疫应答

固有免疫系统不仅提供宿主抵抗微生物病原体入侵的第一道防线, 而且激活适应性免疫系统以持续保护其免受这种入侵^[10]。对于NLRP3炎症小体在IBD中所产生的固有免疫反应的复杂机制近年来也有所报道。譬如嘌呤能

受体P2X7相关的跨膜半通道Pannexin-1已经被提出作用于NLRP3炎症小体的上游,因为它已经证实介导微生物分子进入细胞质,触发NLRP3炎症小体激活^[11].有研究表明在固有免疫应答过程中,嘌呤能信号转导是NLRP3炎症小体激活的关键调节因子,这与肠和肠相关淋巴组织内的位点特异性表达和调节,炎症微环境中P2X7受体的上调,以及它诱导上皮细胞凋亡和自噬相关^[12].

2.1 NLRP3炎症小体与巨噬细胞 作为肠道的主要吞噬细胞,巨噬细胞和树突状细胞与IBD的发病密切相关^[13].有研究表明Gal-3的表达导致急性DSS诱导的结肠炎的发病,并通过促进NLRP3炎症小体的活化和巨噬细胞中IL-1 β 的产生,在结肠炎诱导期发挥重要的促炎作用^[14].也有研究认为,NLRP3炎症小体在巨噬细胞中促炎因子的释放作用以及对于细菌的消除作用是确定的,如大肠杆菌菌株在巨噬细胞内具有毒性、侵袭性和存活性,在IBD中诱发难以控制的炎症刺激.大肠杆菌菌株通过NLRP3炎症小体介导IL-1 β 的产生,大肠杆菌对肠黏膜的侵袭性和IL-1 β 的产生可能与CD和UC的发病机制有关^[15].

2.2 NLRP3炎症小体与树突状细胞 肠道树突状细胞(dendritic cells, DCs)包括多方面的细胞群体,其具有抗原呈递活性、效应T细胞刺激和诱导调节性T细胞(Treg)分化.肠道DCs通过淋巴管不断迁移到肠系膜淋巴结,从而引发免疫或耐受.如肠道DCs中,即使没有明显的刺激,CD103(-)CD11b(+)CX(3)CR1(int)淋巴DC诱导干扰素 γ 和IL-17产生效应T细胞分化^[16].肠道CD103(+)DC通过TGF- β 和饮食代谢物维甲酸(RA)的作用机制促进幼稚CD4(+)T细胞向Foxp3(+)Treg的分化^[17].在体内和体外实验中,NLRP3炎症小体抑制FLT3L介导的CD103+DC的分化,在T细胞转移性结肠炎模型中,NLRP3炎症小体缺乏导致IL-1 β 水平降低,Th17免疫功能下降,结肠炎的程度减轻^[18].同时,这种保护作用与稳态条件下Nlrp3^(-/-)小鼠中表达致耐受表型的CD103+固有层树突状细胞的增加有关^[19].

2.3 NLRP3炎症小体与miRNA 微小RNA(miRNAs)是非编码的单链RNA,与信使RNAs(MRNAs)的3'非翻译区相结合,在人类中已经鉴定出超过2500个miRNAs,并且超过60%的人类基因被认为是miRNA的靶点^[20].巨噬细胞通过TLR配体刺激[例如LPS、CpG和Poly(I:C)]显著地减少巨噬细胞中miR-223的表达.下调的miR-223导致RhoB表达增加,诱导NF- κ B和MAPK信号转导的激活,促进LPS刺激下TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的产生^[21].有研究表明,miR-233通过抑制NLRP3炎症小体的活性,降低小鼠患结肠炎的可能.在NLRP3炎症小体中,近端诱导

自裂解激活caspase-1,进一步裂解IL-1 β 和IL-18的前体,产生生物活性的细胞因子.miR-233的表达上调,并在Nlrp3 mRNA的调节部分与它的互补序列结合,这导致NLRP3炎症小体表达的降低和IL-1 β 的减弱,从而减轻肠道炎症反应^[22].

2.4 NLRP3炎症小体与肠道黏膜屏障 NLRP3炎症小体在识别肠道共生菌、维持肠道内稳态以及调节肠道炎症反应方面发挥重要作用,NLRP3炎症小体的失调与UC和CD发病相关联^[23].肠道的固有免疫系统为机体对细菌抗原第一道防线,UC患者的固有免疫系统减弱,细菌抗原累积,继发获得性免疫系统瀑布式炎症反应.而NLRP3炎症小体在免疫系统和肠道细菌之间发挥一定的作用^[24],炎症小体信号传导的破坏将随着病原体定殖的增加而导致肠道内稳态的失调^[25].

实验表明,当肠道病原体附着时,NLRP3^(-/-)和Asc^(-/-)小鼠的细菌定殖增加,体重减轻更严重,肠道炎症加重^[26].缺乏NLRP3炎症小体或ASC和caspase-1的小鼠对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎高度敏感,缺陷的NLRP3炎症小体导致肠上皮丧失完整性,导致共生细菌的系统性分散,大量白细胞浸润,并增加结肠中趋化因子的产生^[27].研究发现NLRP3-R258W突变能够通过分泌更多的IL-1 β 而非IL-18来促进肠道局部上皮的抗菌肽的分泌,这主要是通过增加Treg细胞诱导的具有增强抗炎能力和重塑肠道微生物群的能力,增强小鼠肠道的内稳态,抵御肠炎和肠癌的发病^[28].而同时,在肠上皮细胞损伤时,肠道菌群刺激新招募的单核细胞诱导NLRP3炎症小体依赖性IL-1 β 释放,从而促进肠内的炎症.肠杆菌科,特别是致病性奇异变形杆菌,产生了与沙门氏菌相当的IL-1 β 的释放,奇异嗜血杆菌的定植通过NLRP3炎症小体和IL-1受体信号产生溶血素促进肠道炎症反应^[29].

3 NLRP3炎症小体与T细胞免疫应答

NLRP3炎症小体在诱导适应性免疫和炎症反应中也起到了关键作用^[30].辅助性T细胞作为适应性免疫的重要组成部分,已被分为Th1、Th2、Th17和调节性T细胞,辅助性T细胞特异性谱系的分化主要来源于抗原呈递树突状细胞和巨噬细胞的细胞因子信号驱动^[31].这些是由NLRP3炎症小体激活引起的细胞因子.有研究表明,NLRP3炎症小体是Th1适应性免疫应答的组成部分,NLRP3炎症小体在CD4+T细胞中聚集,并启动caspase-1依赖的IL-1 β 的分泌,从而以自分泌方式促进干扰素- γ 的产生和Th1的分化.NLRP3炎症小体组装需要细胞内C5活化和刺激C5a受体1(C5aR1),C5aR1由表面表达的C5aR2负调控.T细胞中异常的NLRP3炎症小体活性影响人类自身炎症性疾病和小鼠炎症和感染模型中的炎症

反应^[32]. 慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 增加IL-1 β 和IL-18从固有层巨噬细胞和树突状细胞中的释放, 同时IL-1 β 和IL-18的释放可诱导T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而维持炎症反应^[33].

哺乳动物在肠道内有一定数量的肠道菌群的定殖, 肠道菌群导致肠道调节性T细胞(Treg)的激活和生成, 对于Treg细胞的激活能够在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中维持肠道内稳态. 而对于Treg激活的失败则会诱发Th17和Th1细胞的应答. 因此, 肠道共生菌诱导的Treg细胞的应答是肠道固有免疫应答机制中重要的一环, 另外对于宿主-肠道菌群的T细胞共生的维持具有作用^[34]. 实验表明, Dectin-1通过修饰微生物群来控制Treg细胞的分化, 从而调节肠道免疫稳态^[35]. 从人源微生物中分离出CD4(+)FOXP3(+)调节性T(Treg)细胞诱导菌株, 因为它们在增强Treg细胞丰度和诱导重要的抗炎分子的高效性, 包括IL-10和诱导性T细胞共刺激物, 口服给药上述菌株或许能应用到未来人类结肠炎等疾病的治疗^[36]. 而研究表明, NLRP3炎症小体与Th17/Treg细胞平衡的调控密切相关^[37]. NLRP3炎症小体的激活能迅速产生炎症的主要调节因子IL-1 β , IL-1 β 的表达导致Th17/Treg失衡^[38]. 而Treg细胞和Th细胞在调控肠道炎症和免疫反应中的双向机制, 这也可能是NLRP3炎症小体的作用呈双向性的原因之一.

4 讨论

目前对于IBD研究较为成熟的细胞因子有白介素家族中的IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-22等, 而白介素家族作为炎症细胞因子的一部分, 具有介导炎症因子相关通路的作用, 而针对于阻断白介素受体信号通路的靶点可以作为治疗IBD的方法^[39]. IL-6、IL-22也有促进肠上皮细胞再生的作用^[40,41], 如IL-22诱导肠上皮细胞中H19的表达, 拮抗肠上皮细胞增殖的负调控, 从而在炎症条件下维持肠上皮再生及黏膜愈合发挥重要作用^[42]. 而IL-1 β 和IL-18上游的NLRP3炎症小体诱导自裂解激活caspase-1, 裂解IL-1 β 和IL-18的前体, 产生生物活性的细胞因子, 从而导致炎症反应以及自身免疫应答的产生. 在DSS诱导的急性结肠炎模型中, IL-1 β 主要以髓系细胞来源促进肠上皮细胞的愈合和修复^[43]. 肠上皮细胞产生的IL-18, 以前被认为是保护黏膜屏障免受炎症的影响, 对于驱动肠屏障完整性的病理性破坏至关重要, 直接抑制结肠炎发生之前杯状细胞的成熟^[44].

NLRP3炎症小体通过调控肠道内的巨噬细胞、肠道DCs以及T细胞, 连接肠道内的固有免疫应答和适应性免疫应答. 大肠杆菌菌株通过NLRP3炎症小体介导IL-1 β 的产生, 对肠黏膜的产生侵袭性和难以控制

的炎症反应. 另外, NLRP3炎症小体抑制FLT3L介导的CD103+DC的分化, 诱导T细胞向Th17分化, 维持肠道炎症反应. 但同时, NLRP3炎症小体使IL-1 β 分泌和表达, 增加Treg诱导的具有增强抗炎能力和重塑肠道微生物群的能力, 维持肠道内稳态. 可以说NLRP3作为肠内稳态的分子开关, 通过IL-1 β 使局部免疫细胞向炎症表型转变.

我们发现NLRP3炎症小体的作用有呈双向性的倾向, 有研究认为是急性期与慢性期NLRP3炎症小体表现出不同的功能所致. 在炎症的急性期, NLRP3炎症小体具有保护性的功能, 有助于组织修复和维持上皮屏障的完整性. 而在慢性炎症阶段, 典型的NLRP3炎症小体被过度激活, 诱导IL-1 β 和IL-18产生, 使T细胞向致病性Th1和Th17的表型分化, 从而导致和维持炎症反应^[33].

而也有研究认为, NLRP3炎症小体这种看似矛盾的作用其实与其调控T细胞免疫、固有免疫及肠道内稳态的作用机制相关. 肠道菌群调节肠内稳态, 如果破坏炎症小体信号传导可导致病原的定植增加而导致肠道内环境紊乱^[25]. 当排除了野生型小鼠和NLRP3^{-/-}小鼠的粪便菌群分布差异后, 仍可以观察到NLRP3^{-/-}小鼠中的保护型表型, 这说明是NLRP3炎症小体而非肠道内稳态的破坏, 调控T细胞免疫反应及相关固有免疫反应^[18]. 这或许可以解释NLRP3炎症小体在不同文献中所表现出的双向性作用.

NLRP3炎症小体以及其细胞因子在很多慢性疾病的病因病机中都有被提到^[45]. 而近年来, 阻断NLRP3炎症小体活性的药物在IBD的研究中有了一定的成果. 而使用NLRP3炎症小体依赖的pro-caspase-1、IL-1 β 和IL-18的抑制剂 Fc11a-2治疗小鼠, 能够减轻急性结肠炎^[46]. NLRP3炎症小体敲除对于DSS诱导的小鼠的结肠炎有改善作用, 而caspase-1 拮抗剂 pralnacasan对DSS诱导的结肠炎有明显治疗作用, 表明NLRP3炎症小体在DSS诱导的结肠炎模型中具有重要作用, 是未来治疗IBD有潜力的药物靶点之一^[47].

5 参考文献

- 1 Kahlenberg JM, Dubyak GR. Mechanisms of caspase-1 activation by P2X7 receptor-mediated K⁺ release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C1100-C1108 [PMID: 15075209 DOI: 10.1152/ajpcell.00494.2003]
- 2 Kanneganti TD. Inflammatory Bowel Disease and the NLRP3 Inflammasome. *N Engl J Med* 2017; 377: 694-696 [PMID: 28813221 DOI: 10.1056/NEJMcibr1706536]
- 3 Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1: 1-13 [PMID: 2700931]
- 4 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820 [PMID: 20303872 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022]

- 5 Chen GY, Núñez G. Inflammasomes in intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 1986-1999 [PMID: 22005480 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.002]
- 6 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
- 7 Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320: 674-677 [PMID: 18403674 DOI: 10.1126/science.1156995]
- 8 Saavedra PH, Demon D, Van Gorp H, Lamkanfi M. Protective and detrimental roles of inflammasomes in disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 313-322 [PMID: 25895577 DOI: 10.1007/s00281-015-0485-5]
- 9 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 99-109 [PMID: 19148178 DOI: 10.1038/nrmicro2070]
- 10 Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291-295 [PMID: 20075244 DOI: 10.1126/science.1183021]
- 11 Pelegri P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor. *EMBO J* 2006; 25: 5071-5082 [PMID: 17036048 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601378]
- 12 Elia PP, Tolentino YF, Bernardazzi C, de Souza HS. The role of innate immunity receptors in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 936193 [PMID: 25821356 DOI: 10.1155/2015/936193]
- 13 Bar-On L, Zigmond E, Jung S. Management of gut inflammation through the manipulation of intestinal dendritic cells and macrophages? *Semin Immunol* 2011; 23: 58-64 [PMID: 21292502 DOI: 10.1016/j.smim.2011.01.002]
- 14 Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Kosic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Galectin-3 Plays an Important Pro-inflammatory Role in the Induction Phase of Acute Colitis by Promoting Activation of NLRP3 Inflammasome and Production of IL-1 β in Macrophages. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 593-606 [PMID: 26786981 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw013]
- 15 De la Fuente M, Franchi L, Araya D, Díaz-Jiménez D, Olivares M, Álvarez-Lobos M, Golenbock D, González MJ, López-Kostner F, Quera R, Núñez G, Vidal R, Hermoso MA. *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 384-392 [PMID: 24581881 DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002]
- 16 Cerovic V, Houston SA, Scott CL, Aumeunier A, Yrlid U, Mowat AM, Milling SW. Intestinal CD103(-) dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 104-113 [PMID: 22718260 DOI: 10.1038/mi.2012.53]
- 17 Laffont S, Siddiqui KR, Powrie F. Intestinal inflammation abrogates the tolerogenic properties of MLN CD103+ dendritic cells. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1877-1883 [PMID: 20432234 DOI: 10.1002/eji.200939957]
- 18 Mak'Anyengo R, Duewell P, Reichl C, Hörth C, Lehr HA, Fischer S, Clavel T, Denk G, Hohenester S, Kobold S, Endres S, Schnurr M, Bauer C. Nlrp3-dependent IL-1 β inhibits CD103+ dendritic cell differentiation in the gut. *JCI Insight* 2018; 3: [PMID: 29515025 DOI: 10.1172/jci.insight.96322]
- 19 Bauer C, Duewell P, Lehr HA, Endres S, Schnurr M. Protective and aggravating effects of Nlrp3 inflammasome activation in IBD models: influence of genetic and environmental factors. *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 1: 82-90 [PMID: 23075874 DOI: 10.1159/000341681]
- 20 Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D68-D73 [PMID: 24275495 DOI: 10.1093/nar/gkt1181]
- 21 Zhang N, Fu L, Bu Y, Yao Y, Wang Y. Downregulated expression of miR-223 promotes Toll-like receptor-activated inflammatory responses in macrophages by targeting RhoB. *Mol Immunol* 2017; 91: 42-48 [PMID: 28881218 DOI: 10.1016/j.molimm.2017.08.026]
- 22 Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, Khailova L, Masterson JC, Tye H, Biette K, Jedlicka P, Brodsky KS, Gerich ME, Mack M, Robertson AAB, Cooper MA, Furuta GT, Dinarello CA, O'Neill LA, Eltzschig HK, Masters SL, McNamee EN. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med* 2017; 214: 1737-1752 [PMID: 28487310 DOI: 10.1084/jem.20160462]
- 23 Zaki MH, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis. *Trends Immunol* 2011; 32: 171-179 [PMID: 21388882 DOI: 10.1016/j.it.2011.02.002]
- 24 Hirota SA, Ng J, Lueng A, Khajah M, Parhar K, Li Y, Lam V, Potentier MS, Ng K, Bawa M, McCafferty DM, Rioux KP, Ghosh S, Xavier RJ, Colgan SP, Tschopp J, Muruve D, MacDonald JA, Beck PL. NLRP3 inflammasome plays a key role in the regulation of intestinal homeostasis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1359-1372 [PMID: 20872834 DOI: 10.1002/ibd.21478]
- 25 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JI, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
- 26 Song-Zhao GX, Srinivasan N, Pott J, Baban D, Frankel G, Maloy KJ. Nlrp3 activation in the intestinal epithelium protects against a mucosal pathogen. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 763-774 [PMID: 24280937 DOI: 10.1038/mi.2013.94]
- 27 Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, Kastan MB, Lamkanfi M, Kanneganti TD. The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity* 2010; 32: 379-391 [PMID: 20303296 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.003]
- 28 Yao X, Zhang C, Xing Y, Xue G, Zhang Q, Pan F, Wu G, Hu Y, Guo Q, Lu A, Zhang X, Zhou R, Tian Z, Zeng B, Wei H, Strober W, Zhao L, Meng G. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis. *Nat Commun* 2017; 8: 1896 [PMID: 29196621 DOI: 10.1038/s41467-017-01917-2]
- 29 Seo SU, Kamada N, Muñoz-Planillo R, Kim YG, Kim D, Koizumi Y, Hasegawa M, Himpel SD, Browne HP, Lawley TD, Mobley HL, Inohara N, Núñez G. Distinct Commensals Induce Interleukin-1 β via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity* 2015; 42: 744-755 [PMID: 25862092 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.004]
- 30 Chen M, Wang H, Chen W, Meng G. Regulation of adaptive immunity by the NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 549-554 [PMID: 21118671 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.025]
- 31 O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 2010; 327: 1098-1102 [PMID: 20185720 DOI: 10.1126/science.1178334]
- 32 Arbore G, West EE, Spolski R, Robertson AAB, Klos A, Rheinheimer C, Dutow P, Woodruff TM, Yu ZX, O'Neill LA, Coll RC, Sher A, Leonard WJ, Köhl J, Monk P, Cooper MA, Arno M, Afzali B, Lachmann HJ, Cope AP, Mayer-Barber KD, Kemper C. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4+ T cells. *Science* 2016;

- 352: aad1210 [PMID: 27313051 DOI: 10.1126/science.aad1210]
- 33 Pellegrini C, Antonioli L, Lopez-Castejon G, Blandizzi C, Fornai M. Canonical and Non-Canonical Activation of NLRP3 Inflammasome at the Crossroad between Immune Tolerance and Intestinal Inflammation. *Front Immunol* 2017; 8: 36 [PMID: 28179906 DOI: 10.3389/fimmu.2017.00036]
- 34 Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794-806 [PMID: 21596591 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.021]
- 35 Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 183-197 [PMID: 26269954 DOI: 10.1016/j.chom.2015.07.003]
- 36 Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S, Taniguchi T, Morita H, Hattori M, Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-236 [PMID: 23842501 DOI: 10.1038/nature12331]
- 37 Yang Y, Zhang X, Xu M, Wu X, Zhao F, Zhao C. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 153-162 [PMID: 29149703 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.013]
- 38 Patel D, Gaikwad S, Challagundla N, Nivsarkar M, Agrawal-Rajput R. Spleen tyrosine kinase inhibition ameliorates airway inflammation through modulation of NLRP3 inflammasome and Th17/Treg axis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 375-384 [PMID: 29202301 DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.026]
- 39 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, George MJ, Patel RS, Hemingway H, Hingorani AD. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 303-306.e2 [PMID: 29775600 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.022]
- 40 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 41 Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, Lehr HA, Hirth S, Weigmann B, Wirtz S, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 2009; 206: 1465-1472 [PMID: 19564350 DOI: 10.1084/jem.20082683]
- 42 Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567-577 [PMID: 23468464 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302853]
- 43 Bersudsky M, Luski L, Fishman D, White RM, Ziv-Sokolovskaya N, Dotan S, Rider P, Kaplanov I, Aycheh T, Dinarello CA, Apte RN, Voronov E. Non-redundant properties of IL-1 α and IL-1 β during acute colon inflammation in mice. *Gut* 2014; 63: 598-609 [PMID: 23793223 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303329]
- 44 Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, de Zoete MR, Palm NW, Bailis W, Low JS, Harman CC, Graham M, Elinav E, Flavell RA. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis. *Cell* 2015; 163: 1444-1456 [PMID: 26638073 DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.072]
- 45 Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-241 [PMID: 16407889 DOI: 10.1038/nature04516]
- 46 Liu W, Guo W, Wu J, Luo Q, Tao F, Gu Y, Shen Y, Li J, Tan R, Xu Q, Sun Y. A novel benzo[d]imidazole derivate prevents the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via inhibition of NLRP3 inflammasome. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1504-1512 [PMID: 23506741 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.03.008]
- 47 Bauer C, Duewell P, Mayer C, Lehr HA, Fitzgerald KA, Dauer M, Tschopp J, Endres S, Latz E, Schnurr M. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2010; 59: 1192-1199 [PMID: 20442201 DOI: 10.1136/gut.2009.197822]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

邓凤莲, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. 桂科AD17129035; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫Z20170224.

作者贡献分布: 本文由黄赞松提出选题和研究构思、指导论文写作、提供研究经费及审阅修改论文及审核; 邓凤莲负责撰写文章初稿与修改补充资料; 黎梨参与查找文献和整理资料.

通讯作者: 黄赞松, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市右江区城东路98号, 右江民族医学院附属医院, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com
电话: 0776-2846532

收稿日期: 2018-12-19

修回日期: 2019-01-31

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang

Feng-Lian Deng, Li Li, Zan-Song Huang, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Project (Guangxi Clinic Medicine Research Center of Hepatobiliary Diseases) No. Guike AD17129035; 2017 Guangxi Medical and Health Self-financing Program, No. Guiwei Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Chief Physician, Guangxi Clinical Medical Research Center of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Youjiang District, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2018-12-19

Revised: 2019-01-31

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract

The breast cancer resistance protein, also known as ABCG2, is a member of the drug efflux membrane transporters. As a drug discharge pump, ABCG2 can reduce the concentration of intracellular drugs and protect cells from toxic substances. ABCG2 is not only able to protect normal cells, but also to influence the chemotherapy effect by making tumor cells resistant to various anti-cancer drugs. In order to provide a reference for the basic and clinical research of gastrointestinal tumors, we review the physiological function of ABCG2, factors affecting ABCG2 expression, and its relationship with gastrointestinal tumors.

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

Key Words: Adenosinetriphosphate-binding cassette transporter protein G2 gene; Multidrug resistance; Gastrointestinal tumor

Deng FL, Li L, Huang ZS. Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 395-401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395>

摘要

乳腺癌耐药蛋白属于三磷酸腺苷结合转运蛋白G超

家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 其作为药物排出泵, 可以降低细胞内药物的浓度, 保护细胞免受有毒物质的侵害. 它保护正常细胞, 但同时使肿瘤细胞对各种抗肿瘤药物产生耐药性, 影响化疗效果. 本文综述ABCG2的生理功能、表达影响因素以及与消化道肿瘤的关系与作用, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

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

关键词: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2; 多药耐药; 消化道肿瘤

核心提要: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. 了解ABCG2生理及表达影响因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药, 为消化道肿瘤的临床基础研究提供参考.

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松. 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(6): 395-401

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/395.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i6.395>

0 引言

肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞接触某一种药物发生耐药的同时也对不同作用原理的其他化疗药物产生交叉耐药性^[1], 它已成为大多数病患化疗失败的主要原因之一. 在癌症中形成多药耐药的机制尚不完全清楚, 目前认为其包括: MDR1基因及其编码的P糖蛋白(P-gp)、三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2), 和其他三磷酸腺苷结合转运蛋白(ATP-binding cassette, ABC)转运体高表达, 致药物外排增加^[2]; 改变靶蛋白(如拓扑异构酶和微管蛋白)的表达或功能^[3]; 诱导细胞产生解毒途径(如谷胱甘肽转移酶催化谷胱甘肽与药物的结合)^[4]; 增强端粒酶活性与DNA修复功能^[5]; 改变凋亡信号通路(如p53突变和bcl-2家族表达异常等)等^[6,7]. 当今, ABC转运蛋白导致肿瘤MDR机制是抗癌研究的热点. ABCG2是ATP结合盒转运蛋白家族的成员, 其过表达是促进细胞中各种化合物外排的重要机制之一^[8]. 后来, 越来越多的研究表明, ABCG2可以通过从细胞中排出底物来介导MDR^[9,10]. 已有研究表明ABCG2与消化道肿瘤^[11]、乳腺癌^[12]、卵巢癌^[13]、白血病^[14]、脑肿瘤^[15]等肿瘤病患的抗药性及预后有关. 本文对ABCG2生理及表达影响

因素, 研究其调控机制及逆转多药耐药等进行综述.

1 ABCG2简介

1.1 ABCG2的历史 Chen等^[16]于在1990年使用阿霉素和P-gp抑制剂维拉帕米筛选乳腺癌MCF-7细胞系. 发现一种新的分子量为Mr75000的蛋白质, 当时此类细胞并无P-gp和MRP表达, 这说明有另一种新的转运蛋白存在. 直到1998年, Doyle等^[17]使用mRNA指纹技术在乳腺癌细胞株MCF-7/Adr^{vp}中检测到2.4 kb的基因mMRA. 它编码655个氨基酸, 转录后的蛋白质可以介导MDR, 因其首次在乳腺癌细胞株被发现, 故命名为乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP). 此后, 人们分别从人胎盘和耐米托蒽醌(Mitoxantrone)的人结肠癌细胞SI-M1-80克隆BCRP基因. 因而BCRP又分别被称为 ABCP(P1 aceta specific ATP-binding cassette transporter)和MXR(Mitoxantrone resistance transporter)^[18]. 后来把BCRP、MXR、ABCP多个别称的ABC转运蛋白统称为ABCG2.

1.2 ABCG2的基因定位及结构 人ABCG2基因是4q22-23, 长约66 kb, 含有总共16个外显子和15个内含子^[19]. 其mRNA为2.4 kb, 编码655个氨基酸. ABCG2为ABC结合盒转运子(ABC transporters)超家族中的一员. ABCG2只有C端的6个跨膜区和N端的一个ATP结合区, 为半分子转运泵, 若要发挥作用, 则需以二聚体或多聚体存在. 此家族中的半转运蛋白常位居胞内, 全转运蛋白位居胞膜, 但ABCG2虽属半转运子却位居胞膜^[20], 这种特性可能与其生理功能密切相关.

1.3 ABCG2的生理功能 ABCG2蛋白在正常人肠道、胆道、胎盘、血脑屏障、干细胞等组织中具有功能, 并可参与药物代谢等过程. 它可将药物泵出细胞外, 加强毒性物质排出和防止细胞吸收抗肿瘤药物, 保护其免受毒性物质损害, 起到维护健康细胞的功能. 人类ABCG2的生理作用决定了ABCG2的这种具体分布特征^[21].

1.4 ABCG2抑制剂 ABCG2既可以调节肿瘤细胞的增殖能力, 又可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭. 而有些抗癌药是ABCG2的底物, 由于ABCG2的外排作用而导致其生物利用度下降, 影响治疗效果. 因此, 抑制ABCG2的活性可提高药物生物利用度、逆转肿瘤耐药、提高疗效和改善肿瘤病患的预后. 目前, 已经发现多种ABCG2的抑制剂. 烟曲霉素C(fumitremorgin C, FTC)是第一个被发现的ABCG2特异性抑制剂, 但由于其具有较强的神经毒作用而被禁用于临床. 人们后来发现多种FTC类似合成物, 如Ko132、Ko134、Ko143是效果较好的ABCG2抑制剂, 其中Ko143对ABCG2的抑制作用比FTC强10倍以上^[22]. 而有学者Liu等^[23]研究发现Ko143由于其酯基团而导致代谢稳定性差, 该研究为开发更好代谢特性的

KO143类似物具有指导意义. Wu等^[24]研究发现tyrphostin RG14620是一种有效的选择性ABCG2调节剂, 可用于克服耐药肿瘤患者的化疗耐药性. 其他特异性抑制剂还包括新生霉素、他莫昔芬的衍生物TAG-11、TAG-139以及哌可啉的衍生物比立考达等^[25]. 而非特异性抑制剂主要包括依克立达(GF120918)及类似物Tariquidar、姜黄素以及酪氨酸激酶抑制剂如埃罗替尼、伊马替尼、苏尼替尼等. 这些抑制剂的作用机制主要分为以下4种: (1)通过抑制ATP酶活性而抑制ABCG2转运活性, 如FTC和KO143^[26]; (2)抑制剂即为ABCG2的底物, 其直接竞争性地抑制ABCG2的转运, 如伊马替尼、阿帕替尼等^[27]; (3)有些抑制剂与ABCG2结合而改变ABCG2构象, 从而影响ABCG2的转运, 如沙奎那韦、利托那韦等^[28]; (4)通过caspase非依赖性途径, 诱导凋亡细胞死亡, 如NP-1250^[29]. 但由于ABCG2有多个底物结合位点, 可识别不同类型的底物, 而寻找到一个能抑制多个位点、选择性强、副作用小的抑制剂非常困难, 也是我们今后研究需要考量的问题.

1.5 ABCG2在肿瘤中的表达和作用 ABCG2在一些肿瘤组织中高度表达, 外排化疗药物, 降低细胞内药物浓度, 它已成为肿瘤多药耐药性的主要因素. ABCG2高表达可提高肿瘤细胞迁移和侵袭能力^[30], 促进肿瘤细胞生长及转移, 产生耐药, 导致病情恶化; ABCG2的低表达可抑制肿瘤细胞的增殖, 诱导细胞凋亡^[31], 并提高化疗效果. 因此, 了解影响ABCG2表达的因素, 同时检测ABCG2表达水平, 可以针对性制定个体化治疗.

2 影响ABCG2表达的因素

ABCG2在正常和癌细胞中的表达受到不同程度的调节, 包括基因扩增、表观遗传修饰、转录和转录后调控. 近年来的研究表明, 多种转录因子如缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)等可以与ABCG2启动子或增强子区的特定反应元件结合, 参与ABCG2的转录调控^[32].

2.1 缺氧 缺氧是一种常见的生理和病理现象, 也是肿瘤微环境的重要特征之一^[33]. 低氧诱导因子家族(hypoxia inducible factors, HIFs)是低氧效应的关键分子, 包括HIF-1、HIF-2和HIF-3. HIFs-1 α (HIF-1 α)是目前发现介导细胞缺氧的最关键的核转录因子. 它可促进血管形成, 保持细胞氧及代谢均衡, 以促肿瘤成长, 并导致化疗抗药性. Martin等^[34]研究发现肿瘤干细胞ABCG2表达上调, 后者还是HIF-2 α 的直接靶点, 过表达HIF-2 α -ABCG2信号通路诱导癌症干细胞的耐药性. 体外实验表明ABCG2的功能因为HepG2细胞的低氧因素而加强, 并且发现在低氧区域中ABCG2蛋白的表达增加; 这表示缺

氧是上调ABCG2表达的一个要素. 据推测, ABCG2在缺氧环境中的过表达可能会增加细胞对肿瘤细胞中药物的耐药性^[22]. 朱芸等^[35]研究发现低氧诱导后 HIF-2 α 、ABCG2蛋白及ABCG2 mRNA较常氧组表达明显上调, 且HIF-2 α 与ABCG2蛋白表达呈高度正相关. 同时, 卿小松等^[36]也发现ABCG2和HIF-1 α 表达随缺氧时间的增加而逐渐增加. 且ABCG2与HIF-1 α 的表达呈正相关. 这表明ABCG2表达是HIF-1 α 影响缺氧时癌细胞存活及耐药性的机制之一. 滕凤猛等^[37]研究发现, 细胞内活性氧含量随着耐药浓度的增加而逐渐减少, 细胞凋亡率明显下降, 检测HIF-1 α 、MDR1、MRP1、BCRP mRNA表达上调. 目前, 各种迹象表明肿瘤微环境缺氧是诱导癌细胞对抗癌药物耐药的重要因素之一. 缺氧可通过HIF-1 α 调节癌细胞中ABCG2的表达, 也可以通过抑制凋亡而出现获得性耐药.

2.2 激素 有研究表明, ABCG2的表达受激素水平的调节. 张玉华等^[38]发现黄体酮可通过黄体酮受体介导, 并BCRP启动子上游的孕酮反应元件(PR)结合. 从而激活BCRP基因的启动子而增加BCRP mRNA的转录, 正性调节BCRP蛋白的表达和功能. 张澍等^[39]发现当雌激素受体及G蛋白偶联雌激素受体同时被激活时, 雌二醇上调ABCG2表达, 抵抗疗效. 但G蛋白偶联雌激素受体的特异性激活降低ABCG2表达, 并增加疗效. 但目前对孕激素及雌激素调控BCRP的具体调控机制及作用效应尚不明确, 深入研究ABCG2调控机制将对临床治疗提供更有效的资源.

3 DNA甲基化与肿瘤的关联

DNA甲基化是一种表观遗传修饰, 可导致染色质构造、DNA三维结构、DNA稳定性和DNA与蛋白质相互作用的变化, 从而控制基因表达^[40]. 在正常健康细胞中, CpG岛处于非甲基化或低甲基化状态, 并且在某些疾病影响或药物干预下可发生高甲基化. 从而抑制目的基因的表达^[41]. 研究发现, 启动子区CpG岛的高甲基化或去甲基化可抵抗或增强多种药物转运蛋白的表达^[42]. 研究表明, 在多药耐药细胞系中, 当ABCG2启动子低甲基化时, ABCG2高度表达. 而其过甲基化时ABCG2蛋白表达下降. To等^[43]研究表明CpG岛中抑制因子复合物的DNA甲基化依赖性形成有助于ABCG2的失活. Turner等^[44]研究发现启动子的去甲基化增加了ABCG2表达, 说明启动子甲基化可调节ABCG2在人骨髓瘤细胞中表达并具有功能, 并可能有助于形成耐药性. 袁建辉等^[45]发现ABCG2启动子区从-359到-353位点发生高甲基化, 这增加了该基因在乳腺癌中的表达. 因此, 这些研究表明ABCG2启动子区的甲基化与其表达负相关. 因此, 我们可以通过改变ABCG2基因的甲基化水平来调节其表

达来逆转多药耐药性。

4 ABCG2在消化道肿瘤中的作用研究

作为ABC家族中的跨膜蛋白, ABCG2在肿瘤抗性过程中受到越来越多的关注。目前, 关于ABCG2在乳腺癌、脑肿瘤、肺癌和白血病等肿瘤中的研究很多。新近研究显示, ABCG2过表达于实体瘤干细胞内, 不仅能阻止肿瘤干细胞分化, 还可有效减轻抗癌药对肿瘤干细胞的杀伤。当前研究指出ABCG2过表达与食道癌、肝癌、胃癌、肠癌等病患抗药性有关, 也有报道ABCG2表达与病患预后有关。从这个角度来看, ABCG2在消化系统肿瘤的抗药性和预后中起重要作用。

4.1 ABCG2在肝癌中的作用 在我国, 肝癌是第二常见的癌症, 每年有超过38万人因此丧生, 这一人数占全世界的51%; 肝细胞癌在我国男性病患中是第二大致死性肿瘤, 在女性病患中则是第三大致死性肿瘤^[46]。化疗是常用的肝癌治疗手段, 但由于存在多药耐药的原因, 导致化疗效果堪忧。因此研究新的治疗策略已成为当务之急。通过调控耐药基因表达来提高化疗药敏感性, 部分逆转多药耐药可能是治疗肝癌的重要途径之一。王伟等^[47]发现苦参素可以下调耐药相关基因ABCB1及其蛋白表达产物P-gp的表达。它可以逆转人肝癌耐药细胞株HepG2/ADM的多药耐药性。而冯巍巍等^[48]在体内研究发现苦参素能下调MRP1 mRNA及蛋白表达, 增强多柔比星对人肝癌耐药裸鼠移植瘤的抗癌作用, 逆转多药耐药性。而ABCG2作为ABC家族的成员, 在肝癌细胞中表达升高, 并与疾病进展密切相关。它是肝癌重要的耐药指标, 可能成为未来肝癌治疗的靶点^[49]。较多研究表明下调ABCG2表达, 可增强药物敏感性, 提高治疗效果。Zhang等^[50]研究发现下调ABCG2表达可以使抗癌药物积累在肝癌细胞中的作用, 减少药物外排, 增加细胞内药物浓度, 提高疗效。Hou^[51]通过靶向调控DPAGT1/Akt/ABCG2途径来逆转耐药性并提高肝细胞癌联合治疗的效果。强光辉等^[52]发现ABCG2可在多种人肝癌细胞系中表达, 而ABCG2过表达与耐药性呈正相关。Huang等^[53]发现ABCG2导致索拉非尼外排增加, 导致治疗效果不佳; 用ABCG2抑制剂治疗后可增强索拉非尼在肝癌细胞中的作用并改善化疗。同时, 季伟等^[54]研究也发现, siRNA可下调ABCG2表达, 使肝癌细胞侵袭力下降, 增强阿霉素的药物敏感。Sun等^[55]研究表明, MDR1和BCRP可能是肝细胞癌中最重要的抗药性因子; 而且, 他们mRNA和蛋白表达之间呈正性关系, 表明可预测肝癌耐药, 可能是多药物耐药的抑制靶点。Guo等^[56]研究发现肝脏再生增强剂(ALR)通过抑制AKT/Snail信号传导途径, 下调ABCB1和ABCG2表达, 可有效抑制多柔比星被泵出细胞、提高细胞内药物浓度而抗肿瘤作用。看来ALR有可

能是一种潜在的抗HCC化疗药物。此外, 更多研究表明ABCG2在肝癌中的表达与病理分级、临床分期和转移相关。抑制其表达可减少肝癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡^[57,58]。黄芳等^[59]研究发现ABCG2在原发性肝癌中高表达, 并且与组织分化及转移有关, 提示ABCG2高表达可能在肝癌的病情进展中起作用。它也可能是肝癌病患预后不良的危险要素。Chen等^[60]研究发现ABCG2表达与年龄、预后密切相关, 发现ABCG2在老人HCC中的表达增加, 同时发现ABCG2高表达患者的总体存活率在老年患者中下降。ABCG2基因作为一种重要的耐药蛋白, 随着人们对它的研究不断深入, 其功能日益显著, 但其在肝癌细胞表达的精细调控、耐药的机制及药物逆转等问题尚未明确, 有待进一步探究及阐明。

4.2 ABCG2在食管癌中的作用 目前, 随着化疗药物及方案的改进, 食管癌化疗取得了较大进展, 但耐药性仍是影响肿瘤化疗的主要问题之一。其对化疗效果和患者预后有较大影响。陈晓依等^[61]发现ABCG2在食管癌组织中的表达率高于癌旁组织。进一步探究发现ABCG2过表达于肿瘤侵犯越深、TNM分期越高、有淋巴结转移的患者。刘慧娟等^[62]以免疫组化方法研究显示, 与癌旁组织比较, ABCG2在食管癌中高表达, 且其与TNM分期密切相关。王勇文等^[63]也发现ABCG2在食管癌组织中的表达明显高于癌旁组织, 参与癌细胞的增殖、分化、侵袭和转移。为此, 有研究表明可通过改变ABCG2表达来调控食管癌多药耐药性。Liu等^[64]研究发现Epigallocatechin-3-gallate可下调ABCG2表达, 抑制癌细胞生长和诱导食管癌细胞凋亡, 同时增加癌细胞中的抗癌药物浓度来逆转多药耐药性。刘亮等^[65]检测发现在食管癌细胞中ABCG2基因呈高表达, 参与了食管癌耐药形成, 调控细胞耐药性。可以看出, ABCG2的表达水平与食管癌的进展有关, 这可能是逆转食管癌多药耐药的新方向。

4.3 ABCG2在胃癌中的作用 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居全国第二位, 居世界第五位。据报道, 2012年全世界新发胃癌病患952000例, 其中五分之一分布在我们国家^[66]。手术切除后临床前期胃癌患者的5年生存率可达90%。进展期胃癌则以综合治疗为主, 化疗是其主要方法之一, 但癌细胞多药耐药的产生使得化疗药物的应用受到明显限制。已有大量研究表明ABCG2的高表达是导致胃癌病患化疗失败的重要原因, 其可能是耐药的重要标示物。因此在化疗之前检测患者ABCG2的表达水平, 从而选择个体化治疗, 提高治疗效果尤为重要。Yu等^[67]研究发现5-氟尿嘧啶治疗后残留瘤细胞中hedgehog靶基因GLI1和GLI2呈高表达, 其与增加侧群、肿瘤球体大小、癌症复发率高有关; 下调GLI2可使胃癌细胞对5Fu治疗敏感, 降低ABCG2表达, 结果说明ABCG2是GLI2相关5Fu抗性的重要介质。张红梅

等^[68]研究发现 HIF-2 α 、ABCG2、OCT-4等肿瘤干细胞标记物的癌组织中 mRNA和蛋白的表达水平与病患的化疗效果有关。程浩^[69]等研究发现, ABCG2在晚期胃癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 与TNM分期、分化状态和侵犯深度密切相关。同样, 周林艳等^[70]也发现癌组织中ABCG2的表达与胃癌的分化及侵袭力有关。梁水清等^[71]通过临床分析发现胃癌组织中ABCG2呈高表达, 且表达水平与分化程度、淋巴结转移等紧密相关。王昕海等^[72]研究认为KEAP1基因突变可增加胃癌细胞的耐药性, 其机制可能是通过上调Nr1 α 及ABCG2的表达。任晓晓等^[73]研究发现塞来昔布通过降低HIF-2 α -ABCG2和HIF-2 α -OCT-4通路的表达提高FOLFOX4方案疗效, 影响胃癌的发展和转移, 进而影响肿瘤的化疗抵抗、逆转多药耐药。这些研究表明ABCG2在胃癌确诊、恶性度、肿瘤发展及耐药中起作用。因此进一步探究ABCG2如何参与肿瘤产生、生长、肿瘤抗药性的分子作用机制, 可为以后临床实践提供新的思路。

4.4 ABCG2在结直肠癌中的作用 研究表明, 多药耐药蛋白的表达可影响结肠癌组织对多种化疗药物的疗效, 并与肿瘤的分化、转移和预后有关。钟自强等^[74]发现苦参素可抑制P-gp的表达, 增加细胞内药物浓度, 从而逆转结肠癌细胞的多药耐药性。孙锋等^[75]研究发现ABCG2低表达使基质金属蛋白酶活性下降而阻止结直肠癌干细胞增殖、侵袭;李刚强等^[76]采用免疫组化检测60例大肠癌及正常大肠黏膜组织中ABCG2的表达。结果表明ABCG2在癌组织中的表达高于正常组织, 且与肿瘤分化和淋巴结转移有关。Hu等^[77]研究报道也提示ABCG2表达与TNM分期、肿瘤分化和淋巴血管侵袭相关, 并且ABCG2表达与右侧结肠癌复发和不良预后相关。赵炳军等^[78]研究结果发现MDR1、MRP1及ABCG2在结直肠腺癌的阳性表达率显著高于正常组织, 且其表达与病理学分级、淋巴结转移及Duke分期密切相关, 但与年龄、性别及肿瘤发生部位无关, 它们之间的表达呈显著正相关, 因此它们可能在结直肠癌侵袭转移中存在协同作用。不过有研究表明可通过各种途径下调ABCG2表达来提高化疗敏感性。赖子君等^[79]研究发现白花蛇舌草通过下调移植瘤组织中ABC转运蛋白的mRNA和蛋白表达来抑制5-Fu耐药大肠癌裸鼠移植瘤的生长。学者陈耀^[80]应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2能使结直肠癌细胞胞内药物积累增加、提高细胞株的药物敏感性, 从而抑制结直肠癌的恶性生物学行为。Hu等^[81]研究发现侧群结肠癌细胞比非侧群细胞在体内具有更高的致瘤性, 并且表现出更高侵入性特征和更强的形成集落的能力, 可能与这些细胞更高表达多药抗性蛋白ABCG2有关; 后来他们通过用针对ABCG2的发夹样小干扰RNA(siRNA)真核表达质粒转染侧群细胞, 结果

显示可增加化疗敏感性。因此, 进一步探讨如何调控多药耐药蛋白对结直肠癌的增殖、分化、侵袭等影响至关重要。另外, 检测ABCG2表达对选择化疗药物、优化化疗方案及评估患者预后等具有重要指导意义。

5 结论

ABCG2是ABC转运蛋白大家族中的新成员, 它不仅与肿瘤多药耐药密切相关, 而且新的研究表明其尚有待挖掘的新功能。虽对ABCG2的研究已久, 但进展较缓慢, 一些重要问题尚待深入研究。比如ABCG2与肿瘤天然耐药及获得性耐药的关联、其与肿瘤临床病理特点及预后的关联、其表达与干细胞特性、其基因表达的精细调控以及其如何参与细胞分化及肿瘤发生、发展等诸多问题, 许多研究领域尚未得到确切的研究结果。因此, 进一步的研究将深化对ABCG2的认识, 探讨其新功能及其临床耐药机制、耐药逆转, 对研发新药、提高化疗效果具有重大意义。

6 参考文献

- 1 刘立伟, 邓磊, 邓晓臣, 石小阁, 白娣斯, 谷峪. 肿瘤细胞多药耐药机制的研究进展. *煤炭与化工* 2012; 35: 15-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-5059.2012.06.007]
- 2 Abdallah HM, Al-Abd AM, El-Dine RS, El-Halawany AM. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *J Adv Res* 2015; 6: 45-62 [PMID: 25685543 DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.008]
- 3 Pérez-Tomás R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti-cancer drug treatment. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1859-1876 [PMID: 16842198 DOI: 10.2174/092986706777585077]
- 4 Sau A, Pellizzari Tregno F, Valentino F, Federici G, Caccuri AM. Glutathione transferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500: 116-122 [PMID: 20494652 DOI: 10.1016/j.abb.2010.05.012]
- 5 Ling X, Wen L, Zhou Y. Role of mitochondrial translocation of telomerase in hepatocellular carcinoma cells with multidrug resistance. *Int J Med Sci* 2012; 9: 545-554 [PMID: 22991493 DOI: 10.7150/ijms.4648]
- 6 Gillet JP, Gottesman MM. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. *Methods Mol Biol* 2010; 596: 47-76 [DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6_4]
- 7 Cerezo D, Cánovas M, García-Peñarribia P, Martín-Orozco E. Collateral sensitivity to cold stress and differential BCL-2 family expression in new daunomycin-resistant lymphoblastoid cell lines. *Exp Cell Res* 2015; 331: 11-20 [PMID: 25498972 DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.11.017]
- 8 沈菲, 陈宝安. ABCG2介导的肿瘤多药耐药. *国际肿瘤学杂志* 2013; 40: 403-406 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2013.06.001]
- 9 Meyer zu Schwabedissen HE, Kroemer HK. In vitro and in vivo evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). *Handb Exp Pharmacol* 2011; 201: 325-371 [PMID: 21103975 DOI: 10.1007/978-3-642-14541-4_9]
- 10 Rocha Gda G, Oliveira RR, Kaplan MA, Gattass CR. 3 β -Acetyl tormentic acid reverts MRP1/ABCC1 mediated cancer resistance through modulation of intracellular levels of GSH and inhibition of GST activity. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 140-149 [PMID: 25111243 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.054]
- 11 王晰程, 孙志伟, 沈琳. ABCG2与消化系统肿瘤相关研究进展.

- 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 669-672 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2012.07.025]
- 12 何建明, 黄伟, 黄湛. ABCG2表达与浸润性乳腺癌患者术后复发转移的关系. 中国老年学 2015; 35: 3244-3246 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.12.025]
- 13 宋静, 赵云霞, 田永杰. 卵巢癌组织中ABCF2、ABCG2阳性表达及意义. 山东医药 2016; 56: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.08.026]
- 14 李薇, 周明, 罗科玲, 谭熹, 雷平, 邹彬宾. 急性髓系白血病中乳腺癌耐药蛋白基因表达与临床意义. 中国现代医学杂志 2016; 26: 29-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.006]
- 15 刘义峰, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭. 中国组织工程研究 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]
- 16 Chen YN, Mickley LA, Schwartz AM, Acton EM, Hwang JL, Fojo AT. Characterization of adriamycin-resistant human breast cancer cells which display overexpression of a novel resistance-related membrane protein. *J Biol Chem* 1990; 265: 10073-10080 [PMID: 1972154 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90077-R]
- 17 Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15665-15670 [PMID: 9861027 DOI: 10.2307/46436]
- 18 苏甜甜, 张佳, 孙臻峰. 多药耐药基因蛋白P-gp和ABCG2在喉癌等头颈肿瘤中的作用及相关信号通路. 山东大学耳鼻喉眼学报 2016; 30: 103-106 [DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2015.469]
- 19 石晶, 滕月娥, 赵明芳, 刘云鹏. 乳腺癌耐药相关蛋白与多药耐药关系的研究进展. 实用临床医药杂志 2009; 13: 88-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2009.01.032]
- 20 Mo W, Zhang JT. Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *Int J Biochem Mol Biol* 2012; 3: 1-27 [PMID: 22509477]
- 21 张小彦, 沈珊珊, 邹晓平. ABCG2和NF- κ B在结直肠癌的表达. 江苏医药 2013; 39: 2823-2826
- 22 李恒, 汪保国. 乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)的研究进展. 肿瘤药学 2013; 3: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2013.081]
- 23 Liu K, Zhu J, Huang Y, Li C, Lu J, Sachar M, Li S, Ma X. Metabolism of KO143, an ABCG2 inhibitor. *Drug Metab Pharmacokin* 2017; 32: 193-200 [PMID: 28619281 DOI: 10.1016/j.dmpk.2017.02.003]
- 24 Wu CP, Hsiao SH, Murakami M, Lu MJ, Li YQ, Hsieh CH, Ambudkar SV, Wu YS. Tyrphostin RG14620 selectively reverses ABCG2-mediated multidrug resistance in cancer cell lines. *Cancer Lett* 2017; 409: 56-65 [PMID: 28893612 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.08.035]
- 25 Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. *AAPS J* 2015; 17: 65-82 [PMID: 25236865 DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6]
- 26 Jackson SM, Manolaridis I, Kowal J, Zechner M, Taylor NMI, Bause M, Bauer S, Bartholomaeus R, Bernhardt G, Koenig B, Buschauer A, Stahlberg H, Altmann KH, Locher KP. Structural basis of small-molecule inhibition of human multidrug transporter ABCG2. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25: 333-340 [PMID: 29610494 DOI: 10.1038/s41594-018-0049-1]
- 27 Wu CP, Hsiao SH, Sim HM, Luo SY, Tuo WC, Cheng HW, Li YQ, Huang YH, Ambudkar SV. Human ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 mediate resistance to BI 2536, a potent and selective inhibitor of Polo-like kinase 1. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 904-913 [PMID: 23962445 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.004]
- 28 Gupta A, Zhang Y, Unadkat JD, Mao Q. HIV protease inhibitors are inhibitors but not substrates of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 334-341 [PMID: 15007102 DOI: 10.1124/jpet.104.065342]
- 29 Ito M, Kajino K, Abe M, Fujimura T, Mineki R, Ikegami T, Ishikawa T, Hino O. NP-1250, an ABCG2 inhibitor, induces apoptotic cell death in mitoxantrone-resistant breast carcinoma MCF7 cells via a caspase-independent pathway. *Oncol Rep* 2013; 29: 1492-1500 [PMID: 23354844 DOI: 10.3892/or.2013.2249]
- 30 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 31 Gong W, Wang Z, Wan Y, Shi L, Zhou Y. Downregulation of ABCG2 protein inhibits migration and invasion in U251 glioma stem cells. *Neuroreport* 2014; 25: 625-632 [PMID: 24781949 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000161]
- 32 吴新刚, 彭姝彬, 黄谦. 乳腺癌耐药蛋白基因的转录调控机制. 遗传 2012; 34: 1529-1536 [DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01529]
- 33 张艳玲, 韩小博. 在肿瘤治疗中靶向肿瘤干细胞: 间充质干细胞的应用前景. 临床军医杂志 2014; 42: 295-297 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2014.03.27]
- 34 Martin CM, Ferdous A, Gallardo T, Humphries C, Sadek H, Caprioli A, Garcia JA, Szweda LI, Garry MG, Garry DJ. Hypoxia-inducible factor-2 α transactivates Abcg2 and promotes cytoprotection in cardiac side population cells. *Circ Res* 2008; 102: 1075-1081 [PMID: 18356544 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161729]
- 35 朱芸, 冯玉光, 吴美英. 低氧对人胃癌SGC7901细胞株SP细胞比例影响及其与HIF-2 α 和ABCG2表达相关性的分析. 中华肿瘤防治杂志 2011; 18: 921-925
- 36 卿小松, 孔宪炳. 缺氧环境肝癌SMC-7721细胞ABCG2和HIF-1 α 的表达及其关系. 重庆医学 2012; 41: 640-642 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.07.005]
- 37 滕凤猛, 吴穷, 陈昌杰. 缺氧诱导因子-1 α 调控肝癌细胞对奥沙利铂耐药的机制. 肿瘤防治研究 2014; 41: 1176-1180 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.11.004]
- 38 张玉华, 李光, 俞进, 徐妙生, 李洪利. 孕酮调节乳腺癌耐药蛋白的机制研究. 中国病理生理杂志 2012; 28: 344-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2012.02.028]
- 39 张澍, 余腾骅, 吴诚义. 雌激素调控ABCG2介导的乳腺癌MCF-7细胞化疗敏感性. 基础医学与临床 2016; 36: 1400-1406
- 40 许玉玲, 程鹏. DNA甲基化在原发免疫性血小板减少症作用机制中的研究. 血栓与止血学 2017; 23: 537-540 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.03.061]
- 41 杨晗春, 刘竞. 慢性粒细胞白血病DNA甲基化的研究进展. 北方药学 2013; 44-46
- 42 杨世磊, 刘克辛. 药物转运体表达调控机制的研究进展. 药物评价研究 2017; 40: 1229-1234 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.007]
- 43 To KK, Zhan Z, Bates SE. Aberrant promoter methylation of the ABCG2 gene in renal carcinoma. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 8572-8585 [PMID: 16954373 DOI: 10.1128/MCB.00650-06]
- 44 Turner JG, Gump JL, Zhang C, Cook JM, Marchion D, Hazlehurst L, Munster P, Schell MJ, Dalton WS, Sullivan DM. ABCG2 expression, function, and promoter methylation in human multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 3881-3889 [PMID: 16917002 DOI: 10.1182/blood-2005-10-009084]
- 45 袁建辉, 周建孟, 黄海燕, 刘建军, 徐新云, 庄志雄. 乳腺癌组织ABCG2基因启动子区甲基化状况与其表达. 中国热带医学 2008; 8: 1900-1902 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2008.11.012]
- 46 韩冰, 祁兴顺, 贾继东. 亚太肝癌癌管理临床实践指南推荐意见(2017年更新版). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1432-1434 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.004]
- 47 王伟, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素逆转人肝癌细胞株HepG2/ADM多药耐药的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1409-1416 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i10.1409]
- 48 冯巍巍, 黎聚, 黄赞松, 邓志华, 邓凤莲, 廖俊, 杨哲, 李建基. 苦参素通过调控MRP1表达提高多柔比星对人肝癌耐药鼠腺移植瘤的抑制作用. 右江民族医学院学报 2018; 40: 8-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.003]

- 49 Tandia M, Mhiri A, Paule B, Saffroy R, Cailliez V, Noé G, Farinotti R, Bonhomme-Faivre L. Correlation between clinical response to sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment and polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and of breast cancer resistance protein (ABCG2): monocentric study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 759-766 [PMID: 28289864 DOI: 10.1007/s00280-017-3268-y]
- 50 Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, Chen ZS. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. *AAPS J* 2015; 17: 802-812 [PMID: 25840885 DOI: 10.1208/s12248-015-9757-1]
- 51 Hou H, Sun H, Lu P, Ge C, Zhang L, Li H, Zhao F, Tian H, Zhang L, Chen T, Yao M, Li J. Tunicamycin potentiates cisplatin anticancer efficacy through the DPAGT1/Akt/ABCG2 pathway in mouse Xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2874-2884 [PMID: 24130050 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0201]
- 52 强光辉, 余德才, 丁希伟, 江春平. ABCG2在人肝癌细胞株中的表达及其相关功能. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 146-150
- 53 Huang WC, Hsieh YL, Hung CM, Chien PH, Chien YF, Chen LC, Tu CY, Chen CH, Hsu SC, Lin YM, Chen YJ. BCRP/ABCG2 inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *PLoS One* 2013; 8: e83627 [PMID: 24391798 DOI: 10.1371/journal.pone.0083627]
- 54 季伟, 焦宏波, 罗维欢, 江春平. siRNA干扰ABCG2影响肝癌细胞的耐药及侵袭能力. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 144-147
- 55 Sun Z, Zhao Z, Li G, Dong S, Huang Z, Ye L, Liang H, Qu J, Ai X, Zhang W, Chen X. Relevance of two genes in the multidrug resistance of hepatocellular carcinoma: in vivo and clinical studies. *Tumori* 2010; 96: 90-96 [PMID: 20437864 DOI: 10.1177/030089161009600115]
- 56 Guo YY, Wu Y, Jia XW, An W. Augmenter of liver regeneration potentiates doxorubicin anticancer efficacy by reducing the expression of ABCB1 and ABCG2 in hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2017; 97: 1400-1411 [PMID: 28825695 DOI: 10.1038/labinvest.2017.72]
- 57 高志强, 汪俊峰, 陈德华, 马雪松, 唐哲. 乳腺癌耐药蛋白基因在肝癌组织的表达的临床意义及抑制其表达对肝癌细胞增殖凋亡的影响. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 748-751 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.045]
- 58 赵大伟, 殷晓煜, 郑进方, 梁力建. ABCG2蛋白在肝癌中表达的临床意义. *中华消化外科杂志* 2010; 9: 213-215 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.03.018]
- 59 黄芳, 陈谦, 莫文法, 廖维甲. 肝细胞癌中ABCG2的表达及其临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 73-74 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.01.020]
- 60 Chen YL, Chen PM, Lin PY, Hsiao YT, Chu PY. ABCG2 Overexpression Confers Poor Outcomes in Hepatocellular Carcinoma of Elderly Patients. *Anticancer Res* 2016; 36: 2983-2988 [PMID: 27272814]
- 61 陈晓依, 吕洋, 刘博, 李秀娟, 刘军超, 常楚迪. 食管鳞癌组织中ABCG2、p16表达变化及意义. *山东医药* 2018; 58: 42-44
- 62 刘慧娟, 梁晶, 杨怡萍. ABCG2和p75NTR在食管鳞癌组织中的表达及其与临床病理学特征的关系. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 1914-1918 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.12.019]
- 63 王勇文, 张晋, 冯钢. CD133和ABCG2在食管鳞状细胞癌中的表达. *现代肿瘤医学* 2014; 22: 2586-2589 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.11.20]
- 64 Liu L, Ju Y, Wang J, Zhou R. Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis and reversal of multidrug resistance in esophageal cancer cells. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 1242-1250 [PMID: 28964574 DOI: 10.1016/j.prp.2017.09.006]
- 65 刘亮, 胡月阳, 巨英超, 周荣秒. 胞外囊泡中linc-VLDLR表达与食管癌发生及耐药的关系. *解放军医学杂志* 2018; 43: 12-16 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.01.03]
- 66 宋杰, 陈风格, 赵伟, 赵冬. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展. *中国慢性病预防与控制* 2016; 24: 704-707 [DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2016.09.019]
- 67 Yu B, Gu D, Zhang X, Liu B, Xie J. The role of GLI2-ABCG2 signaling axis for 5Fu resistance in gastric cancer. *J Genet Genomics* 2017; 44: 375-383 [PMID: 28847472 DOI: 10.1016/j.jgg.2017.04.008]
- 68 张红梅, 刘学杰, 王婧雅, 张小茜. HIF-2 α 、ABCG2、OCT-4与胃癌化疗耐药的关系研究. *解放军医学杂志* 2015; 40: 816-820 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.10.09]
- 69 程浩, 贾喜花, 张晓伟, 张金库. 胃癌组织ABCG2和P-gp蛋白表达及其临床意义分析. *中华肿瘤防治杂志* 2013; 20: 273-277
- 70 周林艳, 齐秋峰, 万美珍. 胃癌中ABCG2的表达及其甲基化探讨. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 1298-1301
- 71 梁水清, 卢一, 陈云英, 朱亚平. 胃癌组织中干细胞标志物ABCG2表达及临床病理特征联系. *大家健康* 2016; 10: 12
- 72 王昕海, 巴桑, 晋美, 鄂福胜, 李孟军, 吴双杰, 刘骏, 唐一帆. KEAP1基因突变调控Nrf2-ABCG2信号介导胃癌耐药的研究. *外科理论与实践* 2016; 3: 233-237 [DOI: 10.16139/j.1007-9610.2016.03.011]
- 73 任晓晓, 张小茜, 张红梅, 冯玉光, 董秀红, 史立宏, 邵翠. 塞来昔布联合FOLFOX4方案治疗晚期胃癌的疗效及机制研究. *中国现代医学杂志* 2018; 28: 27-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.006]
- 74 钟自强, 黄桂柳, 黄赞松, 苏建伟, 周喜汉. 苦参素逆转结肠癌细胞多药耐药作用及机制研究. *右江民族医学院学报* 2017; 39: 17-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2017.01.005]
- 75 孙锋. 结直肠癌干细胞增殖及侵袭中ABCG2基因的效应. *中国组织工程研究* 2018; 22: 2057-2062 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0503]
- 76 李刚强, 朱瑞, 周海亚, 刘萍. ABCG2和CD44V6在大肠癌中的表达及临床意义. *实用癌症杂志* 2012; 27: 27-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2012.01.009]
- 77 Hu J, Li J, Yue X, Wang J, Liu J, Sun L, Kong D. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. *Oncotarget* 2017; 8: 28463-28470 [PMID: 28212529 DOI: 10.18632/oncotarget.15307]
- 78 赵炳军, 屈明, 张晓丽, 张林西. ATP结合盒式蛋白转运蛋白在结直肠癌腺癌中表达及其临床意义. *中国老年学杂志* 2017; 37: 3479-3481 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.14.044]
- 79 赖子君, 严兆坤, 靳祎祎, 冯健愉, 彭军, 林久茂. 白花蛇舌草对大肠癌耐药移植瘤ABC转运蛋白表达的影响. *现代中西医结合杂志* 2017; 26: 913-916; 1020 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2017.9.001]
- 80 陈耀. 应用CRISPR-Cas9技术敲除ABCG2对结直肠癌细胞S1-M1-80的恶性生物学行为的研究. 暨南大学, 2017
- 81 Hu J, Li J, Yue X, Wang JC, Wang JF, Liu JZ, Kong DL. Targeting BCRP/ABCG2 by RNA interference enhances the chemotherapy sensitivity of human colon cancer side population cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37: 231-236 [PMID: 28397046 DOI: 10.1007/s11596-017-1720-1]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

付方俊, 王再红, 衢州市中医医院胃肠外科 浙江省衢州市 324002

付方俊, 主治医师, 研究方向为肠胃外科.

作者贡献分布: 付方俊负责课题的设计、论文的撰写及病例的随访; 王再红负责数据分析与写作指导.

通讯作者: 王再红, 主治医师, 324002, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院胃肠外科. yjl1810117@163.com
电话: 0576-88858000

收稿日期: 2018-12-06

修回日期: 2019-01-29

接受日期: 2019-03-10

在线出版日期: 2019-03-28

Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fang-Jun Fu, Zai-Hong Wang

Fang-Jun Fu, Zai-Hong Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zai-Hong Wang, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Taizhou Hospital, 117 Suihua Road, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. yjl1810117@163.com

Received: 2018-12-06

Revised: 2019-01-29

Accepted: 2019-03-10

Published online: 2019-03-28

Abstract

BACKGROUND

In the process of concurrent chemoradiotherapy in

elderly patients with advanced esophageal cancer, bone marrow suppression often occurs. Toxic side effects such as impaired immune function affect the therapeutic effect, and many patients discontinue the radiotherapy and chemotherapy due to the above-mentioned side effects, making the tumor uncontrollable. Shengxue Tiaoyuan granules is a traditional Chinese medicine mixture, which can reduce adverse reactions during chemotherapy in patients with gastric cancer and other tumors. However, there has been no clinical report in patients with esophageal cancer.

AIM

To observe the effect of Shengxue Tiaoyuan granules on the efficacy and side effects of patients with advanced esophageal cancer undergoing concurrent radiochemotherapy.

METHODS

One hundred and fifty patients with advanced esophageal carcinoma treated at Taizhou Hospital from June 2011 to June 2016 were initially selected. All of them were given cisplatin combined with 5-fluorouracil (PDD: 20 mg/m², d1-3, 5-FU: 500 mg/m², d1-5, one chemotherapy cycle for every 28 d, in total two chemotherapy cycles) and simultaneous radiotherapy. Among these patients, 60 having leukopenia were included in this study, including 30 treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (control group) and 30 treated with Shengxue Tiaoyuan granules combined with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (observation group). White blood cells and immunological indicators of the two groups of patients were compared.

RESULTS

After treatment, the time to recovery of white blood cells

in patients with I-IV leukopenia in the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of interleukin (IL)-2, IL-12, cluster of differentiation (CD) 3^+ , $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ($P > 0.05$) between the two groups; after treatment, the values of IL-2, IL-12, $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ were significantly higher in the observation group than in the control group (68.19 ± 7.31 vs 57.82 ± 6.91 , 70.68 ± 7.56 vs 50.22 ± 5.58 , 46.05 ± 4.35 vs 39.76 ± 3.35 , 33.56 ± 3.36 vs 26.09 ± 2.21 , 1.85 ± 0.91 vs 0.96 ± 0.86 ; $P < 0.05$); the $CD8^+$ was significantly lower in the observation group than in the control group (23.85 ± 2.08 vs 30.31 ± 3.21 , $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions such as leukopenia, hemoglobin reduction, thrombocytopenia, gastrointestinal reaction, and radiation pneumonitis was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

In patients with advanced esophageal cancer with leukopenia due to concurrent radiochemotherapy, the application of Shengxue Tiaoyuan granules can improve the immune function and promote the recovery of white blood cells.

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

Key Words: Esophageal carcinoma; Radiotherapy; Cisplatin; 5-fluorouracil; Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; Shengxue Tiaoyuan Particles

Fu FJ, Wang ZH. Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 402-407
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/402.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.402>

摘要

背景

在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中,常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应,影响治疗效果,也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制。升血调元颗粒为中药合剂,在胃癌等肿瘤中能够减少患者化疗期间的不良反应,在食管癌患者中未见临床报道。

目的

观察升血调元颗粒在老年晚期食管癌同步放化疗白细胞减少患者中的应用价值分析。

方法

选择的研究对象2011-06/2016-06期间,衢州市中医医

院收治的150例晚期老年食管癌的临床资料,均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶(PDD 20 mg/m², d1-3, 5-FU 500 mg/m², d1-5, 每28 d一个化疗周期,共2个化疗周期)同步放疗进行治疗,有60例白细胞减少患者,其中30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗,作为对照组;30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗,将其作为观察组。然后将两组患者的白细胞恢复情况、免疫学相关指标等进行比较。

结果

经治疗后,观察组 I-IV 度白细胞减少患者回升至正常的时间均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗前,两组患者的白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-12、分化集群(cluster of differentiation, CD) 3^+ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平无明显差异($P > 0.05$);在治疗后,观察组患者的IL-2、IL-12、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平分别为 68.19 ± 7.31 、 70.68 ± 7.56 、 46.05 ± 4.35 、 33.56 ± 3.36 、 1.85 ± 0.91 ,明显高于对照组的 57.82 ± 6.91 、 50.22 ± 5.58 、 39.76 ± 3.35 、 26.09 ± 2.21 、 0.96 ± 0.86 ,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 $CD8^+$ 为 23.85 ± 2.08 ,明显低于对照组的 30.31 ± 3.21 ,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中,应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能,促进白细胞恢复。

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

关键词: 食管癌; 放疗; 顺铂; 5-氟尿嘧啶; 人粒细胞集落刺激因子; 升血调元颗粒

核心提要: 升血调元颗粒为中药合剂,可以减少肿瘤患者化疗期间的不良反应,在食管癌患者中未见临床报道。本研究主要探讨在晚期老年晚期食管癌患者中,在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案期间添加升血调元颗粒进行治疗,观察其对晚期老年食管癌升白细胞、免疫功能相关指标的影响。

付方俊, 王再红. 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 402-407
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/402.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.402>

0 引言

我国为食管癌的高发国家,每年因食管癌死亡的患者占全部恶性肿瘤死亡的16%以上,位居第四位^[1]。据赫

捷等^[2]报道, 由于食管癌缺乏有效的早期诊断技术, 大概超过80%的患者在有症状去医院就诊时已是局部晚期或晚期, 多数患者失去了手术机会. 多数专家认为, 无法行手术治疗的晚期食管癌患者可进行同步放化疗, 该方案能够抑制原发灶的生长, 还可以控制或消灭其他部位的隐匿病灶, 从而减少肿瘤的复发和转移, 延长患者的无进展生存时间, 使患者获得更好的预后^[3-5]. 顺铂联合5-氟尿嘧啶方案是食管癌治疗中应用最为广泛的化疗方案, 期间配合放疗能够提高患者的总生存率, 但在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中, 常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应, 影响治疗效果, 也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制^[6], 因此寻找防治老年晚期食管癌患者放化疗期间毒副反应的有效方案, 对提高患者的治疗依从性, 提高患者的临床疗效及改善其预后有着重要的临床意义^[7].

升血调元颗粒为中药合剂, 具有温养脾胃、补中益气之效, 在胃癌等肿瘤中能够减少患者化疗期间的不良反应, 在食管癌患者中未见临床报道. 本研究主要探讨在晚期老年食管癌患者中, 在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案期间添加升血调元颗粒进行治疗, 观察其对晚期老年食管癌升白细胞、免疫功能相关指标的影响, 以期为临床提供参考资料, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2011-06/2016-06, 衢州市中医医院收治的150例晚期老年食管癌, 均经消化内镜及病理检查确诊为食管癌, 所选患者临床分期均为IV期, 均行保守治疗. 排除以下情况: (1)能进流质饮食及以上; (2)Kamfaky评分在70分以上; (3)远处转移、心肝肾功能不全者; (4)严重感染性疾病、自身免疫性疾病者; (5)预计生存期低于3 mo. 均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶同步放疗进行治疗, 有60例白细胞减少患者, 依照随机数字表法分为对照组和观察组; 30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 作为对照组; 30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 将其作为观察组. 在对照组患者中, 男性有16例, 女性有14例, 年龄在61-79岁之间, 患者平均年龄为 67.1岁±7.3岁, 病灶位置上, 食管上段8例, 食管中段17例, 食管下段5例, 病程在1-5年之间, 平均3.7年±1.1年; 在观察组患者中, 男性有17例, 女性有13例, 年龄在62-80岁之间, 患者平均年龄为66.8岁±6.7岁, 病灶位置上, 食管上段7例, 食管中段18例, 食管下段5例, 病程在1-6年之间, 平均3.8年±1.1年. 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、病程等情况无明显差异, 具有可比性,

见表1.

1.2 方法

1.2.1 放射治疗: 两组患者均给予三维适形放疗, 1.8-2 Gy/次, 每天1次, 每周5次, 6 wk为一个疗程.

1.2.2 药物治疗: 两组患者在放疗第1及4周给予顺铂联合5-氟尿嘧啶方案化疗: 顺铂: 20 mg/m², 静滴, 第1-4天, 5-氟尿嘧啶: 500 mg/m², 静滴, 第1-5天, 每28 d一个化疗周期, 共2个化疗周期; 对照组患者给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗: 150 μg, 皮下注射, qd, 直至白细胞恢复正常. 观察组患者给予升血调元颗粒(广东环球药业有限公司生产)进行治疗: 10 g, 餐前口服, 每日3次, 直至白细胞恢复正常.

1.2.3 观察指标: 治疗前后, 均抽取静脉血, 使用流式细胞仪(美国BD公司生产)检测T淋巴细胞亚群[分化集群(cluster of differentiation, CD)3⁺、CD4⁺、CD8⁺]水平, 人CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺抗体购于美国R&D公司, 使用人IL-2、IL-12 ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司生产)检测细胞因子(IL-2、IL-12)水平; 记录两组患者化疗期间白细胞下降程度及治疗后白细胞回升正常的时间.

统计学处理 用SPSS 17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean±SD表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析, 在本次研究中, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、肿瘤位置、病程等情况无明显差异, 具有可比性, 见表1.

2.2 两组患者治疗后白细胞回升至正常的时间比较 经治疗后, 观察组 I-IV度白细胞减少患者回升至正常的时间均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2.

2.3 两组患者治疗前后免疫学相关指标的比较 在治疗前, 两组患者的白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-12、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4+/CD8⁺比值水平无明显差异($P>0.05$); 在治疗后, 观察组患者的IL-2、IL-12、CD3⁺、CD4⁺、CD4+/CD8⁺比值水平分别为68.19±7.31、70.68±7.56、46.05±4.35、33.56±3.36、1.85±0.91, 明显高于对照组的57.82±6.91、50.22±5.58、39.76±3.35、26.09±2.21、0.96±0.86, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者的CD8⁺为23.85±2.08, 明显低于对照组的30.31±3.21, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 详见表3.

3 讨论

临床上仅有20%左右的食管癌患者确诊后可进行手术治疗^[8-11], 对于多数患者而言, 同步放化疗是控制肿瘤进

表 1 两组患者的一般情况比较($n = 30$, mean \pm SD)

分组	性别		年龄(岁)	肿瘤位置			病程(年)
	男	女		上段	中段	下段	
对照组	16	14	67.1 \pm 7.3	8	17	5	3.7 \pm 1.1
观察组	17	13	66.8 \pm 6.7	7	18	5	3.8 \pm 1.1
P 值	>0.05		>0.05	>0.05			>0.05

表 2 两组患者治疗后白细胞回升至正常的时间比较($n = 30$, mean \pm SD, d)

白细胞下降程度	对照组		观察组		t	P 值
	n	白细胞回升至正常时间	n	白细胞回升至正常时间		
I度	5	4.33 \pm 0.62	6	3.09 \pm 0.61	2.961	<0.05
II度	9	7.82 \pm 0.78	10	4.61 \pm 0.66	3.187	<0.05
III度	10	11.36 \pm 0.95	9	6.17 \pm 0.85	5.763	<0.05
IV度	6	15.76 \pm 0.98	5	7.36 \pm 0.88	7.825	<0.05

表 3 两组患者治疗前后免疫学相关指标的比较($n = 30$, mean \pm SD)

检测指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-2 (pg/mL)	51.11 \pm 6.18	57.82 \pm 6.91	50.56 \pm 6.16	68.19 \pm 7.31 ^a
IL-12 (pg/mL)	45.01 \pm 5.09	50.22 \pm 5.58	44.86 \pm 5.67	70.68 \pm 7.56 ^a
CD3 ⁺ (%)	55.31 \pm 5.56	39.76 \pm 3.35	55.17 \pm 5.91	46.05 \pm 4.35 ^a
CD4 ⁺ (%)	36.58 \pm 4.13	26.09 \pm 2.21	36.01 \pm 4.11	33.56 \pm 3.36 ^a
CD8 ⁺ (%)	32.61 \pm 3.31	30.31 \pm 3.21	33.03 \pm 2.98	23.85 \pm 2.08 ^a
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.26 \pm 0.98	0.96 \pm 0.86	1.25 \pm 0.92	1.85 \pm 0.91 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组治疗后相比. IL: 白细胞介素; CD: 分化集群.

展, 改善预后的最重要手段. 同步放化疗多会损伤食管癌患者的免疫功能, 降低其对化疗方案的耐受性, 易出现骨髓抑制及消化道不良反应^[12-14]. 因此, 选择有效的药物方案来减轻患者放化疗期间的毒副反应(尤其是白细胞降低), 改善患者的免疫状况, 对提高患者的近期疗效及改善预后有着重要的临床意义.

骨髓抑制导致的白细胞下降是老年食管癌化疗患者无法继续治疗的重要原因^[15-17]. 临床中虽有一些药物, 如利血生、肌酐、维生素B4、皮质醇激素等可用于治疗化疗患者的低白细胞血症, 但疗效均不够理想^[18-20]. 因此, 需要寻找效果可靠、用药安全的升白药物.

据徐咏梅等^[21]报道, 在接受放化疗治疗的肿瘤患者中, 配合使用相应的中医方案, 可以减轻放化疗带来的毒副作用, 改善骨髓抑制情况, 使得临床治疗可以顺利进行. 黑秀明等^[22]通过在晚期胃癌化疗结束后配合中药进行治疗, 不仅能够增强患者的免疫功能, 还可以继续发挥抗癌效果, 预防肿瘤的复发及转移, 从而改善患者的预后. 上述研究提示, 中医药可能在改善化疗患者的

骨髓抑制、增强患者免疫功能方面发挥作用.

升血调元颗粒具有补肾健脾、益气养血的功效, 在胃癌、结肠癌患者中的应用较多^[22,23], 可改善患者的免疫状态, 升高白细胞数目, 但是关于升血调元颗粒在晚期食管癌患者中的作用尚无明确结论. 本研究中, 我们给予行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者升血调元颗粒进行治疗, 发现其可显著提高放化疗所引起的白细胞下降, 促进白细胞快速恢复正常, 而且可使患者的IL-2、IL-12、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值水平明显升高, 初步升血调元颗粒可以促进老年晚期食管癌患者的白细胞水平升高并改善其免疫状态, 有利于患者顺利完成化疗. 我们将在以后的研究工作中扩大病例进行研究, 并对现有两组患者的长期预后进行随访.

升血调元颗粒包含鸡血藤、何首乌、麦芽、骨碎补、党参、女贞子、黄芪、佛手等成分, 目前已有一些研究提示其有效成分可在造血及增强免疫中发挥作用. 例如罗霞等^[23]发现, 在骨髓受到抑制的小鼠中, 使用鸡血藤, 能够刺激造血祖细胞的生长, 随着药物剂量

及用药时间的延长, 造血祖细胞数目会逐渐增多; 鸡血藤还具有兴奋网状内皮系统, 增加白细胞吞噬功能的作用^[24]. 何首乌内含有丰富的卵磷脂, 它是血细胞合成的重要原料, 能够促进血细胞的生成与发育^[25,26]; 骨碎补、党参、女贞子等能够促进血小板的生成, 增加外周血的血小板数目^[27]. Chen等^[28]发现, 在同步放化疗的食管癌患者中, 细胞免疫功能变化较为明显, 外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞活性显著下降, 血液中细胞因子IL-2和IL-12浓度也明显降低; IL-2水平能够反映T淋巴细胞的分泌能力, 还能诱导及刺激T淋巴细胞分泌CSF、IFN- γ 、TNF等细胞因子; IL-12同时作用于T淋巴细胞及NK细胞, 增强细胞免疫功能, 促进NK细胞发挥细胞毒性功能, 诱导NK细胞分泌细胞因子, 并能够促进T淋巴细胞的增殖和活化. T淋巴细胞及细胞因子IL-2和IL-12水平的降低会使体内的抗癌功能下降, 且对放化疗的耐受性下降, 不利于临床治疗^[29]. 升血调元颗粒中的黄芪、佛手等具有增强NK细胞活性, 促进T淋巴细胞转化的作用, 改善患者体内的免疫功能, 发挥抗癌的效果^[30]. 目前, 上述成分的作用在食管癌细胞中作用尚不明确, 有待进一步的研究探索.

总之, 在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中, 应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能, 促进白细胞恢复.

文章亮点

实验背景

我国为食管癌的高发国家, 且多数患者在就诊时已失去了手术机会. 无法行手术治疗的晚期食管癌患者可进行同步放化疗, 但在老年晚期食管癌患者进行同步放化疗的过程中, 常出现骨髓抑制、免疫功能受损等毒副反应, 影响治疗效果, 也有许多患者因上述毒副反应而终止放化疗使得肿瘤无法控制.

实验动机

为寻找防治老年晚期食管癌患者放化疗期间毒副反应的有效方案, 提高患者的治疗依从性, 进而提高患者的临床疗效及改善其预后. 我们进行了本次研究, 我们推测升血调元颗粒能够减少老年食管癌患者化疗期间的不良反应.

实验目标

在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案治疗的老年食管癌患者中, 添加升血调元颗粒进行治疗, 能否升高患者的白细胞、改善免疫功能相关指标.

实验方法

回顾性分析衢州市中医医院收治的150例晚期老年食管癌的临床资料, 均给予顺铂联合5-氟尿嘧啶同步放疗进行治疗, 有60例白细胞减少患者, 其中30例患者给予重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 作为对照组; 30例患者给予升血调元颗粒联合重组人粒细胞集落刺激因子进行治疗, 将其作为观察组, 将两组患者的白细胞恢复情况、免疫学相关指标等进行比较.

实验结果

在给予顺铂、5-氟尿嘧啶化疗联合三维适形放疗方案治疗的老年食管癌患者中, 添加升血调元颗粒进行治疗, 能够升高患者的白细胞、改善免疫功能相关指标, 建议用于预防晚期老年食管癌患者放化疗期间的白细胞减少等不良反应.

实验结论

在进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者中, 应用升血调元颗粒能够改善患者的免疫功能, 促进白细胞恢复. 对进行同步放化疗白细胞下降的晚期老年食管癌患者, 推荐应用升血调元颗粒来进行治疗.

展望前景

本研究例数较少, 且研究不够深入, 需要后续的研究来进行深入研究. 本研究未来研究的方向是升血调元颗粒起效的具体机制. 本研究未来研究的最佳方法是进行前瞻性、多中心、大样本的随机对照临床研究更具有说服力.

4 参考文献

- 刘曙正, 于亮, 陈琼, 全培良, 曹小琴, 孙喜斌. 2003—2012年食管癌高发区林州市不同病理类型食管癌发病及生存状况分析. 中华预防医学杂志 2017; 51: 393-397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.05.005]
- 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策. 中国癌症杂志 2011; 10: 501-504 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2011.07.001]
- 王希龙. 不同的放化疗方法治疗Ⅲ期食管癌患者的临床效果分析. 实用癌症杂志 2015; 4: 577-579 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.04.034]
- 谭立君, 肖泽芬, 张红星, 陈东福, 冯勤周, 周宗玫, 吕纪马, 梁军, 殷蔚伯. 不能手术食管癌三维放疗与同期放化疗生存比较. 中华放射肿瘤学杂志 2015; 24: 106-110 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.002]
- 王孟, 郝长青, 赵德利, 李变云, 王进武, 雷复华, 周瑞雪, 马山蕊, 马箐, 李琰琰, 冯昊, 李新庆, 魏文强. 2005-2009年中国食管癌高发区河南省林州市、山东省肥城市食管癌及其癌前病变人群分布研究. 中华预防医学杂志 2015; 8: 677-682 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.08.003]
- 涂桂红. 顺铂联合氟尿嘧啶化疗同步放疗治疗食管癌患者不良反应的护理. 中国实用护理杂志 2012; 28: 56-57 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2012.08.070]

- 7 贺宇彤, 李道娟, 梁迪, 靳晶, 温登瑰, 陈万青, 赫捷. 2013年中国食管癌发病和死亡估计. 中华肿瘤杂志 2017; 39: 315-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.016]
- 8 段晓峰, 于振涛. 食管癌新辅助放疗联合手术与单纯手术治疗效果的随机对照试验Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 809-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.020]
- 9 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青, 赫捷. 中国食管癌发病状况与趋势分析. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 703-708 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013]
- 10 钟胜, 吴清泉, 王万伟, 陶光州, 彭进, 朱卫国. II/III期食管癌术前放疗的影像学评价对预后的影响. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 270-273 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.04.008]
- 11 周明镇, 余元祥, 郭竑, 李东升. 不同放疗剂量同期化疗治疗不能手术食管癌的临床分析. 实用医学杂志 2015; 10: 940-943 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.06.024]
- 12 李舰波, 黄益波, 郑志范. 替吉奥和顺铂方案同步调强放疗治疗胸中上段及胸上段食管癌的临床研究. 中国临床药理学杂志 2015; 3: 175-177 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.03.005]
- 13 李小军, 冯春兰, 罗海亮, 陈东基. 八珍汤辅助放疗治疗中晚期食管癌45例临床观察. 中医杂志 2016; 57: 416-419 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.05.014]
- 14 任雪姣, 王澜, 韩春, 丁博月, 韩晶, 尤杨. 食管癌同期放化疗不同放疗剂量远期疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2017; 26: 1006-1011 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.006]
- 15 程刚, 蒋祥德, 张华鹏, 杨培, 刘华, 顾康生. 卡培他滨节拍化疗联合同期加量调强放疗治疗未手术食管癌54例临床观察. 山东医药 2017; 57: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.25.030]
- 16 刘金平, 尤传文, 陆坤, 朱青. 三维适形放疗与同步化疗食管癌的效果及不良反应. 实用癌症杂志 2015; 30: 1656-1659 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.11.021]
- 17 廖君, 解冬梅. 食管癌术后放疗患者的营养状况和对放疗不良反应的影响. 河北医药 2013; 35: 1017-1018 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2013.07.027]
- 18 金灵莉, 杜致远, 卢光新, 吕飞, 尚瑞. 同步放化疗对食管癌患者免疫功能及肿瘤标志物SCC-Ag、CYFRA21-1的影响. 海南医学院学报 2017; 23: 2251-2254 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170821.003]
- 19 杨福贵, 丁凯, 黄铁, 黄瑞健. IL-2和胸腺五肽对食管癌化疗患者免疫状态及预后的影响. 中国实用医药 2018; 13: 87-89 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.03.051]
- 20 郑敏. 放疗同步顺铂+紫杉醇化疗对食管癌患者免疫功能的影响. 海峡药学 2017; 29: 114-115 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2017.11.048]
- 21 徐咏梅, 杨国旺, 胡凤山, 韩冬, 陈信义, 吴洁, 刘声, 樊庆胜. 中药辅助动脉灌注化疗治疗晚期非小细胞肺癌53例临床疗效观察. 中医杂志 2017; 58: 137-141 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.02.012]
- 22 黑秀明. 健脾活血方联合化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响研究. 实用中西医结合临床 2017; 17: 81-82 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2017.02.052]
- 23 罗霞, 陈东辉, 余梦瑶. 八珍汤和鸡血藤对环磷酰胺所致小鼠骨髓造血微环境损伤的影响. 四川大学学报(自然科学版) 2006; 43: 441-444 [DOI: 10.3969/j.issn.0490-6756.2006.02.039]
- 24 胡竹芳, 甘佳, 李荣莲. 二乌清风藤鸡血藤散剂外敷治疗类风湿关节炎的疗效. 南昌大学学报(医学版) 2017; 57: 74-75 [DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2017.02.019]
- 25 顾慧, 吕圭源, 陈素红. 何首乌"补肝肾、益精血、强筋骨"功效相关的药理研究. 世界科学技术-中医药现代化 2008; 10: 58-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3849.2008.02.012]
- 26 陈有军, 向飞军, 金嘉文, 侯少贞, 许冬瑾, 马兴田. 何首乌不同炮制品对大鼠血虚模型的补血作用. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 10: 659-663 [DOI: 10.11842/wst.2013.04.008]
- 27 瞿建杰. 重组人促红细胞生成素联合升血调元颗粒与单药重组人促红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血的疗效对比研究. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3676-3678; 3727 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.33.009]
- 28 Chen D, Gaborieau V, Zhao Y, Chabrier A, Wang H, Waterboer T, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Bencko V, Janout V, Foretova L, Mates IN, Szeszenia-Dabrowska N, Boffetta P, Pawlita M, Lathrop M, Gyllenstein U, Brennan P, McKay JD. A systematic investigation of the contribution of genetic variation within the MHC region to HPV seropositivity. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 2681-2688 [PMID: 25616963 DOI: 10.1093/hmg/ddv015]
- 29 董智骤, 赵海军, 孙聪欣, 王全乐. 升血调元颗粒联合节拍化疗治疗晚期肿瘤疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 3: 2311-2312 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2014.21.011]
- 30 任莉莉, 杨华, 魏亚宁, 杨阳, 张倩, 李芳. 升血调元颗粒对晚期结肠癌患者细胞免疫功能调节作用的研究. 河北医药 2014; 12: 1808-1810 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.12.020]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

蒙丹丽, 梁列新, 宋怀宇, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陈建红, 广西测试中心 广西壮族自治区南宁市 530021

蒙丹丽, 住院医师, 主要从事肝病和功能性胃肠病的研究.

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发项目, No. S201313-04; 广西壮族自治区卫生计生厅医疗卫生科研课题, No. Z2004002.

作者贡献分布: 蒙丹丽负责病例选择、样本取材、提取及文章撰写; 陈建红负责主要测试实验与临床资料整理; 数据分析由梁列新完成; 课题总体设计、文章修改及审阅由宋怀宇完成.

通讯作者: 宋怀宇, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科. huaiyu_song@sina.com

收稿日期: 2018-11-03

修回日期: 2019-02-10

接受日期: 2019-03-10

在线出版日期: 2019-03-28

Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Jian-Hong Chen, Huai-Yu Song

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Huai-Yu Song, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian-Hong Chen, Guangxi Testing Center, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Research and Development Project of Medical and Health Appropriate Technology in Guangxi, No. S201313-04; Medical and Health Research Project of the Department of Health of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2004002.

Corresponding author: Huai-Yu Song, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huaiyu_song@sina.com

Received: 2018-11-03

Revised: 2019-02-10

Accepted: 2019-03-10

Published online: 2019-03-28

Abstract BACKGROUND

Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a common type of ACLF, which has rapid progression and a high short-term mortality. Systemic inflammation is an important mechanism, and the increase of intestinal permeability and endotoxin translocation are the main causes of inflammatory reaction. Intestinal short chain fatty acids (SCFAs) can reduce intestinal permeability and participate in liver energy supply, which may play a protective role in hepatitis-B-related ACLF. Therefore, to study the changes of intestinal SCFA levels in patients with hepatitis-B-related ACLF may provide a new direction for the treatment of this disease.

AIM

To find out the difference of fecal SCFA levels between hepatitis-B-related ACLF patients and normal controls, and to explore its clinical significance.

METHODS

The levels of fecal acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, isovaleric acid, and total SCFAs were measured by high performance liquid chromatography (HPLC), and twenty-five ACLF patients and 15 healthy individuals were measured separately. The levels of SCFAs were compared when patients were divided into different groups by the characteristics of encephalopathy or Child-Pugh score.

RESULTS

The levels of propionic acid, isovaleric acid, and total SCFAs in the ACLF group were significantly lower than

those in the control group. In the ACLF group, the levels of acetic acid, propionic acid, and total SCFAs of the patients with hepatic encephalopathy were significantly lower than those without ($P < 0.05$). The acetic acid level in the Child-Pugh C group was significantly lower than that in the Child-Pugh B group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The levels of intestinal SCFAs in ACLF patients are lower than those in normal controls, and the levels of intestinal acetic acid, propionic acid, and total SCFAs in ACLF patients with hepatic encephalopathy are lower than those without. These changes may be associated with the pathogenesis of hepatic encephalopathy. The level of intestinal acetic acid may reflect ACLF patients' liver reserve function.

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

Key Words: Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure; Short chain fatty acids; Hepatic encephalopathy; Child-Pugh score

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY. Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 408-414

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.408>

摘要

背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢加急性肝衰竭中的常见类型,病情进展快,短期死亡率高。全身炎症反应是慢加急性肝衰竭重要的机制,而肠道通透性增加、内毒素移位增加是引起炎症反应的原因之一。肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性、参与肝脏能量供应,可能在ACLF中起到一定保护作用。因此研究ACLF患者的肠道SCFAs水平变化,可能为该疾病的治疗提供新的方向。

目的

探讨ACLF患者与正常人相比肠道SCFAs浓度的变化及其临床意义。

方法

25名ACLF患者(病例组)、15名健康者(对照组)。应用高效液相色谱法检测两组粪便SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸及总SCFAs)的水平。根据病例组是否合并肝性脑病,Child-Pugh分级等不同病情分组,对SCFAs水平差别进行分析。

结果

ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平显著低于对照组($P < 0.05$)。病例组伴肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平显著低于不伴肝性脑病患者($P < 0.05$)。Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者($P < 0.05$)。

结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降;肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降,可能参与肝性脑病的发病;肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能。

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

关键词: 乙肝相关慢加急性肝衰竭, 肠道短链脂肪酸, 肝性脑病, Child-Pugh分级

核心提要: 本文以乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者为研究对象,发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总短链脂肪酸谱(short chain fatty acids, SCFAs)水平下降,而发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较未发生者下降,SCFAs下降可能在慢加急性肝衰竭中起到一定作用,值得探索。

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇. 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 408-414

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.408>

0 引言

慢加急性肝衰竭患者病情重,病情变化快,死亡率高达50%-90%^[1],虽然经过多年攻关研究,但仍然疗效不够理想,值得深入研究。我们的前期研究发现,慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高,肠道屏障功能受损^[2]。而慢性重度乙型肝炎病毒性肝炎进展到慢性加急性肝衰竭的病人并不少见。肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性,增强肠黏膜屏障,同时还参与肝脏能量供应^[3,4]。但目前少见慢加急性肝衰竭与肠道SCFAs水平的相关研究。本研究应用高效液相色谱法(High efficiency liquid chromatography, HPLC)检测乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者粪便SCFAs水平变化,旨在研究其变化与正常人有无不同,并探讨肠道SCFAs水平与肝性脑病、肝功能储备的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2015-12在广西壮族自治区人民

医院消化内科、南宁市第四人民医院肝病科确诊的乙肝相关ACLF住院患者作为病例组, 同期体检健康者作为对照组. 研究取得广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会的批准同意.

纳入的病例组患者满足2012年修订的《肝衰竭诊治指南》^[5]中慢加急性肝衰竭的诊断标准. 合并肝性脑病者的诊断符合《中国肝性脑病诊治共识意见(2013)》^[6]中肝性脑病的诊断标准. 病例组共25例, 其中男21例, 女4例, 年龄范围21-65岁, 平均年龄42岁 \pm 12岁.

病例组的排除标准为: 同时患有其他型病毒性肝炎、肝癌、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病或者自身免疫性肝病者; 合并高血压病、糖尿病、胃肠道肿瘤、慢性胃肠道疾病(克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征等); 有消化道手术史, 近1 mo内有急性胃肠道疾病症状者; 孕妇、哺乳期女性, 或患有精神疾病者; 取标本前4 wk内使用抗生素、微生态制剂; 取标本3 d前使用抗性淀粉、欧车前/卵叶车前、燕麦麸、菊粉、乳果糖等.

对照组为体检健康者, 既往无肝炎病史、无肝病症状、体征, 肝功能无异常, 肝炎病毒标记物阴性. 共15名, 其中男5例, 女10例, 年龄范围24-57岁, 平均39岁 \pm 10岁.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 收集病例组及对照组的一般人口学资料、病史资料、实验室检查等. 予改良的Child-Pugh分级对肝功能储备进行评估.

1.2.2 血标本的采集、检测: 清晨时抽取空腹静脉血, 统一检测血常规、肝肾功能、病毒性肝炎(甲、乙、丙、丁、戊型)抗原抗体检测、HBV-DNA、甲胎蛋白等.

1.2.3 粪便标本的采集、保存、预处理及测定: (1)采集、保存、预处理: 取当日新鲜粪便10 g, 置于清洁粪便盒, -80 °C冰箱中冷冻保存, 待成批检测. 取0.5 g粪便样本自然解冻, 取其中0.3 g粪便标本装到塑料管, 加入1000 μ l超纯水, 涡旋振荡, 离心(4 °C, 1900 g, 10 min), 初步去除粗颗粒, 取上清液, 再次离心(4 °C, 10000 g, 10 min)后, 取上清液经Millex-GS 0.22 μ m滤膜过滤, 留取滤过液送检. (2)测定: 用HPLC法, 采用美国Waters 2695高效液相色谱仪, 检测器为2996-紫外检测器, 检测波长为217 nm. 乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸等SCFAs的标准品购自sigma公司. 色谱条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-AQ色谱柱(250 mm \times 4.6 mm), 磷酸二氢铵(pH 2.7): 甲醇=7: 3, 流速: 0.8 mL/min, 进样量50 μ L, 柱温: 30 °C. 以上5种SCFAs及总SCFAs水平通过色谱图峰面积计算.

统计学处理 满足正态分布数据予 t 检验, 不满足正态性数据, 则采用Mann-Whitney秩和检验. 数据用中

位数和四分位数间距[M(QR)]或mean \pm SD表示, 采用SPSS 22.0进行统计分析. $P<0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例组基本资料 病例组与对照组的年龄差别无统计学意义($P>0.05$), 病例组及对照组基本资料如表1所示.

2.2 肠道SCFAs色谱图 采用HPLC法, 测出病例组及对照组粪便中5种SCFAs水平图谱, 如图1所示, 从色谱图可以看出, 两组标本的谱峰分离良好, 满足测定要求.

2.3 两组肠道SCFAs水平比较 病例组、对照组的各SCFAs及总SCFAs水平如表2所示, 其中丙酸、异戊酸、总SCFAs水平差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.4 ACLF患者伴/不伴肝性脑病组肠道SCFAs水平比较 病例组中按是否合并肝性脑病分为肝性脑病组($n=6$)、无肝性脑病组($n=19$)两组, 对比肠道SCFAs水平差异. 如表3所示, 发现合并肝性脑病的慢重肝患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者低, 具有统计学意义($P<0.05$).

2.5 ACLF患者不同Child-Pugh分级、HBV-DNA水平的肠道SCFAs水平比较 将病例组患者按肝功能储备不同可分为2组: Child-Pugh B级($n=9$)、Child-Pugh C级($n=16$), 本研究无Child-Pugh评分为A级的病人. 如表4所示, Child-Pugh B级粪便乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、总SCFAs水平均低于Child-Pugh B级的患者. 其中, Child-Pugh C级组的乙酸水平降低有统计差异($P<0.05$). 如表5所示, 病例组中, HBV阳性与阴性的患者各SCFAs及总SCFAs水平无统计学差异(P 均 <0.05).

3 讨论

SCFAs是包含1-6个碳原子的有机酸, 包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、乳酸等. 肠道SCFAs对肠道的能量供应、肠黏膜屏障的维持、肠道免疫调节等方面有重要作用^[3]. SCFAs可通过营养肠上皮细胞、加粘液层分泌、增加紧密连接蛋白合成等增强肠道屏障、减少肠道通透性^[7-9], 此外肠道SCFAs还参与肝脏能量供应^[4]. 我们的前期研究发现, 慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高, 存在早期肠道屏障损害, 并对其病情发展有促进作用^[2].

本研究发现, ACLF患者的肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平明显低于正常人. 有报道富膳食纤维饮食、肠道产SCFAs菌多、肠道转运时间延长等均可使肠道SCFAs产生增多^[10]. 慢加急性肝衰竭患者消化道症状明显, 食欲明显减退, 从而导致SCFAs饮食来源减少. Li等^[11]发现, 慢性重型肝炎患者肠道拟杆菌、双歧杆菌等主要产SCFAs细菌数量明显减少, 而肠杆菌数

表 1 基本资料

分组	性别/n	年龄(岁)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	肝性脑病分级/n	CP分级/n	HBeAg/n	HBV-DNA/n
病例组	男/21	42 \pm 12	358.41 \pm 156.77	32.41 \pm 6.25	19.95 \pm 6.27	1级/2	B级/9	阳性/3	阳性/16
	女/4					2级/4	C级/16	阴性/22	阴性/9
						无/19			
对照组	男/10	39 \pm 10	10.62 \pm 2.81	41.25 \pm 2.75	13.3 \pm 0.74	—	—	阳性/0	阳性/0
	女/5							阴性/15	阴性/15
P值		0.853	0.00	0.000	0.000	—	—	—	—

TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; CP分级: Child-Pugh分级; HBeAg: 乙肝e抗原; HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 $> 500/\text{mL}$; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 $< 500/\text{mL}$.

表 2 病例组、对照组短链脂肪酸的水平[M(QR), mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
病例组	25	1.89 (4.17)	1.11 (4.01)	0.96 (2.79)	0.0 (0.58)	0.22 (1.14)	6.55 (11.13)
对照组	15	5.59 (11.67)	6.28 (6.63)	2.96 (7.84)	0.9 (1.59)	3.08 (7.57)	29.37 (36.61)
Z值	—	-1.728	-2.478	-1.171	-1.7	-3.101	-2.952
P值	—	0.088	0.013 ^a	0.255	0.112	0.002 ^a	0.003 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

表 3 病例组肝性脑病及无肝性脑病组患者的短链脂肪酸水平对比[M(QR)/mean \pm SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
肝性脑病组	6	0.51 \pm 0.49	0.41 \pm 0.59	0.34 (1.16)	0.00 (0.24)	0.00 (1.85)	2.51 \pm 2.78
无肝性脑病组	19	3.59 \pm 3.78	2.48 \pm 2.23	0.98 (5.16)	0.07 (0.69)	0.25 (1.18)	11.50 \pm 9.91
t值/Z值	—	-3.463	-3.663	1.303	1.373	0.986	-2.165
P值	—	0.002 ^a	0.001 ^a	0.221	0.221	0.366	0.041 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

表 4 病例组不同Child-Pugh分级的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean \pm SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
Child-Pugh B级	9	4.45 (3.50)	2.62 \pm 2.40	0.98 (4.37)	0.11 (0.74)	0.75 (1.03)	9.57 (13.1)
Child-Pugh C级	16	1.01 (1.91)	1.62 \pm 1.99	0.82 (2.99)	0.00 (0.41)	0.00 (1.06)	5.72 (10.08)
t值/Z值	—	-1.990	1.122	-0.406	-1.649	-1.755	-1.645
P值	—	0.049 ^a	0.273	0.718	0.136	0.095	0.108

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

量增加. 拟杆菌则主要产丙酸、乙酸, 双歧杆菌主要产乙酸、乳酸. 产SCFAs菌群减少可能使肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs等水平下降. 因此, ACLF患者肠道SCFAs水平下降, 可能是食物摄入不足和肠道菌群变化共同作用的结果. 肠道SCFA的减少, 反过来加重肠道上皮细胞损害, 使得肠道通透性增加、内毒素移位增加, 促进疾

病进展.

当肝功能严重受损或者存在门体分流等时, 氨、SCFAs、硫醇、酚类等产物进入脑组织增多, 协同参与肝性脑病的发生. SCFAs进入大脑后可能通过影响神经传导、干扰脑组织能量代谢, 导致动物出现意识障碍症状^[12]. 在王慧^[13]的研究中, 30名肝性脑病患者肠道

表 5 病例组不同HBV-DNA水平的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean ± SD, mmol/L]

	<i>n</i>	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
HBV-DNA阳性	8	5.64 ± 4.96	0.89 (5.57)	2.79 (12)	0.06 (0.23)	0.32 (1.09)	15.75 ± 13.06
HBV-DNA阴性	17	1.54 ± 1.55	1.18 (3.81)	0.07 (1.39)	0.00 (0.72)	0.22 (1.51)	6.33 ± 5.57
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值	—	2.290	-0.471	-1.670	0.000	0.241	1.956
<i>P</i> 值	—	0.053	0.669	0.110	1.000	0.842	0.085

HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 > 500/mL; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 < 500/mL.

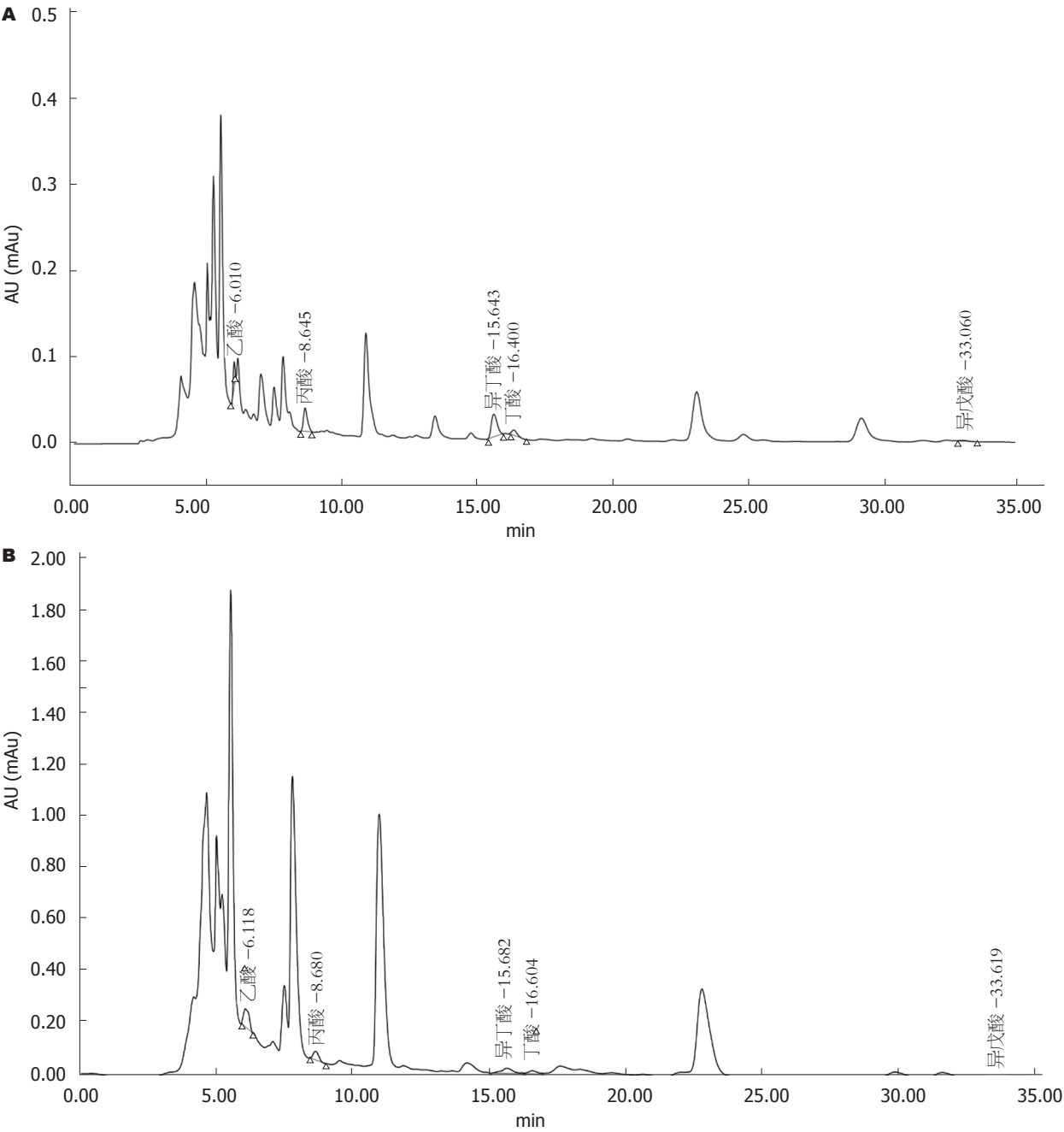


图 1 病例组、对照组短链脂肪酸测定液相色谱图. A: 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者粪便短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)高效液相色谱图; B: 健康体检者粪便SCFAs高效液相色谱图.

产SCFAs菌拟杆菌、双歧杆菌较正常对照组明显减少。我们研究发现伴肝性脑病的ACLF患者, 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs等水平下降, 其原因我们推测一方面可能有肠道SCFAs总合成水平降低的原因, 另一方面不排除是肠道通透性增加, 由肠道进入外周血中的SCFAs相对增多, 进而中枢神经系统的SCFAs水平增高, 参与ACLF患者肝性脑病的发生。

有研究发现, 慢性乙型病毒性肝炎后肝硬化患者肠道主要产SCFAs菌——拟杆菌丰度与Child-Pugh评分呈负相关关系^[14]。肝硬化患者肠道产乙酸菌双歧杆菌减少, Child-Pugh B、C级患者菌群失调较A级严重^[15]。本研究中, Child-Pugh C级的患者乙酸水平显著低于Child-Pugh B级患者, 与上述研究有吻合之处, 但其他肠道SCFA水平未提示有统计学差异, 可能和本研究样本量偏小有关, 仍待今后进一步研究。本文中研究对象为ACLF, 并未发现不同HBV-DNA水平的患者肠道SCFAs水平存在统计学差别, 两者关系有待研究。

总之, 我们发现ACLF患者肠道SCFAs水平明显低于正常人, 伴肝性脑病的患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者下降, Child-Pugh评分为C级的患者乙酸水平较Child-Pugh B级患者低, 以上发现提示肠道SCFAs的变化可能在ACLF患者的病情进展中发挥一定的作用, 针对肠道SCFAs的干预措施有可能是改善其预后是一个新的研究方向, 值得临床进一步深入研究。

文章亮点

实验背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病情进展快, 预后差。慢性重型乙肝患者肠道黏膜通透性增高短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)在营养肠道、维持肠道屏障、肝脏能量代谢中发挥作用, 其变化可能在该病中起到一定保护作用。

实验动机

通过比较ACLF与正常对照、不同病情(肝性脑病, Child-Pugh分级等)患者粪便SCFAs变化情况, 初步探究肠道SCFAs与该病的关联。

实验目标

本研究结果为探索SCFAs在ACLF患者疾病治疗、病情预后评估方面提供了线索, 为未来的深入研究提供了方法参考。

实验方法

通过高效液相色谱技术, 检测到患者的肠道SCFAs水平

下降, 并且在合并症较多、病情较重时某些SCFAs含量下降, 并具有统计学意义, 为SCFAs在该病的进一步应用提供线索, 达到了研究目的。

实验结果

研究发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平下降, 而发生肝性脑病患者较未发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 病情较重的Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者, 提示SCFAs可能在这一疾病的发生发展中有一定作用, 某些SCFAs可能与特定疾病进展有关, 未来值得进一步研究。

实验结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降; 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 可能参与肝性脑病的发病; 肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能。本研究采用高效液相法检测SCFAs, 提示结果较稳定, 适合推广。

展望前景

因本研究为初步探索性研究, 研究病例数相对偏少, 且未能纳入肝硬化等患者人群, 未来有待扩大样本量、扩大患者人群, 也有待从分子水平等进一步探究, 以期对临床有更大的指导意义。

4 参考文献

- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-261 [PMID: 11867872 DOI: 10.1159/000047017]
- 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄云花, 梁列新. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 31: 3561-3565 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.31.018]
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
- Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *实用肝脏病杂志* 2013; 3: 210-216
- 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). *中国医学前沿杂志(电子版)* 2014; 2: 81-93
- Inagaki A, Sakata T. Dose-dependent stimulatory and inhibitory effects of luminal and serosal n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig distal colonic mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51: 156-160 [PMID: 16161765]
- Tong LC, Wang Y, Wang ZB, Liu WY, Sun S, Li L, Su DF, Zhang LC. Propionate Ameliorates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis by Improving Intestinal Barrier Function and Reducing Inflammation and Oxidative Stress. *Front Pharmacol* 2016; 7: 253 [PMID: 27574508 DOI: 10.3389/fphar.2016.00253]
- Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis

- M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes JB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochemical J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/BJ20082222]
- 10 Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72 [PMID: 12740060 DOI: 10.1079/PNS2002207]
- 11 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 869-872 [PMID: 11780370]
- 12 李兆申, 贾林. 肝性脑病. 人民军医出版社; 2007
- 13 王慧, 张艳鹤, 常文娟, 杨记康. 初步分析肝性脑病患者肠道菌群结构的变化. *临床医药文献电子杂志* 2016; 25: 4991; 4993
- 14 Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175 [PMID: 24369878 DOI: 10.1186/1471-230X-13-175]
- 15 黄晓宇, 李刚平, 寇继光, 李蕾, 夏秀梅, 杨玲-, 侯晓华. 肝硬化患者肠道菌群失调与Child-Pugh分级的关系. *临床肝胆病杂志* 2015; 3: 392-395

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

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性文章, 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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax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^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, 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

